

Doctorado en Biología Molecular y Celular

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE



**FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LITIO EN
PACIENTES PSIQUIÁTRICOS**

**Trabajo presentado por M^a Isabel Pérez Castelló
para obtener el título de Doctora por la Universidad Miguel
Hernández de Elche**

M^a Isabel Pérez Castelló

Elche, abril de 2016

Dña. MARIVAL BERMEJO SANZ, Doctora en Farmacia y Catedrática en la Universidad Miguel Hernández de Elche, Dña ISABEL GONZÁLEZ ÁLVAREZ, Doctora en Farmacia y Contratada Doctor en la Universidad Miguel Hernández de Elche y D. JOSÉ LUIS MARCO GARBAYO, Doctor en Farmacia y Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Francesc de Borja de Gandía

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, “*Farmacocinética poblacional de litio en pacientes psiquiátricos*” presentado por Dña. M^a Isabel Pérez Castelló para optar al título de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y, una vez revisado, no encuentran objeciones para que sea presentado a su lectura y defensa.

Y para que así conste, firman el presente certificado en San Juan, a 26 de abril de 2016.

Fdo: M^a Val Bermejo Sanz Fdo: José Luis Marco Garbayo

Fdo: Isabel González Álvarez

A Marta, Ana e Isabel

Por ellas y para ellas



Agradecimientos

Mi más profundo agradecimiento a mis directores de tesis; la Dra. M^aVal Bermejo Sanz, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral y por sus acogidas recomendaciones; a la Dra. Isabel González Álvarez, por su tiempo, esfuerzo y dedicación; y al Dr. José Luis Marco Garbayo, compañero siempre generoso, por su apoyo y confianza en mi trabajo, y por compartir conocimientos y experiencias profesionales que han sido de gran valor.

Gracias al Departamento de Biología Molecular y Celular de la UMH por la confianza depositada en este proyecto. A Victor Mangas Sanjuan, muchas gracias por tu colaboración y estar siempre dispuesto a ayudarme.

Asimismo, expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Enrique Soler Company, precursor del proyecto, por su inestimable participación. Mención especial y afectuosa en memoria del Dr. Vicente Germán Casabó Alós, siempre con sus valiosas aportaciones.

Para mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Francesc de Borja, mil gracias por vuestra ayuda, comprensión y apoyo constante. Para todos los miembros del Servicio de Psiquiatría del Departamento de Gandía, vayan también mis más sinceros agradecimientos.

Y por supuesto para mi familia, por todo el ánimo que he recibido de ellos, especialmente a mi suegra, Lola, siempre dispuesta a colaborar. Y a los principales sufridores de esta travesía Paco y mis tres hijas, Marta, Ana e Isabel, gracias por vuestra comprensión, paciencia y por las palabras de ánimo que constantemente me habéis dado.

ÍNDICE

Índice.....	1
Abreviaturas	7
Resumen.....	11
Antecedentes	21
II.1. TRASTORNO BIPOLAR	21
II.1.1. Epidemiología	21
II.1.2. Etiología	22
II.1.3. Manifestaciones clínicas	26
II.1.4. Diagnóstico	28
II.1.5. Clasificación	31
II.1.6. Curso y pronóstico	33
II.1.7. Tratamiento.....	35
II.2. LITIO	56
II.2.1. Antecedentes históricos	56

II.2.2. Propiedades físico-químicas	57
II.2.3. Propiedades farmacológicas: mecanismo de acción	58
II.2.4. Aplicaciones terapéuticas/ Indicaciones.....	63
II.2.5. Dosificación.....	64
II.2.6. Efectos adversos y toxicidad.....	65
II.2.7. Intoxicación	71
II.2.8. Interacciones.....	72
II.2.9. Características farmacocinéticas	79
II.2.10. Monitorización de los niveles plasmáticos	90
II.3. CLÍNICA DEL LITIO	92
II.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO	94
II.4.1. Estimación de parámetros farmacocinéticos individuales	94
II.4.2. Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.....	104
Objetivos	121
Material y métodos	123
III.1 CONSULTA FARMACEUTICA DEL LITIO.....	123
III.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	129
III.2.1. Características de los pacientes	129

III.2.2. Variables de estudio.....	131
III.3. DOSIFICACION Y MONITORIZACION.....	136
III.3.1. Toma de muestra	136
III.3.2. Técnica analítica	139
III.3.3. Monitorizacion	141
III.4. ANALISIS POBLACIONAL.....	141
III.4.1 Preparación de los datos	141
III.4.2 Selección del modelo de varianza	145
III.4.3. Análisis exploratorio inicial	150
III.4.4. Desarrollo del modelo	154
III.4.5. Relevancia clínica y predicción de la probabilidad asociada al intervalo terapéutico.....	155
III.4.6. Validacion del modelo final	156
III.5. ANALISIS ESTADISTICO	160
III.5.1. Pruebas estadísticas realizadas.....	160
III.5.2.Criterios estadísticos de selección del modelo farmacocinético.....	161
III.5.3 Software utilizado.....	163
Resultados	165
IV.1 Análisis exploratorio de los datos.....	165

IV.1.1 Datos de concentraciones plasmáticas vs tiempo ..	165
IV.1.2 Análisis y selección de covariables.....	169
IV.2 Modelo farmacocinético poblacional	171
IV.2.1 Modelo farmacocinético sin covariables	171
IV.3 Validación interna	176
IV.3.1 Análisis y selección de covariables.....	178
IV.3.2 Modelo cinético con covariables	191
IV.4 Validación del modelo	196
IV.4.1 Validación interna	196
IV.5 Relevancia clínica y capacidad predictiva.....	200
IV.6 Consulta farmacéutica del litio	202
IV.7 Monitorización de litio	207
Discusión.....	213
V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO POBLACIONAL	213
V.1.1. Características de los pacientes.....	213
V.1.2. Técnica analítica.....	216
V.1.3. Análisis exploratorio de los datos	218
V.1.4. Modelo farmacocinético poblacional.....	219
V.1.5. Análisis de las covariables predictoras de la variabilidad farmacocinética.....	223

V.2. VALIDACIÓN DEL MODELO PROPUESTO	226
V.3 CONSULTA FARMACEUTICA DEL LITIO	230
V.4 Monitorizacion.....	233
V.5 limitaciones del estudio.....	233
Conclusiones.....	235
Bibliografia.....	239





ABREVIATURAS

AGE: edad del paciente
AHC: antidepresivos heterocíclicos
AINE: analgésicos no esteroideos
ANCA: antagonistas del calcio
ANOVA: análisis de la varianza
ANSI: ansiolíticos
ANTD: antidiabéticos
ANTE: antiepilépticos
ATC: antidepresivos tricíclicos
ATD: antidepresivos
AUC: área bajo la curva
BIPE: biperideno
BSA: área superficial corporal
BZD: benzodiazepinas
C: concentración de fármaco en cada compartimento

Abreviaturas

CFLi: consulta farmacéutica del litio
CL: aclaramiento
CLBW: aclaramiento de creatinina calculado con el peso corporal magro
CLR: aclaramiento renal
Cmax: concentración máxima
CR: creatinina sérica
CTBW: aclaramiento de creatinina calculado con el peso corporal total
DRUG: consumo de drogas de abuso
DUI: diuréticos.
E: tasa de extracción
EE: error estándar
f: flujo sanguíneo
HGT: altura en centímetros
HYPN: hipnóticos
IBW: peso ideal en kilogramos
IC90%: intervalo de confianza del 90%
IECA: inhibidores del sistema renina-angiotensina
IRS: inhibidores de la recaptación de serotonina
kA: constante de velocidad de absorción real
kel: constante de eliminación
KM: constante de Michaelis-Menten
LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción
LBW: peso magro en kilogramos
NONMEM: programa informático, NON Linear Mixed Effects Modeling
NTP: neurolépticos
Q: cantidad de analito en cada compartimento
S: solubilidad
SC: suma de cuadrados de la variabilidad

SCI: suma de cuadrados de la variabilidad interindividual

SCR: suma de cuadrados de la variabilidad residual

SEX: género del paciente

SMK: fumador

$t(v, \alpha)$: t de Student con v grados de libertad y probabilidad α

t : tiempo transcurrido desde la administración del fármaco

TBW: peso total en kilogramos

T_{max} : tiempo al que se produce la concentración máxima

V : volumen de distribución aparente

YTRT: años de tratamiento

ε : variabilidad residual

η_j : variabilidad interindividual

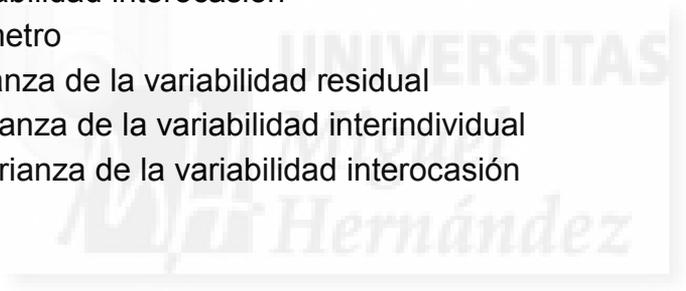
η_{jo} : variabilidad interocasión

θ : parámetro

σ^2 : varianza de la variabilidad residual

ω_i^2 : varianza de la variabilidad interindividual

ω_{io}^2 : varianza de la variabilidad interocasión





RESUMEN

El litio sigue siendo tras muchos años el tratamiento de primera elección del trastorno bipolar, enfermedad mental de carácter crónico, caracterizada por la aparición de forma cíclica y alternante de fases depresivas y fases maníacas.

Las características que presentan los pacientes con trastorno bipolar: ser enfermos crónicos; psiquiátricos, lo que conlleva en ocasiones presentar recepciones sensoriales y cognitivas disminuidas; en tratamiento con un fármaco de una gran variabilidad farmacocinética interindividual y residual, estrecho intervalo terapéutico; frecuente aparición de efectos adversos y en la mayoría de los casos pacientes polimedicados, hacen de los mismos ser candidatos idóneos de recibir una atención farmacéutica individualizada, por ello se implantó en nuestro hospital la Consulta Farmacéutica de Litio, donde el farmacéutico mediante una interacción directa con el paciente y

cooperando con el resto de profesionales de la salud, dirige sus esfuerzos hacia la provisión de una farmacoterapia responsable con el propósito de alcanzar unos resultados óptimos que mejoren la calidad de vida del paciente.

La relación existente entre los niveles plasmáticos del litio y la respuesta clínica está bien establecida. Esto, junto al estrecho intervalo terapéutico (0,5-1,3 mEq/l) y la gran variabilidad interindividual en los parámetros cinéticos del mismo confirman la necesidad de llevar a cabo una monitorización farmacocinética de los niveles séricos de litio con objeto de ajustar de forma individualizada la dosis y obtener una respuesta satisfactoria, es decir, segura y efectiva. Cuando los niveles plasmáticos son superiores a 1,3 mEq/l suelen presentarse trastornos intestinales y anorexia. Por encima de 1,5 mEq/l aparecen fasciculaciones musculares, hiperreflexia, ataxia, somnolencia, alteraciones electroencefalográficas e incluso convulsiones.

El litio se administra por lo general en forma de comprimidos de liberación retardada de carbonato de litio, normalmente en dos o tres tomas y en dosis comprendidas entre los 600 y 1200 mg al día. En España sólo está disponible comercialmente un preparado, Plenur® comprimidos de 400 mg de carbonato de litio, de liberación retardada, equivalentes a 10,83 mEq de litio.

La cinética del litio se ajusta a un modelo bicompartimental. En la práctica clínica los muestreos de sangre para la determinación de niveles plasmáticos de litio se realizan una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario y en fase de eliminación (8-12 h tras la última dosis), siendo posible

utilizar el modelo monocompartimental para realizar los cálculos farmacocinéticos.

Se absorbe completamente por vía oral, alcanzando la concentración plasmática máxima de 3 a 12 horas tras la administración de los preparados de liberación retardada. Se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, atraviesa la placenta y se excreta a través de la leche materna. El volumen de distribución es de 0,7-0,9 L/ Kg.

No se metaboliza y no se une a proteínas plasmáticas, por lo que caracteriza su perfil farmacocinético es su eliminación renal, principalmente por filtración glomerular. Siendo su aclaramiento renal un 20% del aclaramiento de creatinina. La semivida de eliminación en la fase inicial ($t_{1/2\alpha}$) es de 6 horas, y en la fase final ($t_{1/2\beta}$) de 18 a 24 horas.

Diferentes estados fisiopatológicos (insuficiencia renal, embarazo, hipotiroidismo...) y la administración concomitante de algunos fármacos (diuréticos, AINEs, aminofilina...) pueden alterar el aclaramiento de litio.

La variabilidad interindividual en los parámetros cinéticos de litio, así como su estrecho intervalo terapéutico aconsejan la monitorización individualizada de los niveles plasmáticos de litio, para establecer pautas posológicas seguras y eficaces.

La individualización del tratamiento con fármacos de estrecho intervalo terapéutico requiere del conocimiento previo del comportamiento cinético del fármaco en la población. De esta forma, mediante la combinación de estos parámetros farmacocinéticos con las concentraciones experimentales obtenidas de cada paciente, se podrán estimar los parámetros farmacocinéticos individuales de litio con los que se diseñarán

regímenes de dosificación más adecuados a nuestros pacientes, al contemplarse las características de la población a la que pertenece el paciente en las estimaciones farmacocinéticas y así, optimizar la respuesta farmacológica. Así mismo, el conocimiento de la variabilidad tanto interindividual como residual nos permitirá conocer el grado de precisión con el que se predice la respuesta cinética en un individuo determinado.

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Caracterizar el comportamiento farmacocinético poblacional de litio utilizando una población de pacientes psiquiátricos del Departamento de Salud de Gandía.
2. Identificar y evaluar la influencia de diferentes covariables o predictores sobre el aclaramiento aparente de litio y su variabilidad.
3. Desarrollar y validar un modelo bayesiano para predecir el comportamiento cinético de litio a nivel individual, a partir de las concentraciones plasmáticas obtenidas.
4. Analizar la atención farmacéutica individualizada a través de la Consulta Farmacéutica de Litio para evitar problemas relacionados con los medicamentos.
5. Mejorar la adherencia al tratamiento con litio moritorizando a los pacientes e informándoles sobre su enfermedad y tratamiento.

Se realizó un estudio observacional descriptivo de todos los pacientes atendidos en la Consulta Farmacéutica de Litio, durante un período de dos años. A partir de las hojas de monitorización farmacocinética disponibles en el Servicio de Farmacia recopilamos todos los pacientes en tratamiento con litio atendidos por los psiquiatras de nuestra área de influencia. Con esta información y en colaboración con el resto del equipo sanitario de salud mental nos pusimos en contacto con estos pacientes para su primera consulta.

En la primera entrevista con el paciente se les informó del estudio, así como de la total libertad para participar en el mismo. Simultáneamente realizamos una encuesta dirigida al paciente intentando que éste expresara sus dudas e inquietudes frente a su enfermedad y tratamiento, así como identificar datos complementarios a los de la historia clínica, como, efectos secundarios, hábitos dietéticos, hábitos tóxicos, utilización de otra medicación no prescrita por el psiquiatra, otra patología existente, etc. Se diseñó una hoja informativa dirigida al paciente, en la cual de forma clara y sencilla le informamos sobre el tratamiento con litio, eficacia del mismo, importancia del cumplimiento, forma de administración, qué hacer ante el olvido de una dosis, posibles efectos secundarios, síntomas de toxicidad, interacciones medicamentosas y teléfonos de contacto para atender cualquier duda o problema que tuviera el paciente.

Se elaboró una hoja de seguimiento por paciente donde se recogieron todos los datos demográficos, clínicos, farmacoterapéuticos y farmacocinéticos, así como cualquier tipo de problema o incidencia comentada por los pacientes y las diferentes actuaciones farmacéuticas realizadas.

La población de estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales de litio estaba formada por 86 pacientes adultos, diagnosticados de trastorno bipolar y en tratamiento con carbonato de litio (278 determinaciones plasmáticas).

En primer lugar se estableció el modelo farmacocinético poblacional adecuado para la descripción de las observaciones obtenidas de litio en los pacientes del estudio. Se determinó el modelo bicompartimental como mejor modelo y se definió el modelo de error y la variabilidad asociada a dichos parámetros.

En el estudio de la variabilidad interindividual se desarrollarán dos modelos farmacocinéticos. En uno de ellos se presentó la variabilidad interindividual sobre el aclaramiento poblacional y en el segundo modelo la variabilidad se introdujo sobre el parámetro fracción biodisponible (F1) en forma de inter-ocasión. Siendo este último modelo el que mejor reprodujo el comportamiento observado.

Una vez identificado el modelo farmacocinético poblacional, se analizarán mediante aproximaciones manuales y automatizadas las relaciones parámetro-covariable. El objetivo concreto de este análisis consistió en determinar si la capacidad predictiva del modelo se incrementaba cuando alguna de las covariables recogidas (continuas y categóricas) presentaba alguna significación estadística. En nuestro caso, el resultado fue concluyente en todas ellas, el aclaramiento de creatinina peso magro (CLBW sobre el CL), permitió disminuir la función objetivo en 46.5 unidades (p valor < 0.001).

La covariable finalmente seleccionada, aclaramiento de creatinina calculada según el peso magro, presenta significación

desde el punto de vista clínico, ya que se trata de una covariable: incluida en la rutina clínica, de fácil estimación y con relevancia clínica, ya que el litio presenta eliminación renal.

El modelo farmacocinético poblacional definitivo se validó mediante las técnicas de validación interna visual predictive check (VPC) y bootstrap. Ambas aproximaciones confirmaron que los parámetros de nuestro modelo eran adecuados, y se obtuvieron los siguientes valores:

Parametro	VALOR	RSE [%]
F1	1 Fix	-
Cl [L·h ⁻¹]	0.42	9
V1 [L]	15.2	26
Q [L·h ⁻¹]	0.60	24
V2 [L]	31.2	27
CLBW sobre CL	0.44	22
IOV F1 [CV%]	23	22
Error residual [mEq/L]	0.15 Fix	-

F1: fracción de dosis biodisponible; CL: aclaramiento; V1: volumen de distribución aparente en el compartimento central; Q: aclaramiento intercompartimental; V2: volumen de distribución aparente en el compartimento periférico; IOV: variabilidad inter-ocasión. RSE: error relativo estándar.

Con el fin de determinar la capacidad predictiva desde un punto de vista clínico, se planteó que lo relevante no es solo caracterizar el comportamiento individual mediante análisis bayesiano, sino determinar si con nuestro modelo somos capaces de determinar, con suficiente fiabilidad, qué número de

individuos u observaciones se sitúan dentro del intervalo terapéutico del litio. Para ello establecimos el IT del litio entre 0.4-0.8 mEq/l, tras consenso con los especialistas en psiquiatría de nuestro departamento de salud y conexos con la bibliografía consultada. Realizamos 1000 simulaciones, mediante las cuales calculamos el número de observaciones o individuos que estaban fuera del intervalo terapéutico para cada simulación. Comparamos los resultados obtenidos frente a modelos similares desarrollados. Y pudimos observar que el modelo era capaz de predecir el comportamiento observado, frente a los otros modelos. Debido a las características de la enfermedad, los problemas de adherencia publicados y la administración ambulatoria de la medicación, la adición de un parámetro que cuantifique el grado de cumplimiento individual a la terapia farmacológica prescrita ha permitido explicar con éxito la gran variabilidad asociada a la farmacocinética del litio y una mejor gestión de la relación beneficio / riesgo durante la monitorización terapéutica.

Durante el periodo de estudio se atendieron en la Consulta Farmacéutica de Litio el 82% (n=71; 55% mujeres, 43±21 años) de los pacientes en tratamiento con litio y atendidos por psiquiatras del área de influencia de nuestro hospital.

A pesar de que un 52% de los pacientes entrevistados indicaron no estar informados sobre su enfermedad ni tratamiento, sólo un 44% (60% mujeres, 37±7 años) de los mismos comentaron sus dudas, siendo sus principales inquietudes, la duración del tratamiento, sus indicaciones y contraindicaciones en el embarazo.

Las reacciones adversas descritas en el 65% de los pacientes se presentan en la mayoría de las ocasiones

asociadas entre ellas, siendo la asociación más frecuente, poliuria, polidipsia, sequedad de boca y temblor. En cuanto a las molestias gastrointestinales, aparecieron en 8 pacientes que habían iniciado la terapia con litio, coincidiendo esto con la bibliografía consultada, constatándose que la aparición de molestias gastrointestinales es mucho más frecuente durante las etapas iniciales del tratamiento con litio.

El 81% (n=70) de los pacientes llevaban medicación concomitante al litio, especialmente medicación psiquiátrica (n=56) siendo habitual la asociación de dos ó más fármacos, entre los cuales destacó la prescripción de un neuroléptico más un ansiolítico (20%).

La cumplimentación de las hojas de monitorización farmacocinética fue adecuada para su correcta interpretación farmacocinética en el 73% de las solicitadas. La media de determinaciones plasmáticas por paciente y año fue de 1,9, encontrándose un 23% de las mismas por debajo del intervalo terapéutico (<0,5 mEq/l) y un 1% por encima del mismo (>1,5 mEq/l). En el 81% de las determinaciones fuera del intervalo terapéutico se propuso y aceptó la modificación de la pauta posológica, en el resto (19%) se sospechaba incumplimiento terapéutico, continuando, en estos casos, con la misma pauta posológica y solicitando nueva litemia transcurridos como mínimo 15 días.

Los resultados obtenidos en la encuesta nos indican la falta de información de estos pacientes tanto de su enfermedad como de su tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que la mayoría de los mismos llevan años en tratamiento con litio. Esto junto a larga duración de la terapia, principal inquietud de estos pacientes, repercute en un mayor incumplimiento terapéutico, lo

cual afecta negativamente al rendimiento de la asistencia prestada. Por lo que el tratamiento profiláctico con litio debe de acompañarse de una adecuada información como medida para mejorar la adherencia terapéutica.

La Consulta Farmacéutica de Litio ha mejorado la atención farmacéutica al pacientes en tratamiento con litio mediante un seguimiento continuado, una detección precoz de complicaciones, una adecuada información terapéutica y una óptima monitorización farmacocinética.



ANTECEDENTES

II.1. TRASTORNO BIPOLAR

II.1.1. Epidemiología

El trastorno bipolar, denominado clásicamente “psicosis maníaco-depresiva”, es una enfermedad mental grave, crónica y recurrente, en la que se ve alterado el estado de ánimo o humor, de una forma elevada (manía) o deprimida (depresión). A pesar de la eficacia de los recursos terapéuticos disponibles, el trastorno bipolar continúa siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad, con grave perjuicio de la calidad de vida de quienes lo padecen.

Son la sexta causa de incapacidad laboral en el mundo ¹ y por su gravedad y cronicidad comportan un gran gasto económico y social, tanto directo (ingresos hospitalarios,

utilización de recursos médicos) como indirecto (bajas laborales, pérdida productividad) ².

La prevalencia del trastorno bipolar está entre el 0,4 y el 1,6%³ Estas diferencias son debidas a las variaciones en los criterios diagnósticos a lo largo de la historia, y muy posiblemente estén infraestimados debido a la dificultad diagnóstica. El trastorno bipolar afecta por igual a hombres y a mujeres,⁴ aunque habitualmente los hombres sufren más episodios maníacos y las mujeres más mixtos y depresivos. La incidencia se aproxima al 4% de la población adulta.² En los últimos años, se ha observado que la incidencia del trastorno bipolar está aumentando mientras que la edad de inicio ha disminuido. La edad de inicio de este trastorno puede abarcar un amplio intervalo, que va desde la infancia (5-6 años) hasta los 50 años, o incluso más en algunos casos, con una media de 30 años. El trastorno bipolar puede ser más común entre personas solteras y divorciadas, lo cual puede ser reflejo de un inicio temprano de la enfermedad y de los problemas matrimoniales que genera este tipo de trastorno. No se ha demostrado de forma concluyente que la cultura, la clase social y la raza tengan alguna contribución diferencial importante en la frecuencia total de este trastorno.

II.1.2. Etiología

La causa exacta de este trastorno se desconoce, pero es muy probable que haya una interacción entre los siguientes factores causales: factores biológicos, genéticos y psicosociales.

Factores biológicos

Los trastornos del estado de ánimo están asociados a alteraciones muy heterogéneas en la regulación de las aminas biógenas neurotransmisoras del sistema límbico-diencefálico: *noradrenalina, serotonina y dopamina*. Ha sido principalmente el análisis de las acciones de los fármacos antidepresivos el que ha marcado la implicación de estos neurotransmisores en la fisiopatología de la depresión. La disminución de serotonina puede desencadenar una depresión y en algunos pacientes suicidas se han observado menores concentraciones de metabolitos de serotonina en el líquido cefalorraquídeo, y menos zonas de captación para la serotonina en las plaquetas.

Otros factores neuroquímicos implicados en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo son los *aminoácidos neurotransmisores* (en especial el ácido γ -aminobutírico) y los *péptidos neuroactivos* (vasopresina y los opiáceos endógenos).

En los pacientes con trastornos del estado de ánimo se han registrado gran cantidad de anomalías en la *regulación neuroendocrina*, entre las que destacan: la menor secreción nocturna de melatonina, la menor liberación de prolactina al administrar triptófano, los menores niveles basales de hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante y los menores niveles de testosterona en los hombres. Siendo los ejes neuroendocrinos que han demostrado mayor interés el adrenal, tiroideo y el de la hormona del crecimiento. Una de las observaciones más antiguas de la psiquiatría biológica es la correlación entre la hipersecreción de *cortisol* y la depresión. Por lo que respecta al *eje tiroideo* distintos investigadores han descrito problemas en la regulación de este eje en pacientes con trastornos del estado de ánimo. Algunos estudios han hallado

que un 10% de pacientes con trastorno bipolar se detectaban anticuerpos antitiroideos. Otra relación potencial es la que se establece entre el hipotiroidismo y el desarrollo de ciclaciones rápidas en pacientes con trastorno bipolar. En cuanto a la regulación de la *hormona del crecimiento* en algunos estudios se ha observado que los pacientes deprimidos presentan menos estimulación de esta hormona, inducida por el sueño.

Los trastornos del sueño (insomnio inicial y tardío, despertares múltiples, hipersomnias) son síntomas clásicos y comunes de la depresión, y la menor necesidad subjetiva de horas de sueño es el síntoma clásico de la manía. Se ha constatado anomalías en los electroencefalogramas del sueño de muchas personas deprimidas.

Los estudios realizados con técnicas de neuroimagen han proporcionado datos poco concluyentes sobre la alteración del funcionamiento cerebral en pacientes con trastorno del estado de ánimo. Estudios llevados a cabo con resonancia magnética espectroscópica (RMS) en pacientes con trastorno bipolar han arrojado resultados que concuerdan con la hipótesis de una regulación anómala del metabolismo de fosfolípidos en la membrana.

Factores genéticos

Existe un importante componente genético en la transmisión del trastorno bipolar. Diferentes estudios genéticos han confirmado que la probabilidad de padecer un trastorno bipolar es de 8 a 18 veces mayor en parientes de primer grado de un paciente con trastorno bipolar, y de 1,5 a 2,5 veces más probable en parientes de primer grado de un paciente con

trastorno depresivo mayor. Estos mismos estudios han demostrado que la probabilidad de padecer un trastorno del estado de ánimo decrece a medida que se aleja el grado de parentesco.⁵

Con el desarrollo de técnicas de biología molecular, se han identificado varios cromosomas que pudieran estar relacionados con la enfermedad (cromosomas 5, 11 y X). Los estudios no son concluyentes y en ocasiones son contradictorios. Lo más probable es que la predisposición a padecer esta enfermedad se herede no a través de un único gen sino que actúen varios genes localizados en varios cromosomas.⁶

Factores psicosociales

Sucesos vitales y factores estresantes ambientales: la existencia de acontecimientos vitales que por sí mismos desencadenen la enfermedad es dudosa, pero parece demostrado que determinados sucesos estresantes pueden desencadenar recaídas. Sin embargo no se ha demostrado la relación de determinados tipos de acontecimientos con las recaídas, al contrario de lo que ocurre con las pérdidas familiares y la depresión.⁷⁻¹²

Factores de personalidad premórbidos: ninguna evidencia específica que un trastorno de la personalidad concreto se asocie al desarrollo posterior de un trastorno bipolar. Sin embargo el trastorno distímico y el ciclotímico sí se asocian al desarrollo posterior de un trastorno bipolar.

II.1.3. Manifestaciones clínicas

El trastorno bipolar cursa en forma de episodios con oscilaciones en el estado de ánimo, que van desde un estado de gran tristeza y apatía a un estado de gran euforia. Estos episodios se intercalan por episodios de normalidad o eutimia.

Los episodios afectivos que pueden presentarse en el trastorno bipolar son cuatro: episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaníaco.

Episodio depresivo mayor

Estado de ánimo deprimido durante más de dos semanas.

Se caracteriza por la aparición de 5 o más de los siguientes síntomas:

- ✓ Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día. En los niños o adolescentes es estado de ánimo puede ser irritable.
- ✓ Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día.
- ✓ Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito, casi cada día.
- ✓ Insomnio o hipersomnia casi cada día.

- ✓ Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día.
- ✓ Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
- ✓ Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados casi cada día.
- ✓ Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día.
- ✓ Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida sin un plan específico o una tentativa de suicidio.

Estos síntomas provocarán malestar clínicamente significativo, o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de actividad del individuo.

Episodio maniaco

Los episodios de manía durante al menos una semana y que presente tres o más de los siguientes síntomas:

- ✓ Autoestima exagerada o grandiosidad.
- ✓ Disminución de la necesidad de dormir.
- ✓ Más hablador de lo normal o verborreico.
- ✓ Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
- ✓ Distraibilidad.

- ✓ Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora.
- ✓ Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves.

Episodio mixto

Se caracterizan por la aparición simultánea de sintomatología maníaca y depresiva en diferentes combinaciones según la alteración del humor, las cogniciones y la conducta. Estos episodios son difíciles de diagnosticar y de tratar, y suelen asociarse a un riesgo elevado de suicidio.

Episodio hipomaníaco

La clínica característica de los episodios hipomaníacos consiste en el predominio de un estado de ánimo elevado, expandido o irritable, y de síntomas propios de la manía durante un periodo de tiempo determinado, pero en menor grado, de forma que no llegue a provocar un deterioro laboral o social importante, o a requerir hospitalización. Otra diferencia respecto a la manía es la ausencia de sintomatología psicótica.

II.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico del trastorno bipolar y de sus episodios se basa en criterios puramente clínicos, a partir de los síntomas

que relatan el paciente y su familia, y por las características de su conducta.

En la actualidad no se dispone de ninguna prueba objetiva (analítica de sangre, radiografías, electroencefalografía, Tomografía Axial Computerizada, Resonancia Magnética Nuclear,...) que permita el diagnóstico de esta enfermedad.

El diagnóstico del trastorno bipolar se realiza a partir de la existencia de un episodio maníaco. Mientras el paciente experimenta episodios depresivos, sufre una enfermedad depresiva, pero en cuanto aparece el primer episodio maníaco, se establece el diagnóstico de trastorno bipolar. Puede ocurrir que no se hayan presentado episodios depresivos y la primera manifestación sea un episodio maníaco, estableciéndose también el diagnóstico de trastorno bipolar.^{13, 14}

El DSM-IV-TR (Disease Statistical Manual 4^a edición versión revisada), manual de referencia internacional en psiquiatría, incluye los criterios diagnósticos específicos para el trastorno bipolar, así como para los diferentes episodios afectivos que pueden presentarse en dicho trastorno. El diagnóstico de la mayoría de los trastornos del estado de ánimo exige la presencia o ausencia de los episodios afectivos descritos.

En el DSM-IV-TR también se incluyen diversas especificaciones aplicables a los trastornos del estado de ánimo, con el fin de aumentar la especificidad diagnóstica y proporcionar subgrupos más homogéneos, facilitar la selección del tratamiento y mejorar la predicción del pronóstico.

Existen otras enfermedades mentales que cursan con síntomas similares a los del trastorno bipolar dificultando el

diagnóstico correcto. Estos errores diagnósticos comportan graves consecuencias para los pacientes debido a la instauración de un tratamiento inadecuado.

Trastorno depresivo mayor: los síntomas depresivos del trastorno bipolar no se diferencian de los del trastorno depresivo mayor, la única diferencia entre estos dos trastornos es la presencia de episodios maníacos en el trastorno bipolar. La mayoría de los pacientes acuden al psiquiatra cuando presentan síntomas depresivos, omitiendo o pasando desapercibidos los síntomas de manía/hipomanía. El Cuestionario de Trastornos del humor (MDQ, Mood Disorder Questionnaire)^{15, 16} es una herramienta de ayuda para la detección precoz del trastorno bipolar. Es un breve y sencillo auto-cuestionario de 15 preguntas con respuesta "Sí" o "No", enfocado a encontrar historia previa de manía o hipomanía en el paciente con síntomas depresivos.

Trastornos del estado de ánimo inducido por sustancias: el uso, abuso o retirada de ciertos fármacos y drogas (alcohol, cocaína, anfetaminas, etc.), pueden producir cuadros depresivos o maniformes parecidos a los del trastorno bipolar.

Trastornos del estado de ánimo debido a enfermedad médica: algunas enfermedades médicas pueden producir síntomas similares a los del trastorno bipolar: enfermedades endocrinas (enfermedades del tiroides y de las glándulas suprarrenales), enfermedades neurológicas (parkinson, epilepsia, demencias, traumatismos, neoplasias,...), enfermedades infecciosas e inflamatorias (SIDA, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Sjögren,...), traumatismos craneales y accidentes vasculares cerebrales.

Esquizofrenia: la esquizofrenia puede impresionar como un episodio maníaco, depresivo o mixto con características psicóticas. El diagnóstico diferencial con la esquizofrenia puede resultar difícil, y se debe basar en factores de antecedentes familiares, evolución, antecedentes premórbidos y respuesta a la medicación. Un episodio maníaco o depresivo con características psicóticas incongruentes con el estado de ánimo sugiere esquizofrenia. La inserción y transmisión de pensamientos, la disgregación de las asociaciones, el juicio de realidad deficiente o el comportamiento extraño también sugieren esquizofrenia. El DSM-IV-TR tipifica a la esquizofrenia dentro del grupo de trastornos psicóticos, entre los cuales se define al *trastorno esquizoafectivo*, cuando existen tanto síntomas de esquizofrenia como de trastorno bipolar.^{17, 18}

II.1.5. Clasificación

El DSM-IV-TR clasifica al trastorno bipolar como uno de los principales trastornos del estado de ánimo, junto al trastorno depresivo mayor (figura II.1). A estos dos trastornos se les llama también trastornos afectivos. Los pacientes que sufren únicamente episodios depresivos se dice que padecen un trastorno depresivo mayor, llamado también trastorno unipolar (término no reconocido por el DSM-IV-TR).

Bajo el epígrafe de “trastornos bipolares” se agrupa una serie de entidades cuyas diferencias entre ellas atienden, fundamentalmente, a criterios de gravedad:¹⁹⁻²²

Trastorno bipolar I

Corresponde al patrón clásico de la enfermedad y su rasgo diferencial básico es la presencia de manía.

Hay seis criterios para el trastorno bipolar I. El primero, trastorno bipolar episodio único maníaco, se utiliza para describir a los pacientes que están presentando un primer episodio de manía, y los demás se emplean para especificar la naturaleza del episodio actual o más reciente (se consideran episodios diferentes si están separados por, al menos, dos meses sin síntomas): trastorno bipolar recurrente episodio más reciente hipomaníaco, maníaco, mixto, depresivo o no especificado.

Trastorno bipolar II

Consiste en la combinación de episodios depresivos mayores con episodios de hipomanías espontáneas. Esta categoría se acompaña de una clínica más benigna, pero de un mayor número de episodios. Entre un 5 y un 15% acaban presentando algún episodio maníaco pasando a considerarse, por consiguiente, bipolares I. Los pacientes bipolares II también pueden presentar síntomas psicóticos, aunque sólo durante la fase depresiva.

Trastorno ciclotímico

Se considera una variante menor del trastorno bipolar y, con frecuencia evoluciona hacia trastorno bipolar II, y en ocasiones hacia trastorno bipolar I. Se caracteriza por su curso crónico y la elevada frecuencia de los episodios, hasta el punto que el DSM-IV-TR considera como criterio de exclusión la ausencia de episodios durante 2 meses. Se trata de episodios de intensidad leve, pero su elevada frecuencia y los cambios de

conducta que los acompaña acaban comportando complicaciones psicosociales.

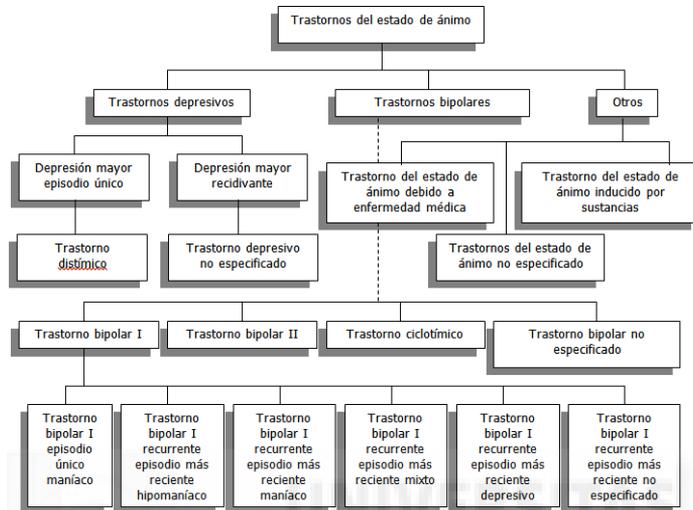


Figura II.1. Clasificación de los trastornos del estado de ánimo según el DSM-IV

II.1.6. Curso y pronóstico

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica y altamente recurrente.

Existe una gran variabilidad en cuanto al número de episodios que sufre una persona. Una aproximación sería que la mitad de los pacientes tienen hasta 3 episodios a lo largo de su vida y la otra mitad más de 4. Es muy frecuente (75%) que antes de presentarse un primer episodio de manía o hipomanía se hayan presentado varios episodios depresivos. La mayoría de pacientes experimentan tantos episodios depresivos como maníacos, aunque de un 10-20% sufren únicamente episodios

maníacos. La duración de los episodios está estrechamente relacionada con su polaridad. Los episodios maníacos son de inicio rápido (horas o días) y duración de unas pocas semanas (6 semanas), los episodios depresivos duran unas 12 semanas y los episodios mixtos unas 45 semanas. Un paciente con trastorno bipolar que no reciba tratamiento pueden presentar más de 10 episodios de manía y/o depresión durante su vida, alargándose la duración de los episodios y reduciéndose el intervalo interepisodios. Cuando un paciente presenta un episodio maníaco tiene una alta probabilidad (90%) de padecer otros episodios depresivo o maníaco, a lo largo de su vida. De ahí la importancia de iniciar el tratamiento farmacológico tan pronto como sea diagnosticado el trastorno bipolar.

Cuando un paciente sufre, en un periodo de un año, 4 ó más episodios se denomina ciclador rápido. Esta es una forma más grave de la afección y que habitualmente requiere tratamiento específico.

El pronóstico del trastorno bipolar es peor que el del trastorno depresivo mayor, aproximadamente un 15% de los pacientes se recuperan, del 50-60% se recupera parcialmente (múltiples recaídas con buen funcionamiento interepisodios), y un tercio tiene alguna evidencia de síntomas crónicos y deterioro social significativo.⁴

Son factores de mal pronóstico: edad de inicio temprana, escasa adaptación laboral previa, la dependencia al alcohol, presencia de síntomas psicóticos, los síntomas depresivos severos, síntomas depresivos interepisodios, elevada duración de los episodios, cicladores rápidos y comorbilidad con otras patologías médicas o psiquiátricas.²³

La mortalidad entre los pacientes bipolares es casi tres veces mayor que la de la población general, siendo el suicidio una de las causas de este aumento. La mitad de los pacientes diagnosticados de trastorno bipolar intenta suicidarse y se estima que la tasa de suicidio consumado entre los diagnosticados de trastorno bipolar I se sitúa entre un 9-15%, ocurriendo estos principalmente durante los episodios depresivos o mixtos.²⁴

El trastorno bipolar implica importantes consecuencias psicosociales que se extienden al periodo libre de enfermedad. En el paciente bipolar se produce un deterioro a nivel social, laboral, económico, etc.²⁵

II.1.7. Tratamiento

El tratamiento del trastorno bipolar es fundamentalmente farmacológico pero, siempre integrado con diferentes intervenciones psicoterapéuticas con la intención de mejorar la aceptación de la enfermedad y potenciar la utilización de la farmacoterapia.²⁶

Actualmente no existe tratamiento curativo del trastorno bipolar, sin embargo el tratamiento disminuye la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad. El objetivo de la terapia es, a corto plazo, disminuir la severidad y duración de los episodios agudos, y a largo plazo, prevenir la aparición de nuevas recaídas y conseguir un adecuado control sobre las emociones en el periodo entre episodios.

Terapia farmacológica:

Los fármacos utilizados para el tratamiento del trastorno bipolar incluyen: estabilizadores del humor, antiepilépticos, antidepresivos y antipsicóticos. El mecanismo de acción de estos fármacos incluye la interacción con diferentes receptores, ácido gamma aminobutírico (GABA), dopamina, serotonina y otros neurotransmisores, el cual determina su utilización en los diferentes estadios del trastorno bipolar.^{27, 28}

Entre los estabilizadores del humor o eutímicos destacan: litio, valproato, carbamazepina y lamotrigina, estos fármacos han sido estudiados y utilizados en todas las fases del trastorno bipolar.

En la tabla II.1 se recogen las indicaciones autorizadas por la Agencia Española del Mediamento (AEMPS) para los distintos fármacos utilizados en las distintas fases del trastorno bipolar.

<i>Fármaco</i>	<i>Fase aguda manía</i>	<i>Fase aguda depresiva</i>	<i>Tratamiento profilaxis</i>
Litio	Si	Si	Si
Valproico	Si	-	-
Carbamacepina	Si	-	Si
Lamotrigina	-	Si	-
Olanzapina	Si	-	Si
Risperidona	Si	-	-
Quetiapina	Si	-	-
Ziprasidona	Si	-	-
Aripiprazol	Si	-	Si

<i>Fármacos con evidencias pero sin autorización en el tratamiento del trastorno bipolar</i>
Oxcarbamacepina; Topiramato; Gabapentina; Clozapina

Tabla II.1. Fármacos con indicaciones autorizadas por la AEMPS en el trastorno bipolar

Litio: sigue siendo el tratamiento más habitual del trastorno bipolar, ha demostrado ampliamente su eficacia en todas las fases del trastorno bipolar. Este es el agente farmacológico de primera elección en el tratamiento de la manía y depresión en pacientes con trastorno bipolar, así como en la prevención de las recurrencias. Varios trabajos científicos evidencian una mayor eficacia de litio en el tratamiento de las fases maníacas frente a las depresivas. También está ampliamente documentada la eficacia de litio en la prevención de suicidios. Su efecto farmacológico se manifiesta a partir de 7-10 días, por lo que en los inicios de las fases maníacas agudas puede ser necesario medicación coadyuvante, para controlar los síntomas (ansiolíticos y/o antipsicóticos). El litio tiene un estrecho intervalo terapéutico que hace necesario una adecuada monitorización farmacocinética de sus niveles plasmáticos, que deben estar entre 0,5-1,3 mEq/l. Los efectos secundarios más frecuentes son: alteraciones gastrointestinales, aumento de peso, temblor, fatiga, dolor de cabeza, sabor metálico, poliuria, hipotiroidismo o hipertiroidismo, leucocitosis, alteraciones dermatológicas y alteraciones cardíacas, estas últimas se producen raramente, excepto en presencia de concentraciones plasmáticas tóxicas o en pacientes con enfermedad cardíaca previa.⁴

La ausencia de respuesta a litio es más probable en casos graves, episodios mixtos, manía disfórica, ciclos rápidos, mala función entre episodios, episodios con patrón depresión-manía-eutimia, abuso de alcohol u otras sustancias y cuando coexisten algún trastorno de la personalidad.

Antiepilépticos: valproato, carbamacepina y lamotrigina, son los anticonvulsivos con más evidencia científica en el

tratamiento del trastorno bipolar de ahí que se recomienden como fármacos de primera línea.

Valproato: su indicación autorizada por la AEMPS es el tratamiento de la manía. Estudios abiertos y controlados contra placebo, haloperidol y litio, han demostrado eficacia similar a litio en el tratamiento de episodios maníacos agudos, pero con un espectro clínico más amplio que incluye a cicladores rápidos y pacientes con manía mixta o disfórica, donde ha demostrado mayor eficacia que litio. En la profilaxis de las recurrencias se ha mostrado más eficaz en episodios maníacos y mixtos que en depresivos. La respuesta al tratamiento se observa pasados unos 10 días del inicio del tratamiento. Al igual que el litio, necesita de una adecuada monitorización de sus niveles plasmáticos, los cuales deben de encontrarse entre 50-150 mg/ml. Las reacciones adversas más frecuentes son, alteraciones gastrointestinales, sedación, temblor, aumento de peso, ataxia, disartria y elevación persistente de las transaminasas.

Carbamacepina: aprobada por la AEMPS para el tratamiento de la manía y la profilaxis del trastorno bipolar. Su eficacia en el tratamiento de las fases maníacas es similar a valproato, sin embargo en las fases depresivas su efecto es menor. Igualmente es menos efectiva en la prevención de los episodios depresivos que en la prevención de episodios de manía o mixtos, y en varios estudios se ha constatado una menor eficacia frente a litio, sin embargo estos mismos estudios demuestran que pacientes que no responden a litio lo hacen a carbamacepina. Sus niveles plasmáticos se deberán mantener dentro del intervalo terapéutico de 4-12 mg/ml. Entre sus efectos adversos más frecuentes son los neurológicos como diplopía,

visión borrosa, fatigabilidad, náuseas, vértigo, nistagmus y ataxia.

Lamotrigina: este antiepiléptico ha demostrado efectividad en el tratamiento de los episodios depresivos y en la prevención de recaídas, pero no en el tratamiento de la manía. También es efectiva en los cicladores rápidos. La AEMPS ha autorizado a lamotrigina para la profilaxis de episodios depresivos en el trastorno bipolar. Se iniciará con una dosis de 25 mg/día y se irá aumentando gradualmente cada dos semanas hasta conseguir la dosis efectiva (50-200 mg/día), para evitar la incidencia de efectos adversos cutáneos o rash.

Oxcarbamecina: este antiepiléptico no tiene indicación autorizada por la AEMPS para el trastorno bipolar, sin embargo varios estudios evidencian su eficacia en el tratamiento de la manía así como en la prevención de las recaídas del trastorno bipolar. Varias guías clínicas Americanas incluyen a oxcarbamecina como tratamiento de primera elección en la terapia de mantenimiento del trastorno bipolar²⁹ o como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la manía aguda.³⁰

Topiramato y Gabapentina: estos dos anticonvulsivantes no tienen indicación autorizada para el trastorno bipolar. Se han utilizado en el trastorno bipolar como terapia coadyuvante a los estabilizadores del humor cuando existe un incremento de peso importante (topiramato) o cuando hay un gran componente ansioso asociado (gabapentina).

Antipsicóticos: los antipsicóticos típicos han sido considerados, tradicionalmente, el tratamiento de primera elección de la manía, destacando la utilización de haloperidol. Sin embargo, se intenta evitar un uso prolongado de los mismos

por el riesgo de viraje hacia el polo depresivo y por los síntomas extrapiramidales tardíos. Con la nueva generación de antipsicóticos este poder depresógeno desaparece, y estudios recientes sitúan a los antipsicóticos atípicos como tratamiento en todas las fases del trastorno bipolar, bien sea en monoterapia, o asociados a eutímicos convencionales. Además, estos antipsicóticos presentan menor incidencia de síntomas extrapiramidales con un perfil de efectos adversos mucho más favorable que los antipsicóticos típicos.

Olanzapina: es el antipsicótico atípico con mayor número de ensayos clínicos controlados que demuestran su eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar. Sus indicaciones autorizadas por la AEMPS son el tratamiento de las fases maníacas agudas y la profilaxis de episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar que respondieron a olanzapina en la fase de manía. La FDA además ha autorizado su utilización, asociado a fluoxetina, en el tratamiento de las fases depresivas. Sus efectos adversos más comunes son incremento importante de peso, aumento del apetito, alteraciones de los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol y triglicéridos (síndrome metabólico), somnolencia y sequedad de boca.

Risperidona: varios estudios respaldan su eficacia en el tratamiento de las fases maníacas, siendo esta la indicación autorizada por la AEMPS. Su principal desventaja es ser el antipsicótico atípico que más efectos extrapiramidales produce, así como disfunción sexual e hiperprolactinemia.

Quetiapina: autorizada por la AEMPS para el tratamiento de episodios maníacos. Varios estudios respaldan su eficacia, en monoterapia, en el tratamiento de las fases de manía y

depresión, pero no se ha demostrado su validez en la profilaxis de las recurrencias. Actualmente es el único antipsicótico autorizado en monoterapia, por la FDA, para el tratamiento tanto de las fases depresivas como maníacas. Sus efectos adversos más comunes incluyen somnolencia, cefalea e hipotensión postural.

Aripiprazol y Ziprasidona: varios estudios sostienen la utilización de estos antipsicóticos atípicos en monoterapia para el tratamiento de los episodios maníacos agudos y manía mixta. Sus indicaciones autorizadas a nivel nacional coinciden con las de olanzapina, para aripiprazol y con las de quetiapina para ziprasidona. Los efectos adversos de aripiprazol son leves y pasajeros, y para ziprasidona los más frecuentes son la somnolencia y síntomas extrapiramidales.

Antidepresivos: los antidepresivos en el trastorno bipolar deben de utilizarse con precaución por el riesgo de desencadenar una fase de manía, hipomanía, episodios mixtos o ciclos rápidos. Este viraje al polo opuesto es función del tipo de antidepresivo y de la dosis, atribuyéndose mayor riesgo para los antidepresivos tricíclicos y dosis elevadas. Se postula que el tratamiento adyuvante con un fármaco antimaníaco o un eutímico puede proteger de este viraje, por lo que la utilización de un antidepresivo en el trastorno bipolar siempre se deberá realizar asociado a uno de estos fármacos.

Antidepresivos tricíclicos: imipramina y desimipramina han evidenciado mayor eficacia que placebo en el tratamiento de las fases depresivas del trastorno bipolar. Tradicionalmente estos antidepresivos tricíclicos se han utilizado como tratamiento control en los estudios de eficacia de tranilcipromida, fluoxetina,

paroxetina y bupropion, evidenciándose porcentajes de respuesta similar o algo inferior al agente activo comparador, pero siempre superior a placebo.

Inhibidores de la recaptación de serotonina: fluoxetina, paroxetina, citalopram, bupropion y venlafaxina. Varios estudios controlados han evidenciado la eficacia de estos inhibidores de la recaptación de serotonina en la reducción de los síntomas depresivos del trastorno bipolar, asociados a litio, valproato o carbamacepina. Fluoxetina constató un porcentaje de respuesta significativamente superior a imipramina, además de presentar un perfil de efecto adversos más idóneo.

Actualmente la fluoxetina, como parte de la asociación fluoxetina más olanzapina, es la única medicación antidepresiva oficialmente autorizada por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar.

Expertos de diferentes grupos de trabajo pertenecientes a varias sociedades científicas (American Psychiatry Association, British Association Psychopharmacology, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Texas Medication Algorithm Project, Nationale Institute for Health and Clinical Excellence) han publicado, a lo largo de la historia, diversas guías para el tratamiento del trastorno bipolar. Estas guías son de gran ayuda para el clínico a la hora de instaurar el tratamiento adecuado, reduciendo los tratamientos inapropiados y faltos de evidencia científica. En la tabla II.2 se recogen las recomendaciones extraídas de las guías más relevantes para el tratamiento de las diferentes fases del trastorno bipolar.³¹

La selección del tratamiento inicial debería basarse en factores clínicos, como la severidad de la enfermedad, otras

características asociadas (ciclador rápido, psicosis) y por las preferencias del paciente, siempre con una especial atención al perfil de efectos adversos.

El abordaje terapéutico del trastorno bipolar se establece en función de las fases del trastorno bipolar: tratamiento de las fases agudas maníacas, tratamiento de la fases agudas depresivas, tratamiento de la ciclación rápida y tratamiento de mantenimiento o profiláctico. El tratamiento de las fases agudas es a corto plazo, retirándose una vez se hayan controlado los síntomas, por el contrario, el tratamiento para la prevención de la aparición de recaídas será indefinido.^{27, 28}



Guía Clínica	Fase maníaca	Fase depresiva	Tratamiento mantenimiento
APA, 1994 (G12)	1ª línea: Li 2ª línea: Vp, Cbz, APs, sólo para el control rápido de la agitación.	1ª línea: Li 2ª línea: Vp, Cbz, TEC, AD.	1ª línea: continuar con el tratamiento efectivo de la fase aguda. 2ª línea: TEC, Combinación de fármacos de 1ª línea
APA, 2002 (G50)	1ª línea: <i>Severo:</i> Li/Vp+AP <i>Moderada:</i> Li, Vp, Qlz 2ª línea: 2 fármacos de 1ª línea, TEC.	1ª línea: Li, La, Li+AD, TEC 2ª línea: Combinación de fármacos de 1ª línea, TEC	1ª línea: Li, Vp, posiblemente Cbz, La Qcbz. Continuar con el tratamiento efectivo de la fase aguda. 2ª línea: TEC, combinación de fármacos de 1ª línea, retirar AP.
TMAP, 2003 (G56)	1ª línea: Li, Vp, Qlz 2ª línea: 2 fármacos de 1ª línea.	1ª línea: Li, Vp, Qlz, Li/Vp/Qlz+ISRS/La 2ª línea: Combinación de 2 ó más fármacos de 1ª línea, TEC	1ª línea: Li, Vp, Qlz, monoterapia o asociado a AD (uso intermitente). 2ª línea: Combinación de 2 ó más fármacos de 1ª línea
BAP, 2003 (G55)	1ª línea: <i>Severo:</i> AP, Vp <i>Moderada:</i> Li, Cbz 2ª línea: Li/Vp+AP, Clozapina, TEC	1ª línea: <i>Severo:</i> ISRS+AM (Li, Vp, AP) <i>Moderada:</i> La, Li, Vp, 2ª línea: ATC, TEC	1ª línea: Li 2ª línea: <i>Predominio de manía:</i> AM (Li, Vp, AP) <i>Predominio de depresión:</i> AD/La+AM, clozapina, combinaciones, TEC
NICE, 2006 (G39)	1ª línea: <i>Severo:</i> Qlz, Quet, Ris. Li/Vp sólo si ha habido respuesta previa. BZ de ser necesario. <i>Moderada:</i> Li/Vp 2ª línea: Li/Vp+APP 3ª línea: TEC	1ª línea: ISRS+AM 2ª línea: ISRS+Li/Vp+Quet, Mrz/Venf+AM 3ª línea: TEC	1ª línea: retirar AD, mantener Li/Qlz/Vp. 2ª línea: Combinación de fármacos de 1ª línea. 3ª línea: Combinación de fármacos de 1ª línea más La/Cbz.
CANMAT, 2007 (G51)	1ª línea: Li, Vp, Qlz, Ris, Quet, Arip, Zip, Li/Vp+Ris/Quet/Qlz 2ª línea: Cbz, Qcbz, TEC, Li+Vp. 3ª línea: Hal, Li/Vp+Hal, Li+Cbz, Cloz	1ª línea: Li, La, Li/Vp+ISRS, Qlz+ISRS, Li/Vp+Bupr, Quet 2ª línea: Quet+ISRS, Li/Vp+La 3ª línea: Cbz, Qlz, Vp, Li+Cbz, Li/Vp+Venf, Li+IMAO, TEC, Li/Vp/AAP+ATC, Li/Vp/Cbz+ISRS+La	1ª línea: Li, La, Vp, Qlz 2ª línea: Cbz, Li+Vp/Cbz, Li/Vp+Qlz, Arip, Ris, Quet, Zip, Li+Ris/Quet, Li+La/ISRS/Bupr, Qlz+Fluoxetina 3ª línea: Añadir Elupentixol, gabapentina, topiramato, AD.

AAP: antipsicóticos atípicos; AD: antidepresivos; AM: antimaniacos; AP: antipsicóticos; Arip: aripiprazol; ATC: antidepresivos tricíclicos; BZ: benzodicepinas; Bupr: bupropion; Cbz: carbamacepina; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; La: lamotrigina; Li: litio; Mrz: mirtazapina; Qcbz: oxcarbamacepina; Qlz: olanzapina; Quet: quetiapina; Ris: risperidona; TEC: terapia electroconvulsiva; Venf: venlafaxina; Vp: valproico; Zip: ziprasidona.

Tabla II.2. Recomendaciones, de varias guías clínicas, para el tratamiento del trastorno bipolar

Tratamiento de las fases agudas maníacas/hipomaníacas y mixtas

Ante un paciente con un episodio de manía o mixto, el objetivo principal del tratamiento es controlar los síntomas y restablecer su normalidad psicosocial.

La mayoría de guías clínicas determinan la elección del fármaco en función de la gravedad del episodio. En los casos menos severos puede considerarse la monoterapia con litio, valproico o olanzapina. En general, los antipsicóticos producen una respuesta mucho más rápida que el litio pero no se recomienda su utilización a largo plazo por el riesgo de producir síntomas extrapiramidales y discinesia tardía. El neuroléptico tradicionalmente utilizado en el tratamiento de la manía aguda ha sido el haloperidol, aunque en la actualidad se recomienda la utilización de los antipsicóticos atípicos frente los típicos, siendo los antipsicóticos atípicos con más evidencia científica olanzapina y risperidona.

Como tratamiento de segunda línea se recomienda la combinación de dos fármacos de primera elección, o añadir carbamacepina o oxcarbamacepina o añadir un antipsicótico, de no haberse utilizado, o por el contrario cambiar a otro antipsicótico. La clozapina puede ser particularmente efectiva en el tratamiento de la manía refractaria. También puede considerarse la Terapia Electroconvulsiva, siendo esta de elección en el delirium maníaco, la manía catatónica y en pacientes embarazadas.

Cuando coexisten síntomas psicóticos se hace necesaria la utilización de un antipsicótico.

En los estadios iniciales de los episodios de manía se requiere añadir fármacos con potentes efectos sedantes como las benzodiazepinas, preferible a aumentar la dosis del antipsicótico, para conseguir un efecto ansiolítico. Otra indicación de las benzodiazepinas es el tratamiento del insomnio, el cual actúa muchas veces como potenciador del estado maníaco. Las benzodiazepinas más utilizadas son: clonacepam, loracepam, clobazam o alprazolam.

En la figura II.2 se sintetizan en forma de algoritmo las recomendaciones del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) para el abordaje de un episodio agudo maníaco en el paciente bipolar.

Los episodios mixtos están más cercanos a la manía que a la depresión, incluso pueden entenderse como una forma grave de la manía. Por lo que el tratamiento principalmente será con eutimizantes. Desaconsejándose la utilización de antidepresivos, ya que estos pueden exacerbar los síntomas.²⁹ Los diferentes estudios realizados ponen de manifiesto la mayor efectividad de valproico frente a litio. Los antipsicóticos también son útiles, pero se recomienda utilizar dosis no muy elevadas por el riesgo de empeorar la sintomatología depresiva. Siendo especialmente interesante en estos casos los antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona o olanzapina) por tener menor poder depresógeno. También se reconoce a la TEC como una buena alternativa en los episodios mixtos.

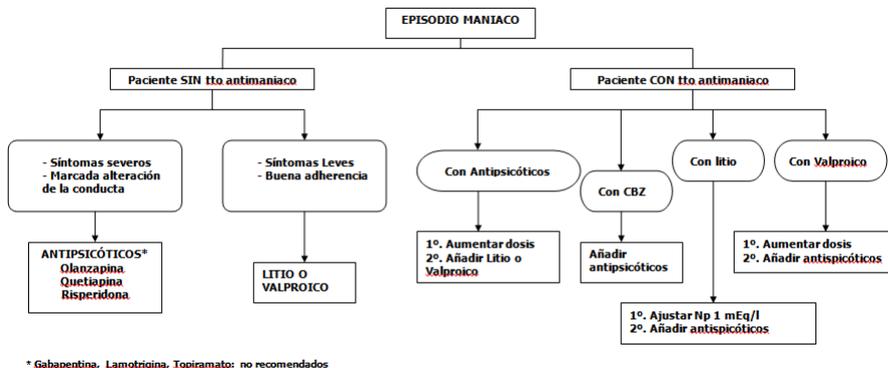


Figura II.2. Algoritmo para el manejo del episodio agudo maníaco, según las guías clínicas del NICE.³² (Np: niveles plasmáticos; CBZ: carbamacepina)

Tratamiento de las fases agudas depresivas

El objetivo es el control de los síntomas y una vuelta a la normalidad psicosocial, sin embargo los antidepresivos en el tratamiento del trastorno bipolar tienen una gran probabilidad de precipitar un episodio maníaco, potenciando la aparición de ciclos rápidos. Los pacientes bipolares experimentan más fluctuaciones tanto en la severidad como en la duración de los síntomas, respecto a los pacientes con depresiones unipolares.

Las principales guías clínicas americanas recomiendan como tratamiento de primera elección en las fases agudas depresivas litio o lamotrigina, mientras que las guías europeas aconsejan la utilización de un antidepresivo, inhibidor de la recaptación de serotonina, asociado a un antimaníaco.

En la figura II.3 se sintetizan en forma de algoritmo las recomendaciones del NICE (National Institute for Health and

Clinical Excellence) para el abordaje de un episodio agudo depresivo en el paciente bipolar.

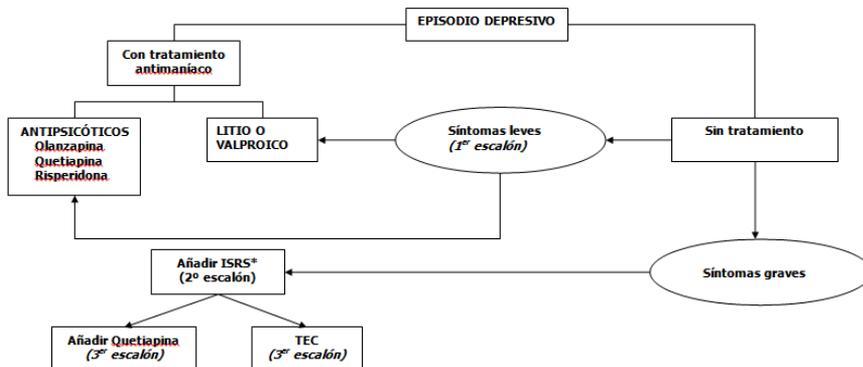
La utilización exclusiva de un antidepresivo no está recomendada por el riesgo de viraje maníaco que comporta, siendo éste bastante superior para los tricíclicos. En un estudio controlado³³ se constató que las hipomanías farmacógenas inducidas por inhibidores de la monoaminoxidasa o bupropion eran menos graves que las inducidas por tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

El valproato y la carbamacepina son poco efectivos como antidepresivos. Su utilidad en la depresión bipolar podría ser la prevención del viraje maníaco en pacientes tratados con antidepresivos.²⁹

La utilización de la terapia electroconvulsiva en la depresión bipolar incluye, la necesidad de una rápida respuesta, contraindicación en la utilización de la farmacoterapia o bien que el paciente no haya respondido previamente a la terapia farmacológica,²⁹ en depresiones severas en embarazadas.

En episodios depresivos refractarios, las opciones de segunda línea son: optimizar la dosis del fármaco de elección, añadir lamotrigina, bupropion o paroxetina, o bien añadir otros antidepresivos como venlafaxina o inhibidores de la recaptación de serotonina o inhibidores de la monoaminoxidasa.

En las depresiones con presencia de síntomas psicóticos será necesaria la adición de un antipsicótico.



*Evitar el uso de antidepresivos en cicladores rápidos o tras reciente episodio de hipomanía. En estos casos utilizar uno o dos antimaniacos o lamotrigina

Figura II.3. Algoritmo para el manejo del episodio agudo depresivo, según las guías clínicas del NICE³² (ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TEC: terapia electroconvulsiva)

Tratamiento de ciclos rápidos

En los cicladores rápidos es especialmente importante identificar los factores que pueden contribuir a la ciclación, como son: consumo de alcohol u otras sustancias tóxicas, uso de antidepresivos, especialmente tricíclicos y a la presencia de hipotiroidismo.

La ciclación rápida es una de las circunstancias del trastorno bipolar de más difícil solución y que cuenta con menos estudios científicos. El tratamiento farmacológico se hace inicialmente con litio o valproico, siendo la alternativa lamotrigina. Aunque muchas veces se hace necesaria la

utilización de la asociación de estos fármacos, o pautar uno de ellos asociado a un antipsicótico.

Tratamiento de mantenimiento o profiláctico

La justificación de esta práctica es la relativa seguridad de los fármacos disponibles, su eficacia demostrada, y los potenciales problemas psicosociales que supone la aparición de un nuevo episodio del trastorno bipolar.

Condiciones necesarias para que el tratamiento farmacológico sea eficaz en esta fase son: aceptable perfil de efectos adversos y adecuado cumplimiento terapéutico.

El momento de inicio de la terapia profiláctica varía según opiniones. La Organización Mundial de la Salud recomienda iniciar la terapia tras presentarse un segundo episodio depresivo o maníaco, estando en este caso, perfectamente establecido el beneficio del tratamiento.³⁴ Pero, por otro lado muchos psiquiatras recomiendan la implantación del tratamiento profiláctico tras un primer episodio maníaco, especialmente si no existen contraindicaciones para la utilización de eutimizantes.²⁹

Los fármacos con más evidencia científica en el tratamiento de esta fase del trastorno bipolar, son litio, lamotrigina y olanzapina, y en menor medida, valproato y carbamacepina.

También puede considerarse la TEC como terapia de mantenimiento en pacientes que respondieron a ella en la fase aguda. Los antipsicóticos utilizados para el control de la sintomatología aguda hay que ir retirándolos, a no ser que sean necesarios para el control de síntomas psicóticos persistentes,

igualmente se discontinuara el tratamiento antidepresivo utilizado para revertir la fase aguda depresiva.

Terapia psicológica:

El abordaje terapéutico debe iniciarse con la intención no sólo de tratar los síntomas inmediatos, sino de garantizar, en la medida de lo posible, el bienestar posterior del paciente. Aunque en la actualidad el abordaje básico del trastorno bipolar es farmacológico, todas las fuentes consultadas recomiendan el apoyo psicoterapéutico como terapia adicional indispensable. Tal recomendación se fundamenta en el curso crónico de la enfermedad y en que, no satisface todas las necesidades del paciente.³⁵

La psicoterapia proporciona información, retroalimentación objetiva y sólida motivación en forma de apoyo confidencial.

Entre las diferentes intervenciones psicológicas que se han estudiado para el trastorno bipolar y que han obtenido mejores resultados destacan las basadas en una orientación psicoeducativa. La falsa percepción del estado de ánimo y un desconocimiento de algunos síntomas puede llevar al paciente a una recaída, por ello reforzar el seguimiento del paciente con unas sesiones en grupo psicoeducativas es una opción siempre efectiva.²

Terapia de grupo: en los últimos años se ha visto una tendencia creciente a formar grupos de pacientes bipolares que ayudan al paciente a manejar adecuadamente su enfermedad y sus consecuencias, mejorar su adaptación social e interpersonal y obtener el máximo beneficio de cada intervención. Varios

estudios han demostrado que la terapia de grupo, unida al tratamiento farmacológico del trastorno bipolar consigue mejores resultados, como, disminución en la tasa de hospitalizaciones, mejora de la adherencia terapéutica, menos recaídas y mejora en la productividad laboral.^{36, 37}

Terapia interpersonal: este tipo de terapia hace hincapié en la reafirmación, la clarificación de los estados emocionales, la mejora de la comunicación interpersonal, la objetivación de las percepciones y el desempeño adecuado en las situaciones interpersonales. Los últimos avance en terapia interpersonal aplicada al trastorno bipolar tiende a integrar los enfoques cronobiológicos e interpersonales en un único modelo que podría ser útil tanto durante los episodios agudos como para la prevención de las recaídas.² El énfasis en los factores cronobiológicos se debe al papel que estos factores desempeñan en las recaídas, básicamente la reducción del sueño. La terapia del ritmo social que combina los principios básicos de la terapia interpersonal y las técnicas conductuales con el fin de ayudar a los pacientes a regularizar sus rutinas cotidianas, de disminuir los problemas interpersonales y adherirse a la terapia farmacológica, también ha demostrado ser eficaz en el trastorno bipolar.²

Terapia cognitivo-conductual: este tipo de terapia se basa en la hipótesis de que patrones conductuales desadaptativos hacen que la persona reciba poco refuerzo positivo de la sociedad, incluso, cierto rechazo. Centrando la terapia en estas conductas desadaptativas, los pacientes aprenden a funcionar de tal forma que reciban más refuerzo positivo. En el trastorno bipolar la terapia cognitivo-conductual ha demostrado su eficacia en la mejora de la adhesión terapéutica,³⁸ la prevención de

episodios depresivos, disminución de la duración de las fases depresivas y en la disminución de la sintomatología subdepresiva.³⁹

Terapia familiar: la intervención familiar de tipo psicoeducativo pretende dotar a las familias de una serie de conocimientos que les permitan mejorar su comprensión sobre la enfermedad, así como facilitar ciertos cambios de actitudes y conductas y optimizar estrategias de afrontamiento ante el trastorno.

Los tratamientos centrados en la familia también cuentan con algún ensayo clínico aleatorizado que avala su eficacia, proporcionando una buena prevención de recaídas y mejora de la sintomatología depresiva, aunque no de la maníaca.⁴⁰ Este mismo grupo de autores ha demostrado posteriormente que la terapia familiar también aumenta el tiempo hasta la rehospitalización y mejora el cumplimiento terapéutico.⁴¹

Terapia electroconvulsiva:

La Terapia Electroconvulsiva (TEC) sigue siendo uno de los principales tratamientos disponibles y utilizados en psiquiatría para las enfermedades mentales graves. El tratamiento se realiza bajo un breve control anestésico, con miorrelajación, ventilación artificial y mediante uso de la estimulación eléctrica con aparatos computarizados modulares que monitorizan electroencefalográficamente la ligera convulsión inducida por una onda de pulsos breves, de esta manera se ha logrado precisar una mínima intensidad en la estimulación eléctrica con una disminución de los efectos secundarios cognitivos y de las complicaciones asociadas al tratamiento.

La TEC trata de provocar sobre el sistema nervioso central varias crisis comiciales generalizadas, de tipo tónico-clónico, con una duración total, para toda la serie, de 200 a 250 segundos. Para obtener esta convulsión se hace llegar una carga de electrones con una potencia determinada hasta el sistema nervioso central. Cuando el estímulo eléctrico administrado ha despolarizado un número suficiente de neuronas tiene lugar una crisis generalizada paroxística, que debe tener una duración superior a 30 segundos, en medida electroencefalográfica, para ser eficaz. El nivel de energía necesario para producir esa crisis se llama umbral de convulsión y puede variar con distintos factores como, la edad, número de tratamientos o el uso de fármacos concomitantes. En cada sesión se administra de 275-350 milioCouloms (mC) de energía eléctrica utilizando corriente pulsátil con impulsos breves.

La TEC ha probado su eficacia y está especialmente indicada en los trastornos depresivos especialmente graves, sobre todo en las depresiones psicóticas; en algunos casos de manía aguda; y en algunos cuadros esquizofrénicos. La decisión de indicar la TEC, se basa en criterios clínicos sobre la gravedad de la enfermedad, la consideración de indicaciones y contraindicaciones médicas, la resistencia a otros tipos de tratamiento, la valoración de situaciones especiales como el embarazo o riesgo grave de suicidio, antecedentes de buena respuesta en un episodio anterior y la preferencia del paciente.

Considerando los cuadros depresivos graves en su conjunto, la TEC ha demostrado ser la terapéutica más efectiva (70-85%), incluso por encima de los antidepresivos. Numerosos estudios controlados contra placebo, contra antidepresivos tricíclicos y meta-análisis así lo demuestran. A largo plazo, sin

embargo, su eficacia es similar a la de la terapia farmacológica o inferior, por lo que debería proseguirse el tratamiento con TEC de mantenimiento o fármacos.

La efectividad de la TEC en la manía aguda es menor que en la depresión endógena pero claramente superior al placebo y equiparable a la del litio (aunque la respuesta a la TEC podría ser más rápida, por lo que algunos autores preconizan su uso, seguido del tratamiento con sales de litio). La agitación psicomotriz y la existencia de clínica afectiva mixta podrían ser factores predictores de buena respuesta.

La especial naturaleza recidivante del trastorno bipolar ha llevado a buscar diferentes modalidades terapéuticas como la TEC de mantenimiento con el objetivo de mantener al paciente en remisión administrando sesiones adicionales de la TEC, a una frecuencia suficiente para prevenir la recaída sin incurrir en un deterioro acumulativo de la memoria o cognoscitivo.

Según las experiencias acumuladas la TEC de mantenimiento puede beneficiar 10-15% de pacientes con trastorno bipolar. El programa de mantenimiento habitual consiste en un tratamiento a la semana, un segundo a las dos semanas, un tercero a las tres semanas y a partir de entonces mensualmente hasta los 4-6 meses.

La mayoría de los pacientes que reciben TEC toman alguna medicación concomitante, los fármacos que aumentan el umbral convulsivo pueden hacer que el tratamiento sea ineficaz o que requieran más dosis, por lo que se deben evitar o reducir la dosis. Algunos datos apuntan a que el litio reduce el umbral convulsivo y a que se incrementan las alteraciones cognitivas. El uso concomitante de litio no está contraindicado pero se deben

tomar precauciones como: empezar con un estímulo bajo (50 mC), especialmente en pacientes jóvenes; mantener el estímulo de forma que se consigan convulsiones de alrededor de 30 segundos y monitorizar la orientación y la función cognitiva de forma cuidadosa a medida que progresa el tratamiento.

II.2. LITIO

II.2.1. Antecedentes históricos

El litio es posiblemente el fármaco con una de las historias más largas en la farmacopea actual. La primera descripción de utilidad de litio se la debemos a Sorasmus de Efeso (100 d.C.) quien postulaba que las aguas alcalinas eran útiles para varias enfermedades incluyendo la manía.

Su aislamiento como metal fue realizado por los suecos Afwerdson y Berzelius en 1817. Pocos años después (1850) se observó la gran solubilidad en agua del urato de litio y que en el se deshacían los depósitos de ácido úrico de los cartílagos, por lo se sugirió su empleo para el tratamiento de la gota, de la litiasis renal, de la uremia y del reumatismo. Unos años más tarde, en 1873, en los Estados Unidos, William Hammond describió el uso del bromuro de litio para el tratamiento de los episodios maníacos, aunque consideraba que el componente activo era el bromuro. En 1886, los daneses Carl Lange y Fritz Lange describieron los efectos profilácticos y a corto plazo del litio para la depresión.

A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, el empleo de litio en Estados Unidos llega a su auge, por un lado, se

generaliza la utilización de aguas litiadas recomendadas en múltiples enfermedades, y por otro, una práctica médica frecuente era aconsejar el cloruro de litio como sustituto de la sal común en las dietas de pacientes hipertensos y cardíacos. Todo este uso incontrolado propició la aparición de toxicidad por litio e incluso alguna muerte, que fue el detonante para su retirada del mercado y así, en 1949, la FDA (Food and Drug Administration) prohíbe la utilización de litio por su falta de eficacia y también por su toxicidad. Casi simultáneamente, el australiano John F Cade, en 1949, describió los efectos terapéuticos de litio en pacientes con episodios maníacos, constatándose la utilidad de litio en psiquiatría, sin embargo tienen que transcurrir bastantes años, concretamente la década de los sesenta, cuando se inicia un nuevo interés en la utilización de litio en el tratamiento y profilaxis de los procesos maníacos, con la aparición de múltiples estudios donde se constata la eficacia de litio en el tratamiento de las fases maníacas, así como en la prevención de las fases maníacas y depresivas, lo cual condujo a que la FDA aceptara el uso de litio en el tratamiento de los trastornos bipolares en 1970.

II.2.2. Propiedades físico-químicas

El litio, ión monovalente, es el elemento más ligero de los metales alcalinos (grupo IA de la tabla periódica). Dentro de ellos hay que diferenciar rubidio y cesio que, aunque presentes en organismos vivos, no ejercen acción biológica definida, del sodio y potasio, que son esenciales para todos los organismos, y del litio que ejerce una acción terapéutica y tóxica a ciertas concentraciones. Como cifra media, la cantidad de estos elementos en el ser humano son: litio, 2,2 mg; sodio, 100 g; potasio, 140 g; rubidio, 320 mg; cesio, 1,5 mg.

El catión litio presenta algunas diferencias respecto a los restantes cationes alcalinos como, su pequeño radio iónico, alta densidad, alta energía de hidratación y alto potencial de oxidación, asemejándose en algunos aspectos con los cationes alcalino-térreos, calcio y magnesio.

Es activo en forma de ión Li^+ , por lo que todas sus sales tienen la misma acción farmacológica.

En clínica se emplea en forma de sales, derivadas de ácidos orgánicos (acético) e inorgánicos (carbónico). La más común es el carbonato de litio, CO_3Li_2 , con un peso molecular 73,89-73,99, en función del peso atómico de los derivados de litio disponibles en el mercado que van de 6,939 a 6,996. Esta diferencia no afecta a la cifra de 27 mmol de litio contenidos en 1 g de carbonato de litio, ni a los resultados del análisis de las concentraciones plasmáticas debido a los márgenes de error de las técnicas analíticas.

Las formas farmacéuticas habituales en clínica son los comprimidos, cápsulas y algunas veces jarabes (citrato). En España sólo esta comercialmente disponible un preparado, Plenur[®] comprimidos de liberación sostenida con 400 mg de carbonato de litio, equivalentes a 10,83 mEq de litio.

II.2.3. Propiedades farmacológicas: mecanismo de acción

Las propiedades farmacológicas de las sales de litio, tanto profilácticas como terapéuticas, se deben exclusivamente al ión litio, Li^+ .^{42, 43}

El litio a concentraciones terapéuticas apenas tiene efecto psicotrópico en sujetos normales. No es sedante, antidepresivo,

ni euforizante, esta característica diferencia al litio de otros agentes psicotrópicos.

En el organismo humano, el litio se encuentra a unas concentraciones del orden de 10-40 mcg/l.

Aunque el mecanismo de acción del litio no está totalmente esclarecido, se sabe que este es capaz de influir, simultáneamente, sobre una serie de procesos fisiológicos que, a través de numerosos estudios experimentales, se han intentado relacionar con su acción terapéutica o tóxica.

Inicialmente, se centró la atención en sus propiedades catiónicas que le confieren la propiedad de participar en eventos propios de iones como el calcio, magnesio o sodio y actuar sobre sistemas enzimáticos intracelulares que afectan las propiedades electrofisiológicas de las células. Una característica importante del litio es su pequeño gradiente de distribución a través de las membranas biológicas, a diferencia de lo que sucede con los iones sodio y potasio. Aunque puede sustituir al sodio en el potencial de acción de una neurona, no es un sustrato adecuado para la bomba Na^+/K^+ ATPasa dependiente, y además no puede mantener el potencial de membrana.

Datos obtenidos de varios estudios han sugerido la implicación de la bomba Na^+/K^+ ATPasa dependiente en la fisiopatología del trastorno bipolar,⁴⁴ así como en el mecanismo de acción del litio.^{45, 46} Un déficit de esta bomba provocaría, por un lado aumento de la excitabilidad neuronal, que sería el responsable del proceso maníaco, y por otro, una disminución de la liberación de neurotransmisores, que se correspondería con la fase depresiva.⁴⁷ Sin embargo estas hipótesis se basan en estudios realizados a nivel periférico, en el eritrocito o bien

estudios experimentales en el sistema nervioso central de rata, además de que recientemente se ha observado que la expresión genética de subunidades de esta bomba no es idéntica en todos los tejidos, existiendo incluso diferencias regionales a nivel del sistema nervioso central.

El descubrimiento de los mecanismos de neurotransmisión en el sistema nervioso central, propició que la mayor parte de los estudios experimentales de la farmacología del litio se centraran en la actividad de este ión sobre los neurotransmisores y sus receptores, fundamentado en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la regulación del estado de ánimo. Las aproximaciones emanadas de los mismos son variables y poco concluyentes y no se han esclarecido qué acciones son realmente relevantes para el establecimiento de sus propiedades terapéutica, destacando entre las más aceptadas: potenciación de la neurotransmisión serotoninérgica, aumento de los niveles intracelulares de colina, incremento del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en plasma y líquido cefalorraquídeo y bloqueo del desarrollo de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos, adrenérgicos o colinérgicos.

Sin embargo el hecho de que estos efectos no se acompañen de modificaciones en el número de receptores y que estén implicados receptores acoplados, tanto a la adenilciclase como a isoenzimas de fosfolipasa C de la cascada de fosfoinosítoles, indica que el litio posee acciones más allá de los receptores, concretamente en el ámbito de segundos mensajeros, que son en último término, los responsables de los cambios inducidos por el neurotransmisor en las neuronas postsinápticas. Y así, en los últimos años la investigación de

estos procesos ha contribuido a un mayor conocimiento de los mecanismos de litio, otorgándole un efecto a nivel de los sistemas de transducción comunes a múltiples sistemas de neurotransmisión, como el metabolismo de los fosfoinositoles o la vía de la adenilciclase (AC) o la proteína G (PG).

Los datos globales de diferentes estudios experimentales sugieren que la acción del litio sobre la PG, tanto sobre la PG estimuladora como la PG inhibidora, se debe a un efecto indirecto, principalmente sobre la proteincinasa C (PKC), que modificaría la manifestación genética, lo que provoca un cambio en el equilibrio dinámico de la conformación de la PG, estabilizándola en su forma inactiva. Esta acción podría hipotetizar sobre la posibilidad de que el litio module, de forma alostérica, las vías de neurotransmisión que se encuentran alteradas, respetando las normofuncionales.

El ciclo de los fosfoinositoles está íntimamente ligado a múltiples receptores (muscarínicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, ect.), que al ser estimulados activan la PG, mediante la unión del GTP a su subunidad α , la cual a su vez activa a la fosfolipasa C. Esta enzima libera, a partir de los fosfolípidos de la membrana, dos segundos mensajeros: inositol 1,4,5 trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 actúa liberando calcio del retículo endoplasmático, el cual activa un gran número de enzimas y receptores citosólicos, y el DAG activa la PKC.

El litio, a concentraciones terapéuticas, inhibe la enzima inositol-1-fosfatasa, impidiendo el reciclaje del inositol y además inhibe la enzima inositol polifosfato-1-fosfatasa, involucrada en el reciclaje de inositol polifosfato a inositol. Esta inhibición

enzimática es no competitiva lo que explicaría que el efecto del litio sea más acentuado en los sistemas con alto recambio de fosfoinositoles.

Según diversos estudios lo más probable, que esos efectos inicien una cascada de cambios en el sistema de señales mediado por PKC y en la expresión genética.

La PKC está constituida por una familia de susbpecies relacionadas estrechamente entre sí, tienen una distribución heterogénea en el cerebro y juegan un papel importante en la excitabilidad neuronal, en la liberación de neurotransmisores y en las alteraciones de largo plazo de la expresión genética y de la plasticidad neuronal. La administración de litio en dosis terapéuticas produce disminución de PKC alfa y epsilon en la corteza frontal y en el hipocampo.⁴⁸ Por otra parte, la administración crónica de litio también reduce las concentraciones de un importante sustrato de PKC en el hipocampo: el sustrato de kinasa C miristolado rico en alanina (MARCKS), una proteína clave involucrada en la transmisión sináptica y en la neuroplasticidad.⁴⁹

Otro importante sistema de segundos mensajeros, en donde se sabe que el litio interviene, es el encargado de generar adenosin monofosfato cíclico (AMPC), concretamente el litio atenúa la producción de AMPC por inhibición de la AC. De hecho, dos de los efectos adversos más característicos del litio, la diabetes insípida y el hipotiroidismo, se achacan a la acción del ión sobre la AC estimulada por vasopresina o por la hormona liberadora de tiotropina, respectivamente.

Las respuestas neuronales, como la que se refiere al efecto terapéutico del litio, que necesita de un periodo para

iniciar su acción, y su efecto no desaparece de forma instantánea tras la suspensión del tratamiento, sugieren la existencia de cambios celulares diferidos que requieren una nueva síntesis proteica y, consecuentemente, cambios en el programa genético de la célula.

El litio, a concentraciones terapéuticas, produce aumento de la unión AP1 al DNA, efecto mediado en parte por la PKC, en células de cultivo de rata y de seres humanos.^{50, 51} Por otra parte se sabe que la expresión de tirosina hidroxilasa es medida en gran parte por la familia de factores de transcripción AP1.

Finalmente, de la revisión de la literatura reciente se puede concluir que se han registrado importantes avances en los últimos años en el conocimiento del mecanismo de acción del litio, fundamentalmente en el conocimiento de los efectos del litio sobre las vías de transducción de señales, efectos, en su mayoría, secundarios a cambios provocados sobre la expresión genética.

II.2.4. Aplicaciones terapéuticas/ Indicaciones

Las indicaciones autorizadas por la AEMPS para el carbonato de litio son las siguientes:

- ✓ Trastorno bipolar episodio maníaco
- ✓ Trastorno bipolar episodio depresivo
- ✓ Profilaxis del trastorno bipolar
- ✓ Depresión unipolar recurrente y depresión resistente al tratamiento convencional

- ✓ Trastorno esquizoafectivo
- ✓ Esquizofrenia
- ✓ Trastorno obsesivo-compulsivo
- ✓ Trastorno límite de la personalidad
- ✓ Agresividad

II.2.5. Dosificación

El litio posee el intervalo terapéutico más estrecho de todos los fármacos utilizados en psiquiatría, por lo que es preciso el control regular de sus niveles plasmáticos. La dosificación se debe ajustar con relación a los niveles séricos del litio y la variabilidad individual en la distribución y eliminación.

Se administra por lo general en forma de comprimidos de liberación retardada de carbonato de litio, normalmente en dos o tres tomas y en dosis comprendidas entre los 600 y 1.200 mg al día. En España sólo está disponible comercialmente un preparado, Plenur® comprimidos ranurados de 400 mg de carbonato de litio equivalentes a 10,83 mEq de litio.

En pacientes ancianos o con alteración renal las dosis iniciales deben de ser menores y los controles de sus niveles séricos más estrechos.

La aparición de algunos de los efectos secundarios (náuseas, temblor, molestias gástricas) está relacionada con los niveles plasmáticos máximos y con los aumentos rápidos de la dosis, por lo que puede ser útil comenzar el tratamiento con

dosis pequeñas y repartidas en varias tomas y elevarlas lentamente.⁴

La relación existente entre sus concentraciones séricas y sus efectos clínicos está perfectamente establecida, siendo su intervalo terapéutico de 0,5-1,3 mEq/l. Muchos autores sugieren un intervalo terapéutico de 0,5-1 mEq/l para la terapia de mantenimiento, y de 1-1,3 mEq/l para el tratamiento de las fases agudas.^{4, 52}

La toma de muestra, para la determinación de las concentraciones plasmáticas de litio, se realiza, siempre, pasados como mínimo 7 días desde el inicio del tratamiento o último cambio posológico y una vez transcurridas al menos 12 horas tras la última dosis, siendo ésta representativa de la concentración plasmática mínima en el estado estacionario.^{4, 52-54} Atendiendo a la evolución clínica del paciente y al nivel plasmático obtenido se procede a la individualización y corrección posológica en los casos que sea necesario.

II.2.6. Efectos adversos y toxicidad

Los efectos adversos iniciales del tratamiento con litio son náuseas, diarrea, vómitos, vértigo, debilidad muscular y sensación de aturdimiento; estos efectos disminuyen a menudo si se mantiene el tratamiento. Los temblores leves en las manos, la poliuria y la polidipsia pueden, sin embargo, ser persistentes. Otros efectos adversos que se producen a concentraciones séricas terapéuticas son el aumento de peso y el edema. También se ha descrito hipercalcemia, hipermagnesemia e hiperparatiroidismo. El litio puede exacerbar trastornos cutáneos como el acné, la psoriasis y las erupciones cutáneas. La leucocitosis es un efecto adverso relativamente frecuente. A

largo plazo los efectos adversos son hipotiroidismo, bocio, rara vez hipertiroidismo, y deterioro moderado cognitivo y de la memoria.^{55, 56}

Algunos de estos efectos adversos son dependientes de las dosis y pueden manejarse con una reducción de la misma o un aumento más gradual. En la tabla II.3 se indica el modo de controlar alguna de las reacciones secundarias al litio.

Los efectos tóxicos del litio se evidencian al aumentar los niveles de litemia. La mayoría experimentará síntomas tóxicos con litemias de 1,5 mEq/l, mientras que niveles por encima de 2 mEq/l se asocia con toxicidad de riesgo vital. Los primeros signos y síntomas de toxicidad de litio son temblor intenso, disartria y ataxia. Son síntomas más avanzados alteraciones de la conciencia, fasciculaciones musculares, oliguria, convulsiones y coma. Cuantos más altos sean los niveles de litio y más tiempo se hayan mantenido, peores son los síntomas tóxicos.

<i>Efecto secundario</i>	<i>Modo de controlarlo</i>
Molestias gastrointestinales	Suelen presentarse al comienzo del tratamiento. Dar el litio después de las comidas, pequeñas dosis más frecuentes, disminuir dosis.
Temblor	Disminuir dosis, dar propranolol , considerar la prescripción de benzodicepinas.
Poliuria-diabetes insípida	Disminuir dosis, añadir amilorida , controlar las litemias .
Acné	Solución tópica de peróxido de benzoi (5-10%) o de eritromicina (1,5-2%).
Debilidad muscular, cefalea	Suele desaparecer después de las primeras semanas de tratamiento.
Hipotiroidismo	Levotiroxina (50 mcg/día), controlar niveles de TSH y ajustar dosis de levotiroxina .
Inversión de la onda T	Benigno, no precisa tratamiento.
Aritmias cardíacas	Normalmente debe suspenderse el tratamiento con litio.
Psoriasis, alopecia aureata	Consulta dermatológica, es reversible al suspender el litio.
Aumento de peso	Difícil de tratar, dieta, suele ser parcialmente reversible al suspender el litio.
Edema	Considerar espironolactona (50 mg/día), si es grave controlar litemia ; desaparece al suprimir el litio.
Leucocitosis	Benigna, no precisa tratamiento.

(TSH: hormona estimulante del tiroides)

Tabla II.3. Efectos secundarios del litio y modo de controlarlos

Efectos cardiacos

Los efectos cardiacos del litio se parecen a los de hipokalemia en el electrocardiograma (ECG) y son consecuencia del desplazamiento del potasio intracelular a cargo del litio. Se trata de cambios benignos que no requieren tratamiento y que desaparecen cuando se retira el litio. En cualquier caso, es esencial disponer de un ECG basal que debe repetirse anualmente.

Además, el litio deprime la actividad del nodo sinusal pudiendo aparecer arritmias o episodios de síncope. Contraindicándose el uso de litio en pacientes con la enfermedad del seno.

Efectos dermatológicos

Varios efectos secundarios cutáneos, dosis-dependientes, se ha asociado al tratamiento con litio. Los efectos más frecuentes son erupciones acneiformes, foliculares y maculopapulares, úlceras pretibiales y empeoramiento de la psoriasis. En la mayoría de estos casos mejoran con las medidas dermatológicas habituales.

La alopecia, no siempre grave, es más frecuente que los efectos cutáneos. Afecta aproximadamente un 6% de los pacientes y puede presentarse en todos sus tipos. El cabello suele volver a crecer aunque se continúe el tratamiento, pero en algunos casos sólo lo hace tras la retirada del litio.

Efectos sobre el sistema endocrino

El litio afecta a la función tiroidea, provocando una disminución normalmente benigna y con frecuencia transitoria

de las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes. En su mecanismo de producción interviene la interferencia que el litio produce a nivel de la síntesis y liberación de la hormona, la disminución de la respuesta de la adenilatociclasa a la estimulación por la TSH (con menor producción de AMPc) y la inhibición de la conversión de T4 a T3 (forma activa) tanto a nivel neuronal como periférico. Los pacientes pueden responder al efecto supresor con un aumento de la TSH compensatorio, que por lo general es transitorio. Sin embargo, algunos pacientes mantienen elevado los niveles de TSH y desarrollan signos clínicos de hipotiroidismo. El riesgo de progresión hacia un hipotiroidismo inducido por litio es mayor en aquellos que presentan, previo al tratamiento con litio, una disfunción tiroidea leve, que posteriormente no le permita compensar los efectos supresores del ión.

La aparición de hipotiroidismo no es una contraindicación para el tratamiento con litio, se recomienda que, previo a la instauración del tratamiento con este ión, se realice una evaluación clínica de la función tiroidea, así como durante la terapia de mantenimiento se deberán controlar los niveles de TSH y T4 libre cada 6-12 meses.

Efectos gastrointestinales

Las náuseas, vómitos y diarrea se presentan al menos un 20% de casos de tratamientos crónicos con litio y por supuesto aumentan hasta el 40% en casos de intoxicación aguda.

Efectos hematológicos

La leucocitosis es un claro reconocido efecto adverso del tratamiento con litio, puede aparecer desde los 3-7 días, hasta varios meses, del inicio de la terapia con litio, y es revertido rápidamente (1-2 semanas) tras la discontinuación del

tratamiento. Este pronunciado aumento en el número de leucocitos ha conllevado a la utilización del litio en pacientes con neutropenia.^{57, 58}

También se han descritos algunos casos de trombocitosis, aconteciendo dicho efecto adverso tras 4 semanas de terapia con litio. Tras la retirada del litio la trombocitopenia persistió de 2-4 meses.

Efectos sobre el sistema nervioso y neuromuscular

Los efectos leves del litio sobre el sistema nervioso consisten en un deterioro de la concentración, comprensión y memoria a corto plazo, inquietud, y ansiedad, depresión, temblores rápidos finos y fatiga. Los efectos graves incluyen: estado mental y cognitivo en declive, trastornos de la marcha, trastornos del movimiento tipo coreatetosis y mioclonía, parkinsonismo, crisis convulsivas, signos cerebelosos, síndrome neuroléptico maligno, miopatía, neuropatía axonal, síndrome miasténico, seudotumor cerebral (poco frecuente) y exacerbación de la enfermedad neuromuscular subyacente. Estos efectos pueden presentarse más frecuentemente en pacientes con daño neurológico previo o en aquellos que toman carbamacepina concomitantemente.⁵⁹

Los efectos leves del litio sobre el sistema nervioso pueden minimizarse por reducción de la dosis de litio durante el tratamiento de mantenimiento, pero los efectos graves justifican la inmediata y completa retirada del fármaco.

En cuanto al temblor inducido por litio puede ser de dos tipos, un temblor acusado que aparece como toxicidad del litio y que posee componentes cerebelares y parkinsonianos (descoordinación, espasmos faciales, tics en músculos y extremidades, reflejos hiperactivos), o un temblor fino, que aparece a los pocos días de iniciado el tratamiento y es

transitorio, o bien se inicia más tarde y se mantiene. Este último tipo de temblor es más frecuente (4-45%) y de no ceder al reducir la dosis se puede tratar con betabloqueantes.

Efectos renales

La poliuria, con polidipsia asociada, debida a una diabetes insípida nefrogénica, es el resultado más frecuente de los efectos renales del litio (5-50%). La poliuria puede llegar a alcanzar la dimensión de un problema laboral y social, y suele asociarse a insomnio, aumento de peso y deshidratación. El tratamiento consiste en la reposición de líquidos, el uso de la menor dosis efectiva de litio, la administración del ión en una toma diaria y a veces, puede ser necesaria la utilización de diuréticos; amilorida (10-20 mg/día) puede resultar eficaz, presentando la ventaja de no alterar la litemia y no modificar los niveles de potasio.

El efecto renal más grave, que se asocia a la administración de litio en contadas ocasiones, son cambios glomerulonefríticos mínimos, nefritis intersticial y fallo renal. Varios autores confirman que el riesgo de aparición de estos efectos renales graves es extremadamente pequeño en pacientes en tratamiento de mantenimiento con litio bien controlado.^{60, 61}

Efectos oftalmológicos

Entre los efectos adversos producidos a nivel oftalmológico destacan: disminución de la acomodación (10%); visión borrosa, principalmente al inicio del tratamiento; diplopía, por afección del litio en músculos extraoculares; irritación ocular y fotofobia, consecuencia ambos de que el litio reduce las secreciones lagrimales y se excreta por las lágrimas a

concentraciones elevadas; reducción de la adaptación a la oscuridad y nistagmo, cuyas diferentes formas son reversibles si se reduce la dosis o se interrumpe el tratamiento, sin embargo el nistagmo vertical es un efecto adverso importante y a menudo irreversible.

Teratogénesis

El litio atraviesa libremente la barrera placentaria, siendo la concentración de fármaco en sangre fetal igual a la de la madre. La FDA clasifica al litio en la categoría D, habiéndose constatado una asociación entre el uso del litio en el primer trimestre del embarazo y malformaciones cardíacas congénitas, entre ellas la anomalía de Ebstein (rara malformación cardíaca consistente en una implantación baja de la válvula tricúspide).^{62, 63}

Otras complicaciones, que puede presentar el neonato, secundarias a la exposición al litio son: prematuridad, macrosomía, y toxicidad directa por litio. Los efectos adversos descritos en los recién nacidos expuestos al litio son letargia, cianosis, flaccidez, hipotonía, hiporreflexia y taquicardia, bradicardia, bocio, hipotiroidismo, diabetes insípida nefrogénica, ictericia, y también se han observado síntomas de abstinencia. Estas alteraciones se consideran reversibles tras la disminución de los niveles plasmáticos de litio en el neonato.

II.2.7. Intoxicación

Las náuseas, los vómitos y la diarrea son características iniciales frecuentes de la toxicidad por litio, posteriormente puede aparecer temblor, aumento del tono muscular, rigidez, fasciculación y mioclonía. Los casos graves cursan con coma y convulsiones, y se han descrito casos aislados de efectos

secundarios cardíacos (bloqueo cardíaco de primer grado y prolongación de los intervalos QRS y QT). Puede presentarse insuficiencia renal aguda y diabetes nefrótica.

La mayoría de las intoxicaciones producidas durante la terapia con litio son consecuencia a una alteración en el funcionamiento renal o al empleo de dosis demasiado elevadas.⁵⁴

Existen una serie de circunstancias que predisponen a una intoxicación por litio: enfermedad febril, disminución en la ingesta de sal, diarrea, vómitos, deshidratación, dietas de adelgazamiento, disfuncionalidad renal, edad avanzada y la administración concomitante de fármacos como tiazidas, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).⁵³

La intoxicación es la complicación más importante de la terapia con litio, y es de urgencia médica dada la posibilidad de provocar daños neuronales permanentes y coma, su tratamiento consiste en interrumpir su ingesta y tratar la deshidratación. En los casos más graves se debe recurrir a la hemodiálisis (principalmente indicada en litemias > 4 mEq/l). Sin embargo la medida más importante es la preventiva, a través de programas educativos que informen a los pacientes de todas aquellas situaciones que predisponen a una intoxicación por litio y, por parte del clínico, de una adecuada monitorización farmacocinética e interpretación de sus resultados.⁵²

II.2.8. Interacciones

El litio es un fármaco con un gran número de interacciones descritas. La mayoría de las veces no suponen una contraindicación para su uso pero sí requieren una

monitorización más estrecha o cambios en la posología. Otra medida muy importante es que los pacientes sean conocedores de cuáles son los signos de intoxicación por litio para así comunicarlo inmediatamente cuando los detecten, medida que debe extremarse cuando se utilice junto a algún fármaco de los descritos como posibles de interaccionar.

Las principales interacciones del litio con otros fármacos aparecen recogidas en la tabla II.4. Se muestran los fármacos, por grupo farmacológico, para los cuales se han evidenciado algún tipo de interacción con litio, así como el grado de significación clínica de la interacción; nivel 1: para las interacciones de riesgo y que deben de evitarse la administración combinada, o bien sólo se podrán administrar extremando la vigilancia y/o adecuando la dosificación; nivel 2: para las interacciones potencialmente peligrosas y que requerirán monitorización, y por último nivel 3: para las que generalmente no suponen riesgo y suelen carecer de consecuencias graves.

Interacciones farmacocinéticas

La mayoría de las interacciones farmacocinéticas son debidas a modificaciones en el aclaramiento del litio, algunos fármacos aumentan su eliminación y por tanto disminuirán sus niveles plasmáticos y otros al disminuir el aclaramiento del litio incrementarán las concentraciones séricas del mismo.⁶⁴ Entre estas cabe destacar las interacciones debidas a cambios en el balance de sodio. El sodio es reabsorbido a nivel del túbulo renal proximal al igual que el litio, si la reabsorción del sodio disminuye, por ejemplo con la administración de diuréticos osmóticos, la reabsorción del litio también se verá disminuida, aumentando su eliminación y por tanto disminuyendo sus niveles plasmáticos. El litio, a diferencia del sodio, no se

reabsorbe a nivel del túbulo distal, esto explica la interacción con los diuréticos tiacídicos, estos disminuyen la reabsorción del sodio en el túbulo distal lo cual es compensado con un aumento en la reabsorción del sodio a nivel del túbulo proximal, seguido de la reabsorción del litio, disminuyendo su eliminación y aumentando sus niveles séricos, con el posible riesgo de intoxicación.

Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas más frecuentes son consecuencia de la combinación de litio con fármacos de toxicidad similar, produciéndose efectos tóxicos con niveles plasmáticos dentro de rango terapéutico.⁶⁴ Como ejemplo de estas interacciones destacar el aumento sinérgico de los efectos neurotóxicos de litio en el tratamiento combinado con antipsicóticos, y también la administración conjunta de litio y anticonvulsivos (carbamacepina, valproato y clonacepan) puede agravar los efectos neurológicos adversos de litio. En ambos casos se recomienda no simultanear altas dosis de antipsicóticos o anticonvulsivos con niveles elevados de litio en plasma.⁴ Otros fármacos que pueden potenciar los efectos tóxicos de litio son los antidepresivos (fluoxetina, fluvoxamina) y los calcio antagonistas (diltiazem, verapamilo).⁶⁵ La asociación de succinilcolina (bloqueante muscular) a litio produce una potenciación de los efectos relajantes, por efectos aditivos del bloqueo neuromuscular de ambos fármacos.⁶⁶

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS			
Fármaco	Riesgo	Efecto	Mecanismo
<i>AINEs</i>			
Celecoxib	1	↑ NpLi (60%)	Desconocido
Diclofenaco	1	↑ NpLi (23-26%)	↓ CILi
Dipirona	1	↑ NpLi	↓ CILi
Fenilbutazona	1	↑ NpLi	↓ CILi
Ibuprofeno	1	↑ NpLi (15-20%)	↓ CILi
Indometacina	1	↑ NpLi (>60%)	↓ CILi
Ketoprofeno	1	↑ NpLi (15%)	↓ CILi
Ketorolaco	1	↑ NpLi (34%)	↓ CILi
Meloxicam	1	↑ NpLi (21%)	↓ CILi
Naproxeno	1	↑ NpLi	↓ CILi
Piroxicam	1	↑ NpLi	↓ CILi
<i>ARAII</i>			
Candesartan	1	↑ NpLi	↑ Reabsorción Li
Losartan	1	↑ NpLi	↑ Reabsorción Li
Valsartan	1	↑ NpLi	↑ Reabsorción Li
<i>Diuréticos ahorradores de</i>			
Amilorida	2	No afecta	---
	2	↑ NpLi	↓ CILi
Triamtereno	2	↓ NpLi	↑ CILi
<i>Diuréticos del</i>			
Furosemida	2	↑ NpLi	↓ CILi
<i>Diurético inhibidor anhidrasa carbónica</i>			
Acetazolamida	2	↓ NpLi (27-31%)	↑ ó ↓ CILi
<i>Diuréticos</i>			
Clorotiacida	1	↑ NpLi	↓ CILi
Clortalidona	1	↑ NpLi	↓ CILi
	1	↑ NpLi (25%)	↓ CILi

Antecedentes

Indapamida	1	↑ NpLi	↓ CILi
	1	↑ NpLi	↓ CILi
<i>Diuréticos</i>			
Manitol	2	↓ NpLi	↑ CILi
<i>IECAs</i>			
Captoprilo	1	↑ NpLi	Desconocido
Enalaprilo	1	↑ NpLi (31%)	Desconocido
Fosiniprilo	1	↑ NpLi	Desconocido
Lisinoprilo	1	↑ NpLi	Desconocido
Perindoprilo	1	↑ NpLi	Desconocido
<i>Sales de sodio</i>			
Bicarbonato	2	↓ NpLi	↑ Excreción de litio
Cloruro sódico	2	↓ NpLi	↑ Excreción de litio
<i>Xantinas</i>			
Cafeína	2	↓ NpLi	↑ CILi
	2	↓ NpLi (20-30%/58%)	↑ CILi
<i>Miscelánea</i>			
Calcitonina	3	↓ NpLi (30%)	↑ CILi y/o ↓ abs.
Cotrimoxazol	2	↓ NpLi (sint. tóxicos)	Desconocido
	2	↑ NpLi	↓ CILi
Levofloxacino	2	↑ NpLi	↓ CILi
Metronidazol	2	↑ NpLi	↓ CILi
Tetraciclinas	2	↑ NpLi	↓ CILi
INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS			
Fármaco	Riesgo	Efecto	Mecanismo
<i>Antagonistas del calcio</i>			
Diltiazem	1	Neurotoxicidad	Desconocido/síntesis
Verapamilo	1	Neurotoxicidad/Cardiotoxi	Desconocido/síntesis
<i>Anticonvulsivant</i>			
	2	Neurotoxicidad	Desconocido
Clonacepam	2	Neurotoxicidad y/o ↑ NpLi	Desconocido

Fenitoina	2	Síntomas intoxicación litio	Desconocido
Gabapentina	3	No afecta	-
Lamotrigina	3	No afecta	-
Topiramato	2	↑ NpLi + sínt. intox. litio	Desconocido
Valproico	3	Efectos adversos aditivos	Desconocido
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>			
Amitriptilina	2	Neurotoxicidad	Desconocido
Clomipramina	2	Sdme. serotonina	Desconocido
Doxepina	2	Neurotoxicidad	Desconocido
Maprotilina	2	Neurotoxicidad	Desconocido
Trazodona	2	Neurotoxicidad	Desconocido
<i>Antidepresivos,</i>			
Mirtazapina	3	No afecta	-
Nefazodona	3	No afecta	-
Venlafaxina	2	Sdme. serotonina	Desconocido
<i>Antipsicóticos</i>			
Clorpromacina	2	Potenciación	Desconocido/antagon
Flufenacina	2	Potenciación	Desconocido/antagon
Haloperidol	2	Potenciación	Desconocido/antagon
Olanzapina	2	Potenciación	Desconocido/antagon
Perfenacina	2	Potenciación	Desconocido/antagon
Risperidona	2	Potenciación	Desconocido/antagon
Sulpirida	2	Potenciación	Desconocido/antagon
Tioridacina	2	Potenciación	Desconocido/antagon
<i>ISRS</i>			
Citalopram	2	Sdme. serotonina	Desconocido
	2	↑ NpLi y/o sdme.	Desconocido
	2	Sdme. serotonina	Desconocido
	2	Sdme. serotonina	Desconocido
	2	Sdme. serotonina	Desconocido
<i>Miscelánea</i>			

Antecedentes

Digoxina	2	Arritmias	↓ Potasio intracelular
Ioduro	1	Hipotiroidismo	Efectos aditivos
Metildopa	1	Sínt. intoxic. litio	Desconocido
Succinilcolina	2	↑Bloqueo neuromuscular	Efectos aditivos

*Importancia clínica de la interacción (1: interacción de riesgo, evitar; 2: potencialmente peligrosa; monitorizar; 3: no riesgo, molestias leves). NpLi: niveles plasmáticos de litio; CLi: aclaramiento de litio; Sdme: síndrome; sínt: síntomas; intox: intoxicación; D₂: receptores dopaminérgicos 2; NT: neurotransmisores.

Tabla II.4. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas del litio (Li) con otros fármacos

Factores fisiopatológicos

Además de las interacciones con otros fármacos existen una serie de factores fisiopatológicos que pueden alterar el comportamiento cinético de litio. Entre ellos caben destacar, el embarazo donde al estar incrementada la velocidad de filtración glomerular se aumenta el aclaramiento de litio y por tanto disminuyen sus niveles plasmáticos. Por el contrario, producen un aumento de la concentración de litio en plasma, a consecuencia de una disminución en su excreción, aquellas situaciones en que se ve disminuida la velocidad de filtración glomerular, como es el caso de enfermedad renal o en ancianos, y también en aquellos estados en que se incrementa la reabsorción renal de sodio, como, deshidratación, descenso de la ingesta de sal o por una pérdida extrarrenal de sodio.⁶⁷

II.2.9. Características farmacocinéticas

Un año después de que Cade, en 1949, describiera los efectos terapéuticos de litio en el tratamiento de la manía, Talbot utilizó las concentraciones plasmáticas de litio como herramienta en la monitorización del tratamiento con este fármaco. Sin embargo, unos años después varios autores⁶⁸ establecieron que no existía correlación entre los efectos clínicos y/o tóxicos y los niveles plasmáticos de litio, pero sí que observaron que las dosis necesarias para la consecución de los efectos terapéuticos eran próximas a las dosis tóxicas. No obstante, hay que tener en cuenta que por aquel entonces los principios de la farmacocinética no estaban del todo establecidos y las muestras plasmáticas se extraían sin determinar el tiempo de muestreo.⁶⁹

La farmacocinética estudia la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de fármaco y sus metabolitos en los diferentes fluidos, tejidos y emuntorios del organismo, así como el estudio de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos. Aunque los procesos cinéticos experimentados por un fármaco en el organismo concurren principalmente en el tiempo, al principio predomina la absorción y posteriormente el predominio le corresponde a los procesos de distribución y eliminación, que en conjunto reciben el nombre de disposición. El principal objetivo de la farmacocinética clínica es la individualización de la posología de un paciente buscando el mayor beneficio del tratamiento instaurado.

El conocimiento de la farmacocinética de este elemento fue muy importante para comprender mejor sus efectos terapéuticos así como para proporcionar información sobre una

terapéutica racional. Es interesante señalar el gradual afinamiento de los márgenes terapéuticos aconsejados para el litio a medida que se incrementaba la experiencia clínica y la investigación básica. Se empezó considerando a 2,5 mEq/l como el límite superior y 1 mEq/l como límite inferior, mientras que en la actualidad se considera el intervalo terapéutico de 0,5-1,3 mEq/l.

Los estudios farmacocinéticos del litio realizados en humanos a lo largo de la historia han confirmado la gran variabilidad interindividual y residual en la consecución de las concentraciones plasmáticas tras la administración de litio, así como el estrecho intervalo terapéutico de este ión. Y así, dosis terapéuticas para un paciente pueden resultar tóxicas o infraterapéuticas para otro.

La concentración sérica de litio es proporcional a la dosis, es decir la farmacocinética de litio es lineal. Ya que el litio no se metaboliza, ni se une a proteínas plasmáticas, lo que caracteriza su perfil farmacocinético es su eliminación renal, esencialmente por filtración glomerular. Por ello, todas aquellas situaciones fisiológicas, patológicas o farmacológicas que afectan a la función renal pueden modificar su comportamiento farmacocinético. No obstante, al ser un fármaco de administración extravasal, el proceso de absorción puede estar influenciado por diversos factores capaces de alterar su biodisponibilidad.^{70, 71}

Un prerrequisito para la individualización posológica es la interpretación de las concentraciones plasmáticas del fármaco en el contexto de la absorción, distribución y eliminación.

Absorción

La absorción de un fármaco tras su administración oral, y en general extravascular, es dependiente de la forma de administración y de la anatomía y fisiología del lugar de absorción. Factores tales como la superficie del tracto gastrointestinal y el flujo sanguíneo al lugar de absorción condicionan la velocidad y la magnitud de la absorción y, por tanto, los niveles plasmáticos de fármaco. A pesar de todos los factores que pueden condicionar la absorción, este proceso suele describirse matemáticamente como un proceso de orden uno, y por lo tanto estará regida por una constante de velocidad de absorción (K_a).

En la práctica habitual el litio sólo se administra vía oral.

Existen distintas sales de litio, aunque la más ampliamente utilizada es el carbonato de litio por ser la que tiene una mayor vida media de eliminación y la que más cantidad de litio contiene por unidad de sal. En cuanto a la forma farmacéutica se dispone de comprimidos, cápsulas y jarabe. Las presentaciones más usuales en EEUU, son los comprimidos y cápsulas (150, 300 y 600 mg) de carbonato de litio de liberación convencional o retardada y el jarabe de citrato de litio. En Europa existen comprimidos de carbonato de litio de liberación convencional y retardada y solución oral de citrato de litio. En nuestro país sólo existe comercializado una presentación que contiene 400 mg de carbonato de litio en forma de liberación retardada (Plenur[®]).

La absorción de litio es rápida y prácticamente completa cuando se administra por vía oral en formulaciones líquidas o de liberación convencional. Las formulaciones de liberación prolongada disminuyen las fluctuaciones en las concentraciones

plasmáticas de litio y consiguen una absorción más lenta y retrasada con lo que se disminuyen algunos efectos adversos asociados directamente con el pico de máxima concentración de litio en sangre y la velocidad de absorción como, temblor, efectos gastrointestinales, debilidad muscular y poliuria.⁷² Amdisen y Schou (1967), sugirieron que los efectos indeseables al inicio de la terapia con litio (náuseas, dolor abdominal y diarrea), coinciden con los picos de absorción del litio y quizás, más concretamente, con el grado de inclinación de la curva.⁷³

El único efecto adverso que a veces empeora es la diarrea, habiéndose visto que en las formas de liberación muy retardada ($C_{max} \geq 7$ h) la tasa de diarreas es mayor que en las preparaciones de liberación semi-retardada ($C_{max} < 3$ h).⁷⁴ Concluyéndose, que las formas extremadamente lentas de liberación se asocian a una mayor incidencia de irritación intestinal con tenesmo rectal y diarrea. Teóricamente, el litio más adecuado sería el de liberación prolongada intermedia.

Los estudios de bioequivalencia de los distintos preparados de litio retard, determinan que las formulaciones de liberación retardada presentan diferencias, tanto en la velocidad de absorción como en la cantidad de fármaco absorbido, y no pueden considerarse bioequivalentes.^{75, 76} Heim y col advierten de la falta de uniformidad de criterios en el etiquetado de los preparados retard, ya que se usan en el mercado internacional distintas denominaciones (*extended release, controlled release, susstained release, delayed release, slow release*) sin definir los periodos de liberación involucrados.⁷⁵ La sustitución de dosis similares de una formulación retardada por otra puede producir cambios notables en las concentraciones séricas, causando síntomas de toxicidad o pérdida de eficacia.

Los alimentos reducen la velocidad de absorción de litio a partir de los preparados de liberación retardada. Estos efectos son debidos al retraso del tránsito intestinal inducido por la presencia de alimentos, el cual prolonga el tiempo de absorción del litio, se disminuye la concentración máxima y por tanto, disminuye también la tasa de efectos adversos relacionados con los picos máximos, sin alterar la cuantía de la absorción.

Litio se absorbe por completo a lo largo del tracto gastrointestinal. La absorción sigue una cinética de orden uno. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre la media hora y las 2 horas postadministración para las formulaciones de liberación convencional y entre las 4 y 6 horas para aquellas de liberación retardada. Los valores de la constante de absorción (K_a) oscilan entre $4,6 \text{ h}^{-1}$, para soluciones y $0,7 \text{ h}^{-1}$ para comprimidos de liberación retardada.

La absorción gastrointestinal de los comprimidos y cápsulas de liberación convencional es prácticamente completa, con una biodisponibilidad del 95-100%, y algo menor y más variable para las formulaciones de liberación retardada, oscilando entre 85-90%.⁷⁷

La biodisponibilidad del litio a partir de los comprimidos de Plenur es del 60-90%.

Distribución

No se une a proteínas plasmáticas ni tisulares, esta propiedad junto a su pequeño peso molecular sugiere su distribución a la totalidad de los tejidos corporales. Alcanzando una mayor concentración en glándula tiroides, hueso y cerebro. Atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna.⁷⁷

La distribución de litio se ajusta a un modelo farmacocinético bicompartimental, inicialmente se distribuye en el espacio extracelular y va acumulándose de forma gradual en los distintos tejidos, entre 6 y 10 horas el litio se ha distribuido en todo el organismo.⁵⁴ El volumen aparente de distribución varía sensiblemente entre individuos, tomando valores de 0,25-0,3 l/kg de peso corporal, en la fase inicial de distribución y de 0,6-0,9 l/kg de peso corporal, el volumen final de distribución, aproximándose al contenido del agua corporal.⁷⁸ Nielsen-Kudsk y col (1979) obtuvieron unas microconstantes de $0,24 \text{ h}^{-1}$ (K_{12}) y $0,19 \text{ h}^{-1}$ (K_{21}), en voluntarios sanos.^{77, 79} En un estudio farmacocinético en pacientes bipolares chinos se estimó una semivida de distribución en $1,64 \pm 0,52 \text{ h}$, con unas microconstantes de $0,276 \pm 0,111 \text{ h}^{-1}$ (K_{12}) y $0,092 \pm 0,058 \text{ h}^{-1}$ (K_{21}).

En el equilibrio estacionario la concentración en los eritrocitos es la mitad de la plasmática y proporcional a la concentración cerebral. Por ello, la concentración eritrocitaria se sugirió como medida para la evaluación de la neurotoxicidad por litio, sin embargo su utilidad en la práctica clínica ha estado limitada por su gran variabilidad interindividual.^{69, 77}

Las concentraciones de litio en saliva llegan a ser de 2 a 3 veces superiores a las plasmáticas, por lo que se ha propuesto como método no invasivo para la monitorización farmacocinética de los niveles de litio, sin éxito también, debido a las grandes variaciones entre individuos en la secreción salivar.⁶⁹

Eliminación

El litio no se metaboliza, y se elimina predominantemente por vía renal, aunque pequeñas cantidades se pierden con las heces y el sudor.^{69, 78} Y así, en el estudio farmacocinético realizado por Luisier y col, se confirma la desdeñable eliminación no renal de litio, al obtener valores del aclaramiento plasmático, a partir de las curvas de nivel plasmático, prácticamente idénticos a los del aclaramiento renal, extraídos de las curvas de excreción urinaria.⁸⁰

El litio es fácilmente filtrado por el glomérulo renal y un 80% del filtrado es reabsorbido. La reabsorción del litio está muy estrechamente unida a la reabsorción de sodio y agua y se realiza por el mismo mecanismo que el sodio pero, su eficacia varía en función de la parte de la nefrona partícipe. El litio se reabsorbe, principalmente, en el túbulo proximal; en el asa de Henle podrían reabsorberse pequeñas cantidades; y en circunstancias especiales, cuando la excreción de sodio es muy baja, el litio podría reabsorberse pasivamente, de forma significativa, en los túbulos distales.⁶⁹

El aclaramiento renal del litio varía de 10 a 40 ml/min entre individuos y está estrechamente correlacionado con el aclaramiento de creatinina, y así, en pacientes con un equilibrio de sodio normal, el aclaramiento de litio es aproximadamente el 20-30% del aclaramiento de creatinina^{69, 78, 81} pero está sujeto a una gran variabilidad interindividual. Aunque ciertos fármacos y estados patológicos pueden influir en el aclaramiento de litio, las influencias más importantes son la función renal y el equilibrio de sodio. Una baja ingestión de sodio, o pérdidas de sodio por deshidratación o excesiva sudoración, trae consigo una disminución del aclaramiento renal de litio; la administración de diuréticos que actúan aumentando la reabsorción de sodio a

nivel proximal (acetazolamida, aminofilina, urea) origina un aumento del aclaramiento renal de litio, y por el contrario, los diuréticos que ejercen su acción preferentemente a nivel distal (tiacidas, furosemida) producen una disminución del aclaramiento renal de litio; a su vez, unos niveles tóxicos de litio causan una disminución en la depleción de sodio de los túbulos proximales, por inhibición de la hormona antidiurética y reducción de la filtración glomerular, lo cual ocasiona la disminución del aclaramiento renal de litio.

La gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos del litio, se constata en la bibliografía revisada⁸²⁻⁸⁴ con coeficientes de variación en el aclaramiento de litio y en el volumen de distribución, del 20-40% y del 22-51%, respectivamente.

También en varios estudios se ha sugerido que la duración de la terapia con litio contribuye a una reducción de la función renal lo que consecuentemente disminuirá el aclaramiento renal del litio.^{85, 86}

En pacientes con una función renal normal, la vida media de eliminación en la fase de distribución ($t_{1/2\alpha}$) es de unas 6 horas y en la fase final de eliminación ($t_{1/2\beta}$) de 18 a 24 horas, pero aumenta con una función renal disminuida, habiéndose descrito vidas medias de eliminación de 36 horas en ancianos y de 40 a 50 horas en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, el tiempo en alcanzarse el equilibrio estacionario variará de 3 a 7 días tras el inicio del tratamiento.⁵⁴

Factores que afectan a la farmacocinética del litio

Diversos factores fisiopatológicos y clínicos pueden modificar las características cinéticas del litio, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones posológicas adecuadas.⁸⁷

Edad: desde el punto de vista farmacocinético son destacables dos cambios fisiológicos importantes que se producen en el anciano. Por una parte, los cambios en la composición del agua corporal con una reducción del 10 al 15%, con la consiguiente reducción del peso magro, inducen alteraciones en el volumen aparente de distribución del litio. Este hecho es constatado por Hunter R (1988) al obtener volúmenes aparentes de distribución para litio, en pacientes mayores de 65 años, un 20-30% inferiores a los de pacientes jóvenes.^{69, 82} Por otra parte, el flujo renal o filtración glomerular, experimenta un progresivo descenso desde los 30-40 años de edad, y se hace particularmente significativo a partir de los 60-65 años, edad considerada como punto de corte para la población geriátrica. Esta disminución de la funcionalidad renal se refleja en una disminución del aclaramiento de creatinina, pudiéndose reducir en un 60% y, como consecuencia, las concentraciones de litio pueden ser mayores aumentando el riesgo de intoxicación⁸⁸ Hardy y col obtienen un aclaramiento de litio un 44% menor en pacientes ancianos respecto los jóvenes (15,6 vs 27,8 ml/min), con un coeficiente de variación del 25%, el cual nos da idea de la gran variabilidad interindividual⁸² En un estudio realizado en pacientes de nuestra área se obtuvieron una reducción en el aclaramiento del litio del 30% en pacientes de edad mayor o igual a 45 años, respecto a los pacientes menores de 45 años, con diferencias estadísticamente significativas.

Por lo que en esta población de pacientes se aconseja tener una serie de precauciones adicionales. Las analíticas

previas y de control serán las mismas que en el adulto joven, pero se repetirán con un menor intervalo (trimestralmente), siendo conveniente realizar al menos un control electrocardiográfico. Las dosis se incrementan progresivamente, iniciando con dosis bajas no superiores a 400 mg/día y efectuar incrementos no superiores a los 100 mg/día cada 3-5 días. Una vez estabilizada la dosis es recomendable efectuar un control mensual o bimensual. Las litemias necesarias para garantizar la máxima eficacia del fármaco son las mismas aunque se requerirán dosis menores para alcanzarlas.

Gestación: el litio atraviesa libremente la barrera placentaria, siendo la concentración de fármaco en sangre fetal igual a la de la madre y como para otros fármacos, el riesgo asociado al tratamiento con litio varía según el trimestre del embarazo en que éste se administre, siendo el primer trimestre el período de mayor riesgo de morbimortalidad fetal asociado a la profilaxis con sales de litio. En los casos que se decida continuar la terapia con litio o reintroducirla durante el segundo trimestre, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de litio con el fin de mantener la litemia en los niveles terapéuticos más bajos posible.

Los cambios producidos durante el embarazo que inducen modificaciones farmacocinéticas y por consiguiente pueden condicionar la dosificación del litio son por un lado, el incremento del volumen plasmático y del agua corporal total, conduciendo a un incremento del volumen aparente de distribución del litio, y por otro, el incremento en el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular que lleva a un aumento del aclaramiento renal. Por lo que en la mayoría de las pacientes es necesario aumentar las dosis de litio para mantener las litemias dentro del intervalo terapéutico.⁸⁹

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal afecta directamente a la funcionalidad de la nefrona, modificando tanto la filtración glomerular como la secreción tubular.

El deterioro de la función renal puede llevar a un aumento de la retención de litio, por lo que puede haber un riesgo de intoxicación. El litio está absolutamente contraindicado en la insuficiencia renal aguda, pero en la crónica esta contraindicación no es absoluta, ya que se podría prescribir siempre y cuando se utilicen dosis conservadoras y se monitoricen los niveles plasmáticos de litio y la función renal.⁹⁰

La disminución en la excreción renal de los fármacos es proporcional al descenso en la función renal, expresada como aclaramiento de creatinina.

La correlación existente entre el aclaramiento del litio y el aclaramiento de creatinina, permite predecir el cambio en la eliminación del litio en base a la funcionalidad renal del paciente, y poder programar y corregir la posología en este tipo de pacientes. El aclaramiento del litio es 4 veces menor que el aclaramiento de creatinina.

Politerapia: las interacciones de fármacos constituyen uno de los factores clínicos con mayor implicación en la farmacocinética del litio por la frecuencia con la que se recurre a la politerapia en este tipo de pacientes.

La mayoría de los diuréticos (tiazídicos, ahorradores de potasio, del asa) pueden aumentar los niveles de litio, siendo necesario, al suprimir el tratamiento con los mismos, aumentar las dosis de litio. También se ha demostrado que los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, así como los antagonistas de la aldosterona, pueden aumentar las

concentraciones de litio. Un amplio grupo de antiinflamatorios no esteroideos pueden disminuir el aclaramiento del litio aumentando por tanto su concentración, habiendo llegado a producirse incrementos de hasta el 60% (indometacina, celecoxib). Asimismo, otros fármacos interactúan promoviendo el efecto opuesto, los diuréticos osmóticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y las xantinas pueden reducir los niveles de litio por debajo del intervalo terapéutico (aminofilina 58%).

Otros: determinados hábitos de vida como el alcohol, el ejercicio, el tabaco, o el alcoholismo crónico pueden afectar a la farmacocinética.

Hemodiálisis: existen casos descritos de administración de litio en pacientes en diálisis. Se debe tener en cuenta que tanto en pacientes en hemodiálisis como diálisis peritoneal eliminan de forma rápida el litio circulante, por lo que se deberá administrar el litio justo después de acabar la diálisis y monitorizar más frecuentemente los niveles plasmáticos de litio.⁹¹

II.2.10. Monitorización de los niveles plasmáticos

La toma de muestras séricas en el individuo sujeto a tratamiento y la determinación, en las mismas, de la concentración plasmática del fármaco, tiene por objeto calcular los parámetros cinéticos del fármaco administrado en un paciente determinado, para poder así individualizar el tratamiento, lograr los niveles séricos necesarios y evaluar su repuesta en cuanto a efectividad y yatrogenia.

La monitorización de concentraciones de fármacos se basa en la premisa de que hay una relación entre la concentración sérica del fármaco y la existente a nivel de receptores y, por tanto, controlando las concentraciones en la circulación sistémica se dispone de un índice subrogado y fiable de la respuesta al tratamiento.

La necesidad de monitorización estará claramente justificada en los siguientes casos:

- ✓ Medicamentos con estrecho intervalo terapéutico
- ✓ Fármacos con dificultad de valorar clínicamente su eficacia o toxicidad
- ✓ Fármacos con acusada variabilidad interindividual
- ✓ Fármacos para los que existe una definida relación concentración-respuesta

El método de monitorización de concentraciones plasmáticas debe seguirse con rigor, dado que la extracción incorrecta de las muestras no sólo supone un aumento del coste sanitario sino que además puede dar lugar a ajustes incorrectos de la dosis con repercusiones clínicas importantes (ineficacia o toxicidad).

Para facilitar su interpretación, es conveniente obtener las muestras en situación de equilibrio estacionario, es decir cuando la administración repetida del fármaco determina que la velocidad de eliminación se iguale a la de administración, y las concentraciones se mantengan constantes o fluctúen de manera constante entre un valor máximo y mínimo. A efectos prácticos se considera alcanzado el estado de equilibrio estacionario

transcurrido un tiempo equivalente a 4 ó 5 semividas de eliminación del fármaco desde el inicio de la terapia. En pacientes con función renal normal, la vida media de eliminación de litio oscilará entre de 18 a 24 horas, de ahí que las muestras deban obtenerse a partir de 7 días de iniciado el tratamiento⁵⁴

Además, para que las concentraciones séricas de un fármaco puedan ser correlacionadas con la respuesta clínica deben ser obtenidas una vez finalizados los procesos de incorporación y distribución, es decir, en momentos estables y reproducibles. La variabilidad en las concentraciones séricas de litio es mayor en la fase de absorción y distribución, y mínima después de estas fases. Por ello, la práctica habitual consiste en obtener las muestras justo antes de la primera dosis de litio de la mañana y al menos 12 horas después de la dosis de la tarde anterior, asegurando una completada distribución de la dosis de litio precedente.^{92, 93}

Para la interpretación de las concentraciones determinadas es necesario utilizar un modelo farmacocinético, que simplifique el complejo sistema biológico del organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Dicho modelo permite caracterizar el comportamiento básico del fármaco a nivel de distribución y eliminación, mediante ecuaciones que describen la evolución de las concentraciones del fármaco en el organismo en función del tiempo.

II.3. CLÍNICA DEL LITIO

La clínica de litio es la modalidad de tratamiento ambulatorio dependiente de un servicio de psiquiatría, atendida

por personal especializado, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Este tipo de asistencia representa una situación intermedia entre la condición experimental de los ensayos clínicos, y las condiciones clínicas habituales, en la que la profilaxis con litio, con cierta frecuencia no se desarrolla adecuadamente y además no puede esperarse que sea totalmente efectiva.⁶ De hecho hay que distinguir entre eficacia y efectividad. Esta última se refiere a los resultados reales obtenidos en la práctica clínica habitual y depende, además de la eficacia (potencial terapéutico de un determinado tratamiento) del tratamiento, de factores como la precisión diagnóstica, el cumplimiento tanto por parte del paciente como del propio médico, y el alcance o extensión en la que dicho tratamiento es aplicado, de forma apropiada, a un grupo de pacientes que podrían beneficiarse del mismo⁵.

La profilaxis con litio no puede evaluarse independientemente del contexto en que se administra, y según distintos autores el marco clínico que más se aproxima a las condiciones de los ensayos clínicos son las clínicas de litio^{5, 94}.

La clínica de litio consiste en un servicio especializado en la atención interdisciplinaria de pacientes con trastorno bipolar. Las primeras clínicas de litio se establecieron en los años 60 en Nueva York, Inglaterra y Australia. En 1981, López-Ibor y otros describieron la apertura de una clínica de litio en Madrid.

La principal ventaja que aducen varios autores para la implantación de las clínicas del litio es el mejor control de la profilaxis con litio. Esta supervisión cuidadosa de la terapia permite un reconocimiento e intervenciones precoces, de

posibles efectos secundarios, intoxicaciones o interacciones medicamentosas que pudieran presentarse. Y así, en un estudio de Masterton et al en el que se compararon tres grupos de pacientes: uno atendido en una clínica de litio, otro en una clínica psiquiátrica y el tercero supervisado por médicos generales, encontraron que los pacientes atendidos en la clínica de litio tenían litemias más bajas y eran sometidos con mayor frecuencia a análisis sanguíneos. Por el contrario, los niveles plasmáticos de litio más elevados se mantenían en los pacientes atendidos por los médicos generales⁹⁵.

Otro de los resultados observados, en este estudio, fue que en el caso de empeoramiento de la función renal, en los pacientes atendidos en la clínica de litio y los del hospital psiquiátrico, se les ajustaba la dosis reduciéndola, a diferencia de los pacientes atendidos por médicos generales que recibían dosis mayores.

II.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

II.4.1. Estimación de parámetros farmacocinéticos individuales

Para una correcta monitorización clínica de los fármacos, se ha de realizar una correcta estimación de los parámetros farmacocinéticos del paciente definidos en un modelo previamente validado. La estimación de estos parámetros es posible a través de la obtención y determinación de sus concentraciones séricas. A partir de aquí, es posible calcular un régimen posológico adecuado a la situación clínica del paciente. Para ello, se han aplicado diferentes técnicas matemáticas que veremos a continuación.

Regresión lineal

Consiste en ajustar una serie de datos experimentales a una ecuación farmacocinética regida por unos parámetros. Con ello se pretende predecir los valores que tomará la variable dependiente (concentración sérica) en función de la independiente (tiempo). La ecuación que relaciona ambas variables es una línea recta. En algunos casos, para llegar a la linealidad es necesario hacer transformaciones en una o varias variables. Una vez transformados los valores de concentración plasmática en sus logaritmos (transformación lineal de los datos), se calcula la recta (“recta de regresión”) que minimiza el sumatorio de los cuadrados de las diferencias entre los valores de concentración reales y los predichos por dicha recta de regresión.^{92, 93, 96}

$$SS = \sum_{i=1}^n [y_i - f(x_i)]^2$$

siendo y_i el valor experimental de la variable dependiente y $f(x_i)$ su valor predicho a partir de la ecuación lineal seleccionada.

Las ventajas de la regresión lineal son la sencillez y rapidez de cálculos, el reducido número de muestras de sangre para estimar los parámetros farmacocinéticos, la facilidad de implementación (no requiere ordenador y puede realizarse con una calculadora) y la mayor exactitud que los algoritmos predictivos. Sin embargo, presenta ciertas desventajas. En primer lugar, no permite utilizar toda la información disponible

del paciente. Solamente emplea los valores de concentración provenientes de un intervalo de dosis, desechando la información previa existente del paciente. Por ello, la estimación de los parámetros farmacocinéticos depende de la situación clínica en que se encuentre el paciente en ese momento (función renal, hidratación, peso, etc.) obteniéndose así unos parámetros inconstantes en el tiempo y con limitado valor predictivo *a posteriori* de futuros niveles plasmáticos. Puede presentar errores en la estimación de los parámetros, ya que precisa de la transformación de concentraciones en sus correspondientes logaritmos, no permitiendo esta transformación en las varianzas o errores a ellas asociadas. Por último, ignora cualquier información poblacional previa que se conozca sobre el comportamiento farmacocinético del fármaco.^{92, 93, 96}

Métodos de regresión no lineal

La principal ventaja de este método es que no requiere la transformación previa de la variable respuesta. Su principal inconveniente es, al igual que en el caso anterior, que requiere al menos un dato de concentración por cada parámetro a estimar.

Es de gran importancia saber evaluar la variabilidad que calcula el modelo ya que, por ejemplo, una variación interindividual significativa de un parámetro puede condicionar una gran variación en las concentraciones plasmáticas. Este hecho adquiere una gran importancia en el caso de fármacos de margen terapéutico estrecho, ya que podría traducirse en una toxicidad mucho mayor. No obstante, la varianza no siempre se estima bien, ya que se encuentra afectada por diversos

componentes de la variabilidad aleatoria. El más importante es el error analítico, aunque también se deben tener en cuenta los errores debidos a la selección del modelo cinético.

De forma general se estiman los parámetros del modelo mediante un procedimiento de optimización. Dicho procedimiento implica el uso de una función de los parámetros denominada función objetivo. Lo que se pretende conseguir es que se asigne un valor a los parámetros tales que dicha función objetivo alcance un valor extremo, máximo o mínimo. Normalmente se pretende conseguir un valor mínimo para sumatorio de los cuadrados residual, es decir, que sean mínimas las diferencias entre la variable dependiente y la predicción según el modelo.

Mediante la regresión no lineal por mínimos cuadrados ordinarios (OLS), el vector parámetro θ se estima a través de la selección de un vector θ^* que minimice la siguiente función objetivo (ObjOLS):

$$Obj_{OLS}(\theta, y) = \sum_{i=1}^N (y_i - f(\theta, x_i))^2$$

donde θ es la colección de parámetros, y son todos los valores de la variable dependiente, mientras que y_i es el i -ésimo valor observado de la variable dependiente, N es el número de observaciones, x_i es el vector de las variables independientes que corresponden a la observación i -ésima. La minimización de esta función permite estimar explícitamente los parámetros del modelo e, implícitamente, la variabilidad residual:

$$\sigma_\varepsilon = \frac{Obj(\theta^*, y)}{(N - p)}$$

donde p es el número de parámetros a estimar, con lo que $N-p$ son los grados de libertad.

Se proporciona además los errores estándar de las estimas de los parámetros, ya es posible calcular el intervalo de confianza del 95% de los parámetros.

Frecuentemente, la concentración del fármaco alcanza diferentes órdenes de magnitud, y es difícil que el error debido a la técnica analítica sea independiente de su magnitud. Por ello es frecuente utilizar la regresión no lineal por mínimos cuadrados ponderados (WLS), cuya función objetivo (Obj_{WLS}) está modificada, de forma que cada uno de los cuadrados de las diferencias está multiplicado por un factor de ponderación ω_i .

$$Obj_{WLS}(\theta, y) = \sum_{i=1}^N \omega_i (y_i - f(\theta, x_i))^2$$

El término ω_i , permite a la función objetivo ponderar la calidad de las observaciones obtenidas, dando mayor relevancia a las más precisas y penalizando a aquellas que poseen mayor error (variabilidad). Algunos autores sugieren que la ponderación ω_i debería ser elegida como la inversa de la varianza de las concentraciones plasmáticas. En realidad, debido a que se desconoce la magnitud relativa de la variabilidad del dato analizado, ésta es una buena aproximación.

Para sistemas heterocedásticos, un método de estimación que presenta buenas propiedades cuando los datos son normalmente distribuidos y la función de varianza está correctamente especificada, es la regresión no lineal por mínimos cuadrados expandidos (ELS). Este método estima θ , ε ,

y σ^2 simultáneamente, minimizando la siguiente función objetivo (Obj_{ELS}) mediante un ajuste de máxima verosimilitud:

$$Obj_{ELS}(\theta, \varepsilon, \sigma^2) = \sum_{i=1}^N \left(\frac{(y_1 - f(\theta, x_i))^2}{\sigma^2 f(\theta, x_i)^\varepsilon} + \ln(\sigma^2 f(\theta, x_i)^\varepsilon) \right)$$

Este método permite optimizar simultáneamente los parámetros del modelo y su variabilidad interindividual y residual.

Algunos autores señalan que la estimación por ELS es recomendable para el análisis de los datos farmacocinéticos individuales, siempre que se asuma una distribución normal de los errores. Una limitación que impide la aplicación de los ELS, en la rutina de trabajo, es que se requiere un software especializado para minimizar la función objetivo mediante un ajuste por máxima verosimilitud. Sin embargo, Giltinan y Rupperty⁷⁹ proponen el método de los mínimos cuadrados generalizados (GLS) que realiza la estimación de θ , ε , y σ^2 en dos etapas y permite su implementación en software estándar de regresión no lineal.

Muchos de estos métodos de estimación son sensibles a valores extremos en la distribución de los datos, lo que ha llevado al desarrollo de los denominados métodos “robustos” de ajuste no lineal entre los que destaca el método de mínimos cuadrados iterativamente reponderados (IRLS), en el que se puede definir la ponderación como una función del parámetro en cada iteración.

Para el ajuste por mínimos cuadrados se pueden utilizar diferentes algoritmos mostrando cada uno de ellos distintas

peculiaridades. Los algoritmos de optimización utilizan, en su mayoría, una aproximación iterativa (ensayo-error) requiriendo un punto de partida en el espacio paramétrico que son las estimas iniciales. Desde este punto, el algoritmo a través de diferentes procedimientos de búsqueda (métodos de gradientes o de búsqueda directa) realiza movimientos en el espacio paramétrico (superficie de respuesta) a fin de ir seleccionando estimaciones cada vez más ajustadas a un valor mínimo. Este proceso de búsqueda cesa en el momento en el que el valor mínimo, o punto de convergencia, obtenido se corresponde con la menor suma de cuadrados de residuales ponderados de la variable dependiente; en nuestro caso, la concentración y_i . Los algoritmos de gradiente y de búsqueda directa difieren en el procedimiento de búsqueda y, más que alternativos son complementarios, puesto que cada uno de ellos es idóneo para un tipo de problemas o situaciones. Así, de forma general, mientras los algoritmos de gradiente son más precisos para localizar el mínimo, los algoritmos de búsqueda directa son más potentes para localizar la zona del espacio en la cual se encuentra.

El método de Nelder-Mead, conocido también como Downhill Simplex, es un algoritmo de búsqueda directa.

Los algoritmos de búsqueda por gradientes escalonados descendentes ajustan un parámetro cada vez, secuencialmente, y buscan en su entorno la dirección y el sentido en el que se encuentra el mínimo, avanzan hacia él, se detienen y entonces repiten el proceso hasta que todos los valores sean estables. Es eficaz y fácil de programar pero es muy lento, especialmente cuando hay muchos parámetros a estimar y es propenso a "rebotar" en los alrededores de la respuesta verdadera, a veces, sin reconocerla. Además, su efectividad depende mucho de la

estimación inicial, si ésta es incorrecta puede encontrar un mínimo local o relativo (falso mínimo).

Los métodos de búsqueda descendente ajustan los valores de los parámetros según la dirección en la que la superficie de respuesta disminuye más rápidamente. Esto implica menos iteraciones pero requiere el cálculo de las primeras derivadas de las sumas de cuadrados.

El algoritmo de Newton-Raphson es complejo pero relativamente rápido. Varía los parámetros hasta que la derivada parcial de la suma de cuadrados se acerque lo suficiente a cero. En cada iteración calcula lo que cambia cada parámetro creando una superficie cuadrática que contiene todas las segundas derivadas de la suma de cuadrados, entonces invierte esta matriz y la multiplica por los anteriores valores de las primeras derivadas. Presenta faltas de convergencia en la solución debido a errores en el cálculo de las derivadas y en la inversión de las matrices, sobre todo si no se utiliza la doble precisión.

El algoritmo de Marquardt-Levenberg es un algoritmo de gradiente que evalúa la primera y la segunda derivada de la función objetivo con respecto a una solución propuesta o elegida. Esta información se usa para determinar lo que cada parámetro debe cambiar para alcanzar una mejor solución. En sentido matemático, es una mezcla entre los dos métodos anteriormente citados.

El método Gauss-Newton es más rápido en la resolución de la función objetivo, aproximándose al modelo con una función lineal obtenida por la utilización del primer término de las series de Taylor. Si el modelo es cercano a la linealidad, entonces la aproximación es buena y el método se resuelve rápidamente.

Para modelos que no sean muy lineales este método es excesivamente lento.

La mayoría de algoritmos pueden converger en un mínimo local como una estimación óptima. Hay que tener en cuenta que este mínimo no se alcance debido a una sobreparametrización del modelo, lo que se traduce en un falso positivo de buen ajuste.

El ajuste no lineal parte de unas estimas iniciales de los parámetros (generalmente de la población) hacia valores que expliquen con mayor fidelidad los datos experimentales (concentraciones plasmáticas). La práctica clínica impide en la mayoría de los casos la obtención de tantas muestras a tiempos óptimos desde un punto de vista cinético. A pesar de ello, la regresión no lineal se ha utilizado para la obtención de parámetros farmacocinéticos de muchos fármacos obteniendo buenos resultados.

Sin embargo, es poco frecuente conocer la varianza de los datos experimentales. A la variabilidad de la técnica analítica hay que añadir los errores atribuibles al tiempo de muestreo, modelo farmacocinético inadecuado, tiempos de administración y obtención de muestras, variabilidad intraindividual, etc. A pesar de ello, una aproximación sugerida es la que establece la pesada estadística a partir de la variabilidad observada en la técnica analítica, siendo ésta la que refleje la credibilidad de cada uno de nuestros valores de concentración.

Las ventajas de la regresión no lineal son las siguientes:

- ✓ Posibilidad de emplear toda la información disponible del paciente (dosis y niveles principalmente) y ponderar correctamente estos datos.
- ✓ Aplicación a ecuaciones lineales o no lineales (eliminan los errores asociados a la linealización).
- ✓ Realización de ajustes de modelos en los cuales podemos introducir descriptores clínicos, que nos permitan mantener el modelo actualizado en función de las características fisiológicas y clínicas del paciente que pueden variar a lo largo del tratamiento, tales como peso, superficie corporal, aclaramiento de creatinina, índice cardiaco, etc.
- ✓ No hace falta esperar a estar en estado estacionario.
- ✓ No hace falta descartar datos simplemente porque sean antiguos.

Sin embargo, presenta como desventajas:

- ✓ Es necesario disponer como mínimo del mismo número de niveles plasmáticos que de parámetros farmacocinéticos vayamos a estimar, lo cual hace que sea de poca utilidad al principio del tratamiento.
- ✓ Requiere de una experiencia suficiente en el empleo de métodos de regresión no lineal, como para poder

detectar “falsas soluciones” o “mínimos locales” que nos pueden inducir a error o falsear los resultados cuando los aceptamos como <<solución verdadera o mínimo global>>. Para evitar este inconveniente, se deberán realizar varios ajustes empleando distintos valores iniciales de los parámetros en cada ajuste y comprobar que todos ellos (o la mayoría) convergen en la misma solución. Estos valores iniciales deberán ser previamente obtenidos en cada ajuste y preferentemente de una forma totalmente aleatoria.

- ✓ Ignora el conocimiento que podamos tener del comportamiento farmacocinético poblacional del fármaco empleado.

II.4.2. Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales

Este tipo de análisis implica que se calcularán los parámetros que satisfagan los datos de concentración plasmática de la población general para un fármaco determinado y los parámetros de un individuo concreto se alejarán más o menos de valor poblacional.

El análisis de la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica se limitaba a una simple descripción mediante métodos estadísticos estándar de los resultados obtenidos en series de estudios individuales. Es de vital importancia la incorporación de la metodología bayesiana a la farmacocinética clínica para el control adaptado de la respuesta farmacocinética ya que aumenta día a día la necesidad de individualización

posológica de los fármacos con estrecho ámbito terapéutico, en distintos grupos de población. Por lo tanto será necesario calcular la tendencia central de la respuesta farmacocinética en los individuos de la población, y la variabilidad intraindividual e interindividual.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Esta metodología tiene especial importancia en el desarrollo en subgrupos de población.^{101, 102}

Por lo tanto, la farmacocinética o farmacodinamia poblacional puede definirse como el estudio de la variabilidad de las concentraciones plasmáticas o el efecto farmacológico entre los distintos individuos que reciben pautas posológicas normalizadas,^{103, 104} cuyos objetivos son:¹⁰⁵

- ✓ Determinar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico del fármaco en poblaciones específicas.
- ✓ Explicar los factores que desencadenan la variabilidad interindividual y residual.
- ✓ Caracterizar el comportamiento cinético y dinámico de los pacientes de forma individual mediante la estimación bayesiana.
- ✓ Simular el pronóstico individual de eficacia y seguridad en la respuesta clínica al tratamiento.

Presentan la ventaja que si se dispone de muchos individuos en el estudio se puede reducir el número de observaciones por individuo.¹⁰⁶ Además, como los pares de valores concentración plasmática-tiempo, generalmente proceden de pacientes subsidiarios de tratamiento con el

fármaco a estudio, los resultados disponibles tienen gran utilidad y relevancia clínica al permitir realizar extrapolaciones a otros pacientes, sometidos al mismo tratamiento. Es decir, la utilización *a priori* de esta información permitirá, mediante métodos bayesianos, una predicción individual de niveles plasmáticos con diseños menos rígidos que los utilizados para la caracterización del comportamiento farmacocinético poblacional. De esta forma, las concentraciones obtenidas de cada paciente en la clínica rutinaria pueden proporcionar parámetros farmacocinéticos de la población que recibe el fármaco sin costes adicionales^{107, 108}

En este sentido, Grasela y cols¹⁰⁹ proporcionan unas directrices básicas a tener en consideración a la hora de diseñar un estudio de farmacocinética poblacional a partir de datos observacionales:

- ✓ La obtención de las muestras de concentración del fármaco debe realizarse a tiempos aleatorios y sin seguir un protocolo experimental rígido.
- ✓ Es necesario, al menos, entre 2 y 4 muestras por paciente; aunque una sola muestra por paciente es capaz de proporcionar información adicional cuando se combina con más datos.
- ✓ La muestra debe estar formada por un mínimo de 50 a 100 sujetos representativos de la población subsidiaria del tratamiento con fines terapéuticos.

- ✓ Los pacientes pueden recibir diversos medicamentos de forma concomitante, así como una dieta variada para obtener información de posibles interacciones.

Modelo farmacoestadístico poblacional

Se asume que el comportamiento farmacocinético y/o farmacodinámico se puede caracterizar mediante un modelo estructural común a todos los individuos de una población.

$$\phi_i = g(\theta, x_i) + \eta_i$$

donde g es una función matemática conocida que describe el valor de ϕ_i en función del vector de parámetros de tendencia central de la población θ (valor típico poblacional), y las covariables específicas del individuo x_i , como la edad, el peso, o el estado fisiopatológico entre otras; y η_i representa la variación aleatoria del vector de parámetros individuales alrededor del valor típico poblacional, y se asume que es independiente entre los distintos individuos. Esta medida de dispersión interindividual η_i , permite cuantificar la variabilidad interindividual de los parámetros estudiados. Para una mayor simplicidad, durante el desarrollo del modelo farmacoestadístico poblacional se ha sumido que las covariables específicas del individuo permanecen constantes en el tiempo; aunque, es posible incorporar dentro del modelo covariables predictoras tiempo-dependiente.

El modelo farmacoestadístico poblacional se describe caracterizando la función de distribución de probabilidad de η_i . Si se considera que η_i es el vector de los efectos aleatorios

interindividuales de dimensión p que presenta una función de distribución de probabilidad F , la verosimilitud de las observaciones y_i del individuo i -ésimo de la población puede expresarse de la siguiente forma:

$$L_i(\Psi, F) = \int l_i(y_i / \Psi, \eta) \cdot F(\eta) \cdot d\eta$$

donde Ψ comprende los parámetros (θ, ξ, σ^2) que son comunes a todos los individuos de la población. $l_i(y_i / \Psi, \eta)$ es la verosimilitud de las observaciones del individuo i -ésimo conocido Ψ y η , que puede ser calculada mediante la ecuación:

$$l_i(y_i / \phi_i, \xi, \sigma^2) = (2\pi)^{\frac{M}{2}} \cdot \det(C_i)^{-\frac{1}{2}} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2}(y_i - E_i)^T C_i^{-1} (y_i - E_i)\right)$$

Esta ecuación es similar a la ecuación utilizada para el cálculo de la verosimilitud de las observaciones de un individuo aislado, pero en este caso $\phi_i = g(\theta, x_i) + \eta_i$. Para N individuos la verosimilitud de todos los datos se expresa de la siguiente forma:

$$L(\Psi, F) = \prod_{i=1}^N L_i(\Psi, F)$$

Las estimaciones máximo verosímiles de los parámetros poblacionales Ψ y F pueden obtenerse mediante la maximización de $L(\Psi, F)$.¹⁰⁴ Por lo tanto, para caracterizar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico en una determinada población se necesita un:

- ✓ Modelo estructural farmacocinético y/o farmacodinámico que describa la respuesta observada en un determinado individuo.

- ✓ Modelo de regresión que describa la relación cuantitativa entre las características individuales del paciente y sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (V_d , Cl , EC_{50} , E_{max} , K_{e0} , etc).
- ✓ Modelo de varianza interindividual que describa la variabilidad inexplicable por el modelo de regresión de los parámetros del modelo estructural.
- ✓ Modelo de varianza residual que describa la variabilidad de las observaciones inexplicable por diferencias interindividuales.

Estos elementos caracterizan el modelo farmacostatístico poblacional en el cual se pueden distinguir tres tipos de parámetros: parámetros de efecto fijo, y parámetros de efecto aleatorio interindividual y residual ¹¹⁰

Parámetros de efecto fijo. Cuantifican el comportamiento cinético y/o dinámico medio del medicamento en la población así como las relaciones existentes entre los parámetros del modelo estructural y las características individuales de los pacientes (modelos de regresión).

Parámetros de efecto aleatorio interindividual. Cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética y/o dinámica entre los individuos de una población, es decir, describen la distribución de los valores de los parámetros individuales con respecto al valor típico poblacional.

Parámetros de efecto aleatorio residual Cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, incluyendo, el error de la

técnica analítica, el error en la selección del modelo, el error en los tiempos de muestreo, etc.¹¹¹

Tradicionalmente, se han utilizado los parámetros de efecto fijo para establecer una pauta de dosificación inicial. Por ese motivo, es importante la estimación exacta y precisa de estos parámetros.¹¹⁰

Métodos de estimación de parámetros poblacionales

Desde un punto de vista estadístico, los métodos de estudio poblacional se pueden clasificar en función de las asunciones realizadas acerca de la distribución de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos. Así, los *métodos paramétricos* asumen una distribución de probabilidad conocida, generalmente una distribución normal o normal-logarítmica, de la cual se desconocen sus características (primer y segundo momento) que podrán ser estimadas por el investigador sobre la base de la teoría de máxima verosimilitud. Los *métodos no paramétricos* no realizan asunción alguna acerca de la distribución de los datos y el investigador tendrá que estimar la función de distribución de probabilidad conjunta, para a continuación, derivar los valores de las variables estadísticas de interés. Otra clasificación es agrupar los métodos en función de la forma en que se realiza la estimación de los parámetros poblacionales, es decir, métodos en una etapa y métodos en dos etapas.

El NONMEN^{112,113} es un programa de ordenador, escrito en lenguaje FORTRAN 77, diseñado para ajustar modelos estadísticos de regresión no lineal a los datos, con objeto de estimar la media y variancia poblacional de los parámetros

farmacocinéticos y buscar aquellos factores que tienen influencia sobre los mismos.

Están basados en modelos farmacoestadísticos complejos cuya resolución se lleva a cabo en una única etapa. Su objetivo es buscar el conjunto de parámetros de efectos fijos y aleatorios que tengan mayor probabilidad de ocurrir (métodos de máxima probabilidad).

Existen dos tipos de aproximaciones:

1. *Paramétrica*: Asume que el conjunto de parámetros farmacocinéticos de la población en estudio se ajusta a una distribución conocida (normal o logaritmo normal) caracterizada por una media y sus correspondientes medidas de dispersión. El programa de ordenador más utilizado, para el tratamiento de los datos es el *NONMEM* (“NONlinear Mixed Effects Model”). Se trata de un método de primer orden (“First Order Method”) así designado porque utiliza el primer término de la serie de Taylor, como forma de linealizar la entrada de los parámetros de efectos aleatorios en el modelo farmacoestadístico considerado (es decir, el método es lineal con respecto a los efectos aleatorios).

2. *No paramétrica*: Asume que la distribución de probabilidades conjunta del valor de los parámetros en un modelo es discreta. La experiencia de aplicación de esta metodología es escasa. Además, el número de variables predictoras que pueden incluirse es reducido y éstas no pueden ser categóricas. Se conocen:

- ✓ Método no paramétrico de máxima verosimilitud “NPML”: procede del cálculo de las probabilidades conjuntas originando una función de densidad de probabilidades

cuyo formato no tiene por qué obedecer a ningún tipo de distribución conocida.

- ✓ Método no paramétrico de máxima expectación “NPEM”: propuesto por Schumitzky, utiliza funciones de densidad de probabilidad continuas. Se encuentra implementado en el conjunto de programas de farmacocinética que constituyen el USC*PACK.

La probabilidad de obtener los valores de concentración observados como una función de los parámetros del modelo es lo que se denomina función de probabilidad. Según el principio de máxima probabilidad, los parámetros farmacocinéticos más probables para una determinada población son aquellos que hacen máxima la función de probabilidad.

La función objetivo que emplea el método NONMEM es la siguiente:

$$OBJ_{NONMEM} = -2LL = \sum_{i=1}^N \left[\log(\det(C_i)) + (y_i - E_i)^T C_i^{-1} (y_i - E_i) \right]$$

$$C_i = v(\theta, \xi, x_i)$$

donde x_i es la columna del vector de todas las variables independientes, y_i es la columna del vector de todas las variables dependientes del individuo i , E_i es el vector medio poblacional de y_i y C_i es la matriz de covarianza poblacional de y_i .

Al sustituir el modelo farmacoestadístico con el fin de estudiar la influencia de los errores η y ε , se tienen que aproximar todos los efectos no lineales a través del primer término de la linearización en serie de Taylor.

De acuerdo con el modelo estructural, el valor esperado para y_{ij} será:

$$y_{ij} = f(\theta, x_{ij}) + G_{ij}(\theta, x_{ij})\eta_i + \varepsilon_{ij}$$

donde f es la columna del vector del modelo linealizado para $\eta_i = 0$ y $\varepsilon_{ij} = 0$ y G es la matriz jacobiana de la primera derivada parcial a $\eta_i = 0$, como se observa ε entra de forma lineal.

De esta forma, la matriz que incluye la variabilidad residual e intraindividual se puede definir de acuerdo con la expresión de la ecuación:

$$C_i = v(\theta, \xi, x_i) = G(\theta, x_i)\Omega G(\Phi, x_i)' + \sigma^2 I_{n_i}$$

donde G es la matriz jacobiana con respecto a los elementos η_i de la variabilidad interindividual, Ω es la matriz de covarianza (simétrica) de η_i , y I_{n_i} es la matriz de identidad de n_i -dimensional que incluye la matriz de varianza de la variabilidad intraindividual y su matriz jacobiana.

Se puede relacionar la función objetivo (Obj) con la función de máxima probabilidad (Lmax) de acuerdo con la expresión:

$$Obj = -2 \ln(L \max)$$

En consecuencia, la minimización de Obj equivale a la maximización de Lmax. Así, cambios en la función objetivo pueden servir como test estadístico para mostrar qué valores de los parámetros son los más probables.

Una modificación del método de máxima probabilidad fue propuesta por Yamaoka y colaboradores, en el programa denominado MULTI(ELS) que incorpora cuatro algoritmos y además proporciona el criterio de información de Akaike (AIC)⁵ como herramienta para seleccionar el modelo estadístico óptimo de entre varios candidatos, así como para confirmar el modelo de varianza para las variabilidades interindividuales y residuales.

$$AIC = -2 \ln(L \max) + 2M$$

donde M es el número de parámetros a estimar.

$$AIC = Obj + 2M$$

Cuando Ω es diagonal, M es:

$$M = p + e + s$$

y cuando Ω es la matriz simétrica no-diagonal, M viene dado por:

$$M = p + s + e \frac{(1+e)}{2}$$

donde p es el número de parámetros medios, s es el número de varianzas residuales, y e el número de varianzas interindividuales.

El modelo con menor valor de AIC (mínimo AIC, MAICE) se considera el más óptimo. De esta forma, cuando el valor de la función objetivo de dos modelos diferentes es prácticamente igual, MAICE escoge el modelo con menor número de parámetros de acuerdo con el principio de parsimonia.

El modelo farmacocinético describe la evolución de las concentraciones en función del tiempo.

Con el modelo de regresión se pueden apreciar las influencias que tienen las características clínicas del paciente (peso, edad, sexo, función renal o fármacos que interaccionan) sobre los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Así, por ejemplo, se pueden estudiar las influencias de diversos factores en los modelos de aclaramiento.

$$Cl_j = \theta_1 \times Fac_1 + \theta_2 \times Fac_2 + \dots + \theta_n \times Fac_n$$

$$Cl_j = \theta_1 \times \theta_1(FacD_1) \times \dots \times \theta_n (FacD_n)$$

donde Fac es una variable continua (por ejemplo, creatinina sérica, edad) y FacD representa una variable discreta que sólo entra en el modelo cuando el factor está presente (por ejemplo, tabaco, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos) y θ es la constante de proporcionalidad estimada que cuantifica la influencia del factor.

Al considerar la variabilidad interindividual de los parámetros observados, el valor típico poblacional P_t del parámetro farmacocinético puede no coincidir con el observado P en un individuo determinado. Esta diferencia se puede expresar mediante la ecuación:

$$P = P_t + \eta$$

Se asume que η presenta una distribución normal de media cero y varianza ω_η^2 . En el modelo aditivo, representado en la anterior ecuación, la distribución de los verdaderos valores del parámetro alrededor de los valores típicos tiene un grado constante de variabilidad. De igual forma, se puede escribir un modelo donde la varianza del valor típico aumente al incrementarse los valores del parámetro. Este tipo de modelo se

denomina de coeficiente de variación constante y puede describirse mediante la siguiente ecuación:

$$P = P_t + P_t \cdot \eta$$

La variabilidad residual ε , es la diferencia entre la concentración observada C_p en el individuo y la estimada C_p' . Se asume que ε presenta una distribución normal de media cero y varianza σ_ε^2 . El modelo de error aditivo, asume que el error residual ε es de igual magnitud para todas las concentraciones plasmáticas de ese individuo y para todos los individuos de la población. En este modelo, la varianza del error residual σ_ε^2 es igual a una constante.

$$C_p = C_p' + \varepsilon$$

Para el modelo de error proporcional, el valor de ε depende de la concentración plasmática:

$$C_p = C_p' + C_p' \varepsilon$$

El programa NONMEM presenta ciertas ventajas:

- ✓ Se pueden calcular los parámetros farmacocinéticos poblacionales con un número relativamente pequeño de sujetos y utilizando sólo dos puntos concentración–tiempo para cada sujeto en un mismo intervalo de dosificación.
- ✓ Permite la utilización de datos generados como parte del cuidado del paciente (monitorización) y los procedentes de los ensayos clínicos en fases III y IV (pocas restricciones de diseño).

- ✓ Los datos utilizados proceden de la población que recibe el fármaco con fines terapéuticos.
- ✓ Presenta la posibilidad de introducir directamente factores fisiopatológicos y de tratamiento en el modelo farmacostatístico diseñado, con objeto de conseguir una mejor caracterización de la población.
- ✓ Proporciona mejores estimados de las variabilidades interindividuales y residuales que los métodos tradicionales.
- ✓ Permite combinar datos procedentes de diferentes estudios o fuentes.

Como inconvenientes se han descrito:

- ✓ Los datos están sujetos a mayores errores que los procedentes de protocolos experimentales (cumplimiento, tiempos de muestreo, dosis administradas, etc.).
- ✓ Aumento del número de parámetros a estimar (mayores requerimientos de información).

II.4.3. Estimación bayesiana

El limitado número de datos concentración - tiempo de los que suele disponerse en estudios de farmacocinética clínica conlleva a una pérdida de precisión de los parámetros determinados de forma individualizada. Ello puede dar lugar a una estimación de los parámetros individuales muy alejados de los parámetros de la población con características fisiopatológicas similares a las del paciente monitorizado. Para

obviar este problema, se ha introducido en farmacocinética clínica el llamado método bayesiano.

Está basado en el teorema de probabilidad condicionada de Bayes, que permite calcular la probabilidad de una proposición basándose en su probabilidad inicial y en el aporte de nuevas evidencias.

Se diferencia del resto de métodos anteriormente vistos en que permite incorporar a nuestro modelo la información farmacocinética poblacional que se tiene del fármaco en forma de distribuciones *a priori* (medias y desviaciones estándares de los parámetros). Así, al combinar esta información poblacional previa con la información individual actual de nuestro paciente (niveles plasmáticos y descriptores clínicos tales como edad, peso, aclaramiento de creatinina, etc.) obtendremos unas distribuciones *a posteriori* que nos permitirán diseñar un régimen de dosificación adecuado (“Bayesian feedback”).

Una forma sencilla de llevar a cabo lo expuesto anteriormente es minimizando la siguiente función con los mismos algoritmos de búsqueda que empleábamos en regresión no lineal:

$$SS = \sum_{j=1}^p \frac{(\bar{P}_j - P_j)^2}{\sigma_{pj}^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(C_{i1}t - f(t_1 P_m))^2}{\sigma_{ci}^2}$$

donde:

SS = valor de la media poblacional del parámetro j .

P_j = valores de los parámetros estimados en el individuo.

P = n° de parámetros a estimar.

$P_j \sigma$ = varianza interindividual de los P_j .

$C_i \cdot t$ = concentraciones observadas.

$\sigma^2_{C_i}$ = varianza de las concentraciones observadas.

n = n° de concentraciones séricas de fármaco conocidas en el paciente.

$f(t|P_m)$ = valores de concentración predichos de acuerdo al modelo farmacocinético propuesto.

Como se puede apreciar, esta función se puede fragmentar en dos términos: un término individual y un término poblacional. Es obvio que a medida que vayamos obteniendo cada vez más información de nuestro paciente (mayor número de concentraciones séricas), la contribución del término individual al valor de la función objetivo irá aumentando, por lo que la solución se irá aproximando a la que obtendríamos por regresión no lineal.

Sin embargo, al principio del tratamiento, cuando los niveles de nuestro paciente son escasos (basta un solo nivel para poder aplicar este método), la contribución del término poblacional es mucho mayor que la del individual, por lo que nos apoyaremos mucho más en la información poblacional al diseñar la pauta de dosificación. Por lo tanto, los valores de los parámetros farmacocinéticos derivados de la distribución a

posteriori obtenida, serán unos híbridos de la población y de nuestro paciente.

Las ventajas del método bayesiano son las siguientes:

- ✓ Precisa mínima información ($n \geq 1$).
- ✓ Flexibilidad en la utilización de los datos.
- ✓ Mayor poder de predicción de concentraciones plasmáticas del método bayesiano, en comparación con otros métodos no bayesianos incluyendo los métodos de regresión lineal y no lineal.

Como desventajas se han descrito las siguientes:

- ✓ Necesidad de conocer la distribución poblacional a priori de los parámetros de nuestro modelo, así como las condiciones en las que esas distribuciones fueron obtenidas.
- ✓ Utilidad limitada si la información es abundante.
- ✓ Requerimiento de un ordenador que pueda realizar todo el proceso de cálculo y almacén de datos.

OBJETIVOS

1. Caracterizar el comportamiento farmacocinético poblacional de litio utilizando una población de pacientes psiquiátricos del Departamento de Salud de Gandía.
2. Identificar y evaluar la influencia de diferentes covariables o predictores sobre el aclaramiento aparente de litio y su variabilidad.
3. Desarrollar y validar un modelo bayesiano para predecir el comportamiento cinético de litio a nivel

individual, a partir de las concentraciones plasmáticas obtenidas.

4. Analizar la atención farmacéutica individualizada a través de la Consulta Farmacéutica de Litio para evitar problemas relacionados con los medicamentos.

5. Mejorar la adherencia al tratamiento con litio moritorizando a los pacientes e informándoles sobre su enfermedad y tratamiento.



MATERIAL Y MÉTODOS

III.1 CONSULTA FARMACEUTICA DEL LITIO

Se ha implantado en nuestro hospital la Consulta Farmacéutica de litio, donde se ofrece una atención individualizada a los pacientes externos dependientes del hospital, con el fin último de asegurar una utilización de estos medicamentos de forma más racional y con menor riesgo para el paciente.

La Consulta Farmacéutica de litio ejerce como centro aglutinador de todo el equipo de salud mental del área, aunando criterios de tratamiento, medidas de control, informando sobre problemas relacionados con la terapia, estableciendo la resolución de dichos problemas e informando sobre las novedades introducidas en la terapéutica antipsicótica.

Funciones del farmacéutico de la Consulta Farmacéutica de litio

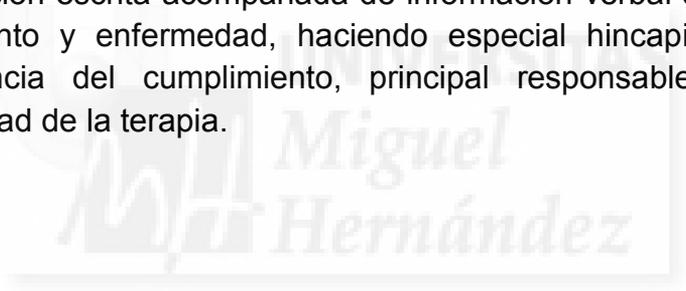
- ✓ Apoyo al equipo médico en su actividad clínica diaria, facilitando información sobre la terapéutica.
- ✓ Monitorización farmacocinética e individualización posológica.
- ✓ Intervención directa sobre el paciente informándole sobre su enfermedad, tratamiento, eficacia, efectos adversos, interacciones, modo de administración y signos y síntomas de intoxicación.
- ✓ Identificar, prevenir y resolver problemas, potenciales o reales, relacionados con la terapia.
- ✓ Evolución, seguimiento y monitorización de la farmacoterapia del paciente.
- ✓ Articular la interacción e intercambio de información entre el farmacéutico y el equipo asistencial.
- ✓ Potenciar el desarrollo de la investigación y mantenerse actualizado en cuanto a los conocimientos y novedades introducidas en la terapéutica de los trastornos del estado de ánimo e identificar futuras líneas de investigación.
- ✓ Optimizar los recursos sanitarios disponibles.

Se utiliza la consulta externa del Servicio de Farmacia para recibir a los pacientes durante las diferentes sesiones de seguimiento y para la toma de muestras de las litemias. El horario de funcionamiento de la consulta es de lunes a jueves de 8 a 11 h. Las sesiones se establecieron al inicio de tratamiento o

cambio posológico, ante una sospecha de incumplimiento terapéutico o intoxicación, y cada 3-6 meses en pacientes con terapia de mantenimiento estabilizados.

Se diseñó una hoja informativa (figura III.1.) dirigida al paciente, en la cual de forma clara y sencilla le informamos sobre el tratamiento con litio, eficacia del mismo, importancia del cumplimiento, forma de administración, qué hacer ante el olvido de una dosis, posibles efectos secundarios, síntomas de toxicidad, interacciones medicamentosas y teléfonos de contacto para atender cualquier duda o problema que tuviera el paciente.

En esta primera entrevista se entrega al paciente la información escrita acompañada de información verbal sobre su tratamiento y enfermedad, haciendo especial hincapié en la importancia del cumplimiento, principal responsable de la efectividad de la terapia.



<p>⊕ Interacciones: Cuando se toman varios medicamentos aumenta la probabilidad de interacciones entre ellos provocando una pérdida de actividad o un aumento de los efectos adversos. Por tanto es muy importante que su médico conozca cualquier medicamento (con receta médica o sin ella) que se esté tomando.</p> <p>⊕ Otros problemas médicos: La presencia de otros problemas médicos puede afectar al uso de litio. No olvide informar al médico de cualquier otro problema de salud que usted padezca.</p> <p>⊕ Y recuerde uno de los factores más importantes para que el tratamiento tenga éxito y usted se beneficie de ello, está en sus manos ➤ CUMPLIR EL TRATAMIENTO.</p> <p>➔ Y no dude en ponerse en contacto con su médico ante cualquier duda.</p> <p>Teléfonos de interés:</p> <ul style="list-style-type: none">- Gandía: 96 287 70 01- Javerres de la Vallidona: 96 283 60 37- Oliva: 96 285 18 91- Farmacia Hospital Francesc de Borja: 96 295 92 23 (Extens.: 59192)	<p>SERVICIOS DE FARMACIA Y PSIQUIATRIA Hospital "Francesc de Borja", Gandía.</p> <p>INFORMACION TERAPEUTICA LITIO</p> <p>(Elenor[®])</p> <p>UNIVERSITAT Miguel Hernández</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>El litio es el tratamiento de elección para el trastorno bipolar.</p> <p>El trastorno bipolar es una enfermedad de larga duración pero que siempre que esté bien tratado acostumbra a tener un buen pronóstico, manteniéndolo completamente asintomático o mitigándolo hasta permitir a los pacientes llevar una vida normal.</p> <p>El litio reduce la frecuencia y gravedad de los episodios maníacos y depresivos, ayudando a tener un mayor control sobre las emociones y hacer frente mejor a los problemas de la vida.</p> <p>La eficacia del litio en el control de esta enfermedad está totalmente demostrada. Lo más importante para que usted se beneficie de sus acciones es <u>cumplir el tratamiento</u> que le ha indicado su médico.</p> <p>Si tiene cualquier duda sobre la información que a continuación se detalla o necesita información adicional, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.</p> <p>Es muy importante para usted y su familia que entiendan todos los efectos del litio.</p> <p>⊗ <i>Administración:</i> Tome este medicamento después de una comida o un ligero refrigerio, esto reducirá las molestias de estómago. Tragar el comprimido, no triturarlo ni masticarlo.</p> <p>⊕ Tome este medicamento a la dosis e intervalos que le ha indicado su médico. Es muy importante cumplir el tratamiento, ya que es necesario mantener una cantidad constante de litio en sangre para que éste actúe correctamente.</p> <p>✗ No deje de tomar el litio aunque se sienta mejor.</p> <p>ii Tome de 2 a 3 litros de agua u otros líquidos cada día.</p>	<p>⚠ <i>¿Qué hacer ante el olvido de una dosis?</i> Tomarla lo antes posible, excepto cuando el tiempo para la próxima dosis sea inferior a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 horas, si lo toma cada 12 horas. - 4 horas, si lo toma cada 8 horas. - 12 horas, si lo toma cada 24 horas. <p>En estos casos omita la dosis olvidada y vuelva a la pauta de dosificación regular.</p> <p>⊗ <i>Efectos Secundarios:</i> Son frecuentes: aumento de la sed, aumento en la frecuencia urinaria, leves temblores de las manos y náuseas. Generalmente estos efectos desaparecen durante el tratamiento, a medida que su organismo se adapta a la medicación.</p> <p>* Para asegurarse de que el medicamento está actuando correctamente y evitar que se <u>produzcan</u> posibles efectos secundarios su médico le realizará de forma periódica análisis de sangre.</p> <p>⊗ <i>Síntomas de sobredosis o toxicidad:</i> Diarrea, somnolencia, pérdida del apetito, debilidad muscular, náuseas o vómitos, convulsiones, habla balbuceante, temblores acusados, visión borrosa, torpeza, inestabilidad, confusión, mareos. En caso de aparecer alguno de estos síntomas consulte de inmediato a su médico.</p> <p>⊗ <i>Dieta:</i> Antes de ponerse a régimen para perder peso o hacer cambios importantes en su dieta consúltelo a su médico. Pues podría producirse una pérdida excesiva de sal y agua del organismo lo que potencia la posibilidad de producir importantes efectos secundarios.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figura III.1. Hoja informativa de litio

Simultáneamente se realizó una encuesta (figura III.2.) dirigida al paciente intentando que éste expresara sus dudas e inquietudes frente a su enfermedad y tratamiento, así como identificar datos complementarios a los de la historia clínica, como, efectos secundarios, hábitos dietéticos, hábitos tóxicos, utilización de otra medicación no prescrita por el psiquiatra, otra patología existente, etc.

ENCUESTA AL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON LITIO

Nombre: Edad: Nº HC:

Dirección y Teléfono de contacto:

1.- ¿Conoces tu enfermedad? SI NO

2.- ¿Sabes cómo evoluciona? SI NO

3.- ¿Conoces cómo actúa el litio? SI NO

4.- ¿Has notado algún efecto secundario al tratamiento?:

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Aumento de peso | <input type="checkbox"/> Acné |
| <input type="checkbox"/> Poliuria/ Polidipsia | <input type="checkbox"/> Caída del cabello |
| <input type="checkbox"/> Temblor | <input type="checkbox"/> Edemas |
| <input type="checkbox"/> Molestias gastrointestinales | <input type="checkbox"/> Letargia |
| <input type="checkbox"/> Dificultad de concentración/
Pérdida de memoria | <input type="checkbox"/> Caries dental |
| | <input type="checkbox"/> Otros: |

5.- ¿Tomas la medicación todos los días a la misma hora? SI NO

6.- ¿Qué haces si se te olvida una toma?

- no me la tomo
- me la tomo al recordarlo
- me tomo dos dosis en la próxima toma

7.- ¿Sabes por qué se te hacen análisis de sangre periódicamente? SI NO

8.- El día que te hace la analítica ¿tomas el litio antes o después de la extracción? BIEN MAL

9.- ¿Padece alguna otra enfermedad? NO SI:

10.- ¿Tomas algún otro medicamento? ¿Para qué?

<input type="checkbox"/> Antidiabéticos:	<input type="checkbox"/> AINEs:
<input type="checkbox"/> Antidepresivos:	<input type="checkbox"/> Protectores gástricos:
<input type="checkbox"/> Ansiolíticos/Hipnóticos:	<input type="checkbox"/> Polivitamínicos:
<input type="checkbox"/> Antihipertensivos:	<input type="checkbox"/> Otros:

11.- Aproximadamente ¿cuánto líquido ingieres al día?

1 – 1,5 l
 2 – 3 l
 > 3 l

12.- ¿Sigues alguna dieta especial? NO SI:

Hiposódica
 Hipoglúcida
 Hipolípida
 Otra:

13.- ¿Practicas algún deporte, sauna, etc? SI NO

14.- ¿Consume?

• Alcohol NO SI { Ocasionalmente
 Diariamente
 Fines de semana

• Tabaco NO SI Nº cigarrillos/día:

• Drogas NO SI:

15.- Ante cualquier duda o consulta sobre tu enfermedad o tu tratamiento, ¿a quién acudes?

Farmacéutico
 Médico
 ATS
 Amigo/ familiar
 Ninguno

16.- ¿Tienes alguna duda o consulta sobre tu tratamiento?

OBSERVACIONES

Figura III.2. Encuesta a los pacientes en tratamiento con litio

III.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

III.2.1. Características de los pacientes

En el Servicio de Farmacia de nuestro hospital se monitorizan los niveles plasmáticos de litio de los pacientes

ambulatorios procedentes de las unidades de salud mental del área.

La población de estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales de litio la componen 86 pacientes adultos, diagnosticados de trastorno bipolar y en tratamiento con carbonato de litio (278 determinaciones plasmáticas).

La población incluida en el estudio cumplió los criterios de inclusión detallados a continuación:

Criterios de inclusión

a) Pacientes

- ✓ Adultos mayores de 18 años
- ✓ Diagnosticados de trastorno bipolar en tratamiento con litio
- ✓ Que otorgaron su consentimiento, tras ser informados verbalmente y por escrito de los objetivos y metodología del estudio

b) Concentraciones plasmáticas

- ✓ Monitorización farmacocinética de las concentraciones plasmáticas en situación de estado estacionario y pre-dosis.

- ✓ Dosificación, tiempos de administración y tiempos de extracción de las muestras de sangre perfectamente documentados

- ✓ Niveles plasmáticos obtenidos en determinaciones plasmáticas en las que se presumía un adecuado cumplimiento terapéutico

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que no cumplieron alguno de los criterios de exclusión descritos.

III.2.2. Variables de estudio

Finalmente, de acuerdo a estos criterios de inclusión/exclusión se selecciona una muestra de 86 pacientes. De estos pacientes se dispone de los datos de concentración plasmática, de toda la información necesaria para una correcta monitorización farmacocinética (valores antropométricos, posología, funcionalidad renal, etc). De los 86 pacientes 70 se encontraban en tratamiento concomitante. Todos los pacientes se encontraban en régimen ambulatorio y tratados con comprimidos de cesión sostenida de carbonato de litio con diferentes pautas de dosificación.

Es necesario proceder a una recogida exhaustiva de datos de los pacientes incluidos en la población de estudio. Los datos generados en los estudios clínicos suelen estar estructurados de la siguiente forma:

- *Datos demográficos*: Incluyen aquellos datos del paciente en los que se prevea o se pretenda estudiar una posible influencia en el perfil farmacocinético.
- *Datos clínicos*. Incluyen la información acerca del estado fisiopatológico del paciente que “a priori” pudieran influir en los parámetros farmacocinéticos.
- *Historia de dosificación*. Aquí se incluyen las dosis administradas del fármaco, y los tiempos de administración.
- *Concentraciones en fluidos biológicos*: Habitualmente se recogen datos de concentración del fármaco en plasma o suero de cada individuo. Es importante detallar el tiempo de muestreo, ya que en el proceso de recogida de muestras se puede convertir en una fuente importante de variabilidad. Dependiendo del número de parámetros que se desee estimar es aconsejable la obtención de un mínimo de 2 a 4 datos de concentración por individuo para la mayoría de ellos.
- *Terapia concomitante*: Es importante para valorar las posibles interacciones, el que se recojan los períodos en los que se han administrado otros fármacos.

De todos los pacientes se han registrado, siempre que ha sido posible y se han encontrado en la historia clínica, los siguientes datos:

Características antropométricas

- ✓ Edad (años)
- ✓ Peso total (kg)
- ✓ Talla (cm)
- ✓ Sexo (V/H)
- ✓ Características clínicas
- ✓ Diagnóstico
- ✓ Patologías asociadas
- ✓ Tratamiento: dosis (mg) y pauta posológica
- ✓ Fecha inicio tratamiento
- ✓ Hábitos dietéticos y tóxicos
- ✓ Terapia concomitante

Datos bioquímicos y hematológicos

- ✓ Creatinina sérica (mg/dl)
- ✓ Glucosa sérica (mg/dl)
- ✓ Urea (mg/dl)
- ✓ Electrolitos: sodio, potasio y cloro (mEq/l), hierro (mcg/dl), calcio y fósforo (mg/dl)
- ✓ Hematíes (millones/mm³), Hematocrito (%) y hemoglobina (g/dl)

- ✓ Plaquetas (U/mm³)
- ✓ Recuento de leucocitos y neutrófilos (U/mm³)
- ✓ Hormonas tiroideas: T4 (mcg/dl) y TSH (mcUI/ml)

Previo a la instauración del tratamiento y también durante el mismo se protocolizaron una serie de controles para evaluar, la función renal, la función tiroidea, la función cardiaca, los niveles de electrolitos y el recuento sanguíneo (tabla III.1.).

<p>ANÁLISIS Y ESTUDIOS ANTES DEL TRATAMIENTO</p>	<p>Recuento sanguíneo completo</p> <p>Concentración sérica de creatinina y electrolitos</p> <p>Nivel sérico de tiroxina, tiroxina libre y TSH</p> <p>Urianálisis</p> <p>Electrocardiograma</p> <p>Opcional: volumen de orina en 24 horas, aclaramiento de creatinina, osmolaridad urinaria</p>
<p>ANÁLISIS Y ESTUDIOS DURANTE EL TRATAMIENTO</p>	<p>Concentración sérica de creatinina (cada 6-12 meses)</p> <p>Nivel sérico de tiroxina, tiroxina libre y TSH (cada 6-12 meses)</p> <p>Urianálisis (cada 12 meses)</p>

	Electrocardiograma Opcional: electrolitos, recuento sanguíneo, volumen de orina en 24 horas, aclaramiento de creatinina, osmolaridad urinaria
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla III.1. Evaluación de los pacientes en terapia con litio

Se elaboró también una hoja de seguimiento por paciente (figura III.3.) en la que se recogieron los datos antropométricos, clínicos, bioquímicos-hematológicos, historia de dosificación de litio, concentraciones séricas de litio y terapia concomitante, así como cualquier tipo de problema o incidencia comentada por los pacientes y las diferentes actuaciones farmacéuticas realizadas.

A partir de las hojas de monitorización farmacocinética disponibles en el Servicio de Farmacia recopilamos todos los pacientes en tratamiento con litio atendidos por psiquiatras del Área de influencia de nuestro hospital, constituyendo estos la población a atender. Con esta información y en colaboración con el resto del equipo sanitario de salud mental nos pusimos en contacto con estos pacientes para concertar su primera consulta farmacéutica.

TRATAMIENTO PLENUR® COMPRIMIDOS (400 mg) Inicio tto mantenimiento Li:								
Fecha solicitud	<input type="checkbox"/> CP	<input type="checkbox"/> SI						
Motivo solicitud *	<input type="checkbox"/> SS	<input type="checkbox"/> NA						
Pauta dosificación								
Fecha inicio tto								
F y h última dosis								
F y h extracción								
C _{min} [0,5-1,3 mEq/l]								
Cr sérica [0,5-1,4 mg/dl]								
<small>*CP: Control Periódico; SI: Sospecha Intoxicación; SS: Sospecha Subterapéutica; NA: No adherencia terapéutica.</small>								
DATOS ANALITICOS								
Fecha								
Glucosa [70-110 mg/dl]								
Urea [10-50 mg/dl]								
Cl [98-110 mEq/l]								
Na [135-155 mEq/l]								
K [3,5-5,5 mEq/l]								
Hierro [35-170 mcg/dl]								
Calcio [8,08-10,4 mg/dl]								
Fósforo [2,7-4,5 mg/dl]								
Nº hematias [3,4-5,1x10 ¹² /l]								
Hb [12-15,6 g/dl]								
Hto [36-45 %]								
Leucocitos [4,4-11,3x10 ⁹ /l]								
Neutrófilos [1,8-7,7 x10 ⁹ /l]								
Plaquetas [125-450 x10 ⁹ /l]								
T4 [4,5-13,5]								
TSH [0,27-4,67]								
DATOS CLINICOS								
Fecha								
Patología asociada								
Dieta/Ayuno/Restricción sal								
Hábitos tóxicos								
MEDICACION CONCOMITANTE								
Fecha								
Especialidad fca								
Principio activo								
Dosis y pauta adm.								
Fecha inicio tto								
Fecha susp. tto								
OBSERVACIONES								
Fecha:								

Figura III.3. Hoja seguimiento tratamiento con litio

III.3. DOSIFICACION Y MONITORIZACION

III.3.1. Toma de muestra

La toma de muestra, para la determinación de las concentraciones plasmáticas de litio, se realizó pasados, como mínimo, 7 días desde el inicio del tratamiento o último cambio

posológico y una vez transcurridas al menos 12 horas tras la última dosis, siendo ésta representativa de la concentración plasmática mínima en el estado estacionario.

La periodicidad de las determinaciones plasmáticas de litio se estableció al inicio del tratamiento o cambio posológico y ante una sospecha de intoxicación, de nivel subterapéutico o de incumplimiento terapéutico. Una vez establecida la pauta posológica definitiva, la periodicidad de las determinaciones plasmáticas de litio, dependiendo del estado del paciente, oscilaron entre uno y tres meses, o con menor frecuencia (cada 6-12 meses) en pacientes con terapia de mantenimiento muy estabilizados.

Mediante la hoja de monitorización farmacocinética (figura III.4.) se recogieron la fecha de inicio de tratamiento, dosis y pauta, así como la fecha y hora de la toma de muestra.

 GENERALITAT VALENCIANA CONSELLERIA DE SANITAT Hospital y Centro de Especialidades - Francesc de Borja -		1º APELLIDO _____ 2º APELLIDO _____ NOMBRE _____ FECHA NTO. _____ SEXO: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Nº TARJETA SANITARIA _____ Nº HISTORIA CLINICA <input type="text"/>	
SERVICIO/SECCION _____ UBICACION _____ C. EXTERNA <input type="checkbox"/> C. ESPECIALIDADES <input type="checkbox"/> NOJA Nº <input type="checkbox"/>			
HOJA DE MONITORIZACIÓN DE FARMACOS			
Solicitud monitorización terapéutica de _____ Médico _____ Fecha solicitud _____ Firma: _____			
Nombre y vía administración: _____ Dosis y frecuencia: _____ Fecha inicio tratamiento: _____ Día y hora última dosis: _____ Día y hora extracción: _____		PESO _____ (Kg) TALLA _____ (cm) Otra patología asociada: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> I. Renal aguda <input type="checkbox"/> crónica <input type="checkbox"/> I. Hepática <input type="checkbox"/> I. Cardíaca <input type="checkbox"/>	
MOTIVO PETICION: Sospecha intoxicación <input type="checkbox"/> Sospecha incumplimiento <input type="checkbox"/> Sospecha nivel subterapéutico <input type="checkbox"/> Control periódica <input type="checkbox"/> Otras <input type="checkbox"/>		DATOS ANALITICOS: Creatinina serica mg /dl _____ Aclaramiento creatinina (ml/min) _____ (para Digoxina y Aminoglucosidos) Otros: _____	
OTRA MEDICACION (Interacciones): _____ _____ _____			
Nivel plasmático obtenido: _____ Rango terapéutico: _____ INFORME FARMACOCINETICO: C _t : _____ V _d : _____ t _{1/2} : _____ Interpretación / Recomendación farmacológica: _____ _____ _____			
El Farmacéutico			

A CUMPLIMENTAR POR EL SERVICIO SOLICITANTE

F 98 201 Cos 110819

Figura III.4 Hoja de monitorización farmacocinética

Las extracciones de sangre para la determinación sérica de fármacos se realizaron en el Servicio de Farmacia siempre y cuando no se requiriera además analítica complementaria, realizándose en estos casos, en la unidad de extracciones del hospital, desde donde se remitía una muestra al Servicio de Farmacia.

La recolección de las muestras se realizó en tubos de vidrio con gel separador de suero sin anticoagulante y remitidas al Servicio de Farmacia junto al impreso de solicitud de determinación de niveles plasmáticos (figura III.3.). La sangre se centrifugó a 3.000 rpm durante 5-10 minutos y posteriormente el suero fue analizado inmediatamente o mantenido a 4°C hasta su determinación

III.3.2. Técnica analítica

Las concentraciones plasmáticas se analizaron mediante el método del electrodo selectivo de ión (ISE), sistema *SpotLyte*® de Menarini diagnostics.

Este método electroquímico permite la cuantificación potenciométrica directa de varios iones, entre ellos Li^+ . Consta de un electrodo de referencia (electrodo plata/cloruro de plata) y un electrodo indicador de membrana, cuya respuesta depende de la concentración del analito. El potencial observado es una clase de potencial de unión que se desarrolla a través de la membrana que separa a la solución del analito de una solución de referencia.

Se utiliza un método comparativo de medición. En primer lugar, el analizador mide los potenciales desarrollados cuando la

muestra es bombeada a través de los electrodos. A continuación la solución estándar A es bombeada a través de los electrodos. La diferencia entre los dos potenciales tiene una relación logarítmica con la concentración de iones de la muestra, dividida entre las concentraciones respectivas en la solución estándar.

Esta técnica precisa de los siguientes reactivos:

- ✓ Solución de lavado (bifluoruro de amonio)

- ✓ Estándar A

- ✓ Estándar B

Para un análisis cuantitativo preciso se requiere de una calibración frecuente, esta la realiza el *SpotLyte*® de forma automática. Al iniciar una calibración se aspira la cantidad necesaria de la solución de lavado para reacondicionar el electrodo de litio. A continuación aspira y mide el estándar A. Luego se aspira y mide el estándar B. A continuación el *SpotLyte*® aspira una cantidad adicional de estándar A y la mide. Se comparan las dos lecturas del estándar A para verificar la ausencia de inestabilidad. Se calcula la pendiente a partir de la diferencia entre la segunda lectura del estándar A y la lectura del estándar B. Si hay lecturas excesivamente desviadas o inestables aparecerán mensajes intermitentes de error.

La técnica analítica empleada para la determinación de los niveles plasmáticos de litio es la potenciometría, con un coeficiente de variación del 0,5% y un límite de detección de 0,01 mEq/l.

III.3.3. Monitorizacion

Tras la determinación del nivel plasmático, mediante el método de electrodo selectivo de ión y con los datos facilitados en la hoja de monitorización, se realiza el estudio farmacocinético, cuyos resultados junto a un informe escrito de las recomendaciones posológicas se envían al clínico. Este informe será tanto más completo y representativo cuanto más completa y correcta sea la información detallada en la hoja de monitorización.

La estimación de los parámetros individuales se realiza por ajuste de las concentraciones séricas de los pacientes por estimación bayesiana utilizando el programa informático “Abbot base Pharmacokinetics System”, configurado para este fármaco por nosotros.

III.4. ANALISIS POBLACIONAL

Para calcular los parámetros poblacionales que se introducen en el programa informático “Abbot base Pharmacokinetics System”, se realizó un análisis poblacional utilizando como software el programa NONMEM 7.2

III.4.1 Preparación de los datos

Para el análisis farmacocinético poblacional, se ha construido un fichero con la base de datos, a partir de la información proveniente de la hoja de monitorización en la que venían datos referentes a la dosis de los fármacos administrados a los pacientes, a las determinaciones de las concentraciones plasmáticas a sus respectivos tiempos. Los

datos fueron introducidos manualmente en un fichero Excel y guardado el fichero en el formato de Excel y ASCII delimitado por comas. Este fichero fue verificado por una segunda persona (control de calidad).

Para el estudio de las covariables al fichero de datos se le incorporaron las distintas covariables recogidas de la historia clínica de cada paciente. Así se recogieron las características antropométricas: edad (años), sexo, peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (BMI kg/cm^2); datos bioquímicos: creatinina sérica (mg/dL); y datos hematológicos: hemoglobina (g/dL) y plaquetas ($\text{U} \cdot 10^3/\text{mm}^3$).

ID: Identificación de los pacientes, número correlativo de acuerdo al orden en que fueron reclutados.

ID2: Identificación de los pacientes con el código interno del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

TIM2: Tiempo de administración y de muestreo en días.

TIME: Tiempo de administración y de muestreo en horas.

AMT: Dosis administrada.

CMT: Compartimento de administración y observación.

DV: Concentración plasmática. En NOMMEN, la concentración corresponde a la variable dependiente (DV)

LNDV: Concentración plasmática expresada en escala logarítmica.

ADDL: Dosis adicionales administradas.

II: Intervalo posológico de las dosis adicionales administradas.

DOSE: Variable de grupo para la dosis administrada.

TAU: Variable de grupo para la pauta posológica.

CYCLE: Variable de grupo que identifica el ciclo en el que se determina la observación del paciente.

MDV: La variable dependiente “missing”, donde los valores MDV son:

0 DV es una observación (DV no es “missing”)

1 DV no es una observación (DV es “missing”). El dato DV es ignorado

FLAG: Variable de grupo para la identificación y selección de subgrupos asignados a una variable.

AGE: Edad del paciente.

SEX: Género del paciente

1 hombre

2 mujer

YTRT: Años de tratamiento.

TBW: Peso total en kilogramos.

HGT: Altura en centímetros.

LBW: Peso magro en kilogramos.

IBW: Peso ideal en kilogramos.

BSA: Área superficial corporal.

CR: Creatinina sérica.

CTBW: Aclaramiento de creatinina calculado con el peso corporal total.

CLBW: Aclaramiento de creatinina calculado con el peso corporal magro.

ATC: Antidepresivos tricíclicos.

0 no consume

1 consume

AHC: Antidepresivos heterocíclicos.

0 no consume

1 consume

IRS: Inhibidores de la recaptación de serotonina.

0 no consume

1 consume

ATD: Antidepresivos.

0 no consume

1 consume

NTP: Neurolépticos.

0 no consume

1 consume

BZD: Benzodiazepinas.

0 no consume

1 consume

HYPN: Hipnóticos.

0 no consume

1 consume

ANSI: Ansiolíticos.

0 no consume

1 consume

ANTE: Antiepilépticos.

0 no consume

1 consume

AINE: Analgésicos no esteroideos.

0 no consume

1 consume

IECA: Inhibidores del sistema renina-angiotensina.

0 no consume

1 consume

DUI: Diuréticos.

0 no consume

1 consume

ANCA: Antagonistas de Calcio.

0 no consume

1 consume

BIPE: Biperideno.

0 no consume

1 consume

ANTD: Antidiabéticos.

0 no consume

1 consume

SMK: Fumador.

0 no consume

1 consume

DRUG: Consumo de drogas.

0 no consume

1 consume

Una vez recogidas las concentraciones plasmáticas en cada paciente, elaboramos un modelo farmacocinético que ayude a representar de la mejor manera posible los datos obtenidos.

III.4.2 Selección del modelo de varianza

Existen dos modelos de varianza, modelo de varianza residual e interindividual

Modelo de varianza residual

$$\text{var}(\varepsilon_i) = \sigma^2 v(x_i, \theta, \xi)$$

Modelo de varianza interindividual

$$\text{var}(\eta_i) = \omega^2 h(x_i)$$

donde σ y ω son parámetros de efecto aleatorio, y ξ el vector con parámetros específicos del modelo de varianza que no intervienen en el estructural.

Por tanto, los modelos de varianza permiten conocer la relación existente entre las concentraciones plasmáticas y su varianza. Son generalmente, empíricos y se refieren como una función potencial:

$$C_i = \sigma^2 f(\theta, x_i)^\xi$$

Si $\xi = 0$ la varianza es constante, por lo que todas las observaciones son conocidas con igual certeza. Se dice que el modelo es homocedástico.

Si $\xi = 1$ la varianza de las observaciones varía según la magnitud de las mismas, la varianza es proporcional a la media. Se dice que el modelo es heterocedástico.

Si $\xi = 2$ las observaciones presentan un coeficiente de variación constante, siendo éste un caso particular del anterior.

Varianza residual

La variabilidad residual (VR), en la que se incluye el error asociado a la técnica analítica o el error asociado a la elección inadecuada del modelo estructural, junto con todas las fuentes de error que no pueden ser cuantificadas ni separadas en elementos independientes, puede ser modelada de distintas formas, donde f es la función matemática que describe el valor esperado de la respuesta en función del vector de los parámetros del modelo, θ , y las variables independientes en este individuo, x_i .

De forma general, para la variabilidad residual (diferencia entre la concentración observada en un individuo y la estimada, suponiendo “verdaderos” los parámetros farmacocinéticos individuales) se considera que la relación entre la Cp observada y la Cp estimada cumple con la ecuación

$$Cp_{ij} = Cp_{ij}^* + \varepsilon_{ij}$$

siendo Cp_{ij} la concentración experimental i en el individuo j ; Cp_{ij}^* la concentración estimada i en el individuo j , y ε_{ij} el error residual (experimental) que afecta a Cp_{ij} , que como ya se ha dicho se asume que presenta una distribución normal de media cero y varianza

$$\sigma_{\varepsilon}^2[\varepsilon_{ij} = N(0, \sigma_{\varepsilon}^2)].$$

El modelo estadístico para la variabilidad residual describe la naturaleza de la interacción entre el término error ε , y la concentración plasmática experimental.

En muchos casos ε_{ij} se modela de forma aditiva al logaritmo de las concentraciones:

$$\ln(Cp_{ij}) = \ln(Cp_{ij}^*) + \varepsilon_{ij}$$

o de otra forma

$$Cp_{ij} = Cp_{ij}^* \cdot e^{\varepsilon_{ij}}$$

de esta forma, el error entre la concentración observada y predicha aumenta en proporción a la concentración medida y la desviación estándar del error es aproximadamente el coeficiente de variación de la concentración.

Así pues, las ecuaciones que representan las concentraciones plasmáticas según el modelo de error residual definido son:

Modelo aditivo: $Cp_{ij} = Cp_{ij}^* + a$

Modelo proporcional: $Cp_{ij} = Cp_{ij}^*(1 + a)$

Modelo potencial: $Cp_{ij} = Cp_{ij}^{*a}$

Modelo exponencial: $Cp_{ij} = Cp_{ij}^* \cdot e^a$

Modelo combinado: Modelo aditivo +
Modelo proporcional

El modelo de error aditivo, asume el error residual ε , independiente de Cp_{ij} y por tanto de igual magnitud para todas las concentraciones plasmáticas de ese individuo y para todos los individuos de la población. En este modelo, la varianza del error residual es igual a una constante:

$$\sigma_{\varepsilon}^2 = a$$

Para el modelo de error proporcional, de valor de ε_{ij} depende de la concentración plasmática, ya que la varianza del error residual es el producto de la concentración plasmática por el factor de proporcionalidad (a , coeficiente de variación):

$$\sigma_{\varepsilon}^2 = a \cdot Cp_{ij}^*$$

Varianza interindividual

El modelo de varianza interindividual de los parámetros medios poblacionales hace referencia a la posible variabilidad de estos parámetros entre los individuos de una población. Esta variabilidad puede tener un modelo distinto en cada parámetro del modelo.

Al considerar la variabilidad interindividual de los parámetros observados, el valor típico poblacional del parámetro farmacocinético puede no coincidir con el observado en un individuo determinado. Esta diferencia se puede expresar mediante la ecuación:

$$P_j = P + \eta_j$$

siendo P el valor típico del parámetro, P_j el parámetro en el individuo j y η_j la desviación del parámetro en el individuo j, que presenta una distribución normal de media cero y varianza

$$\omega_\eta^2[\eta_j = N(0, \omega_\eta^2)].$$

La formulación del modelo estadístico para la variabilidad interindividual describe asimismo la naturaleza de la interacción entre el término η , y el valor típico poblacional de los parámetros.

Según el modelo de error aditivo, η se suma al valor típico poblacional y su varianza permanece constante:

$$\omega_\eta^2 = a$$

Según el modelo de error proporcional, la varianza del parámetro farmacocinético individual aumenta al aumentar el valor del parámetro poblacional:

$$\omega_{\eta}^2 = a \cdot P$$

Al igual que antes, η_j se puede modelar de forma aditiva al logaritmo de los parámetros:

$$\ln(\theta_j) = \ln(\theta^*) + \eta_j$$

de esta forma los parámetros individuales son siempre mayores que cero, y si la distribución de los errores es simétrica, la gráfica de la distribución de los parámetros individuales está sesgada hacia la derecha.

Si la población es homogénea, el modelo de error para la variabilidad interindividual, es generalmente el exponencial.

III.4.3. Análisis exploratorio inicial

El análisis exploratorio inicial de los datos disponibles se ha realizado con el programa informático R 3.2.0 y RStudio 0.98.0190 a partir de la visualización gráfica de los histogramas de distribución y diagramas de cajas de las covariables recogidas de los pacientes y el análisis de la posible relación entre ellas.

Posteriormente se realizó un análisis univariante y multivariante de las covariables con las concentraciones plasmáticas observadas para determinar las correlaciones con las covariables estudiadas.

III.4.3.1 Selección de covariables

Una vez elaborado el modelo cinético poblacional y de realizar una exploración visual y estadística de las covariables se deciden las más representativas para ser incluidas en el modelo. Se incluirán las covariables que permitirán caracterizar mejor el comportamiento individual de los pacientes, reduciendo la variabilidad inter-individual y aumentando la precisión de los parámetros cinéticos.

Se realizó una caracterización estadística de cada una de las covariables incluidas en el estudio con el fin de determinar la dispersión de los valores demográficos y clínicos recogidos.

Para cada una de estas covariables se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, y mediante histogramas de frecuencias se determinó la forma de estas distribuciones, y se realizó la evaluación visual de las mismas ya que debido a que el análisis no lineal de efectos mixtos (NONMEM) asume normalidad en la distribución de los parámetros.

Para este estudio se incorporó al fichero de datos las distintas covariables recogidas en la historia clínica de cada paciente como características antropométricas, características clínicas y datos bioquímicos y hematológicos.

Previamente a la inclusión de las covariables se realizó una exploración inicial incluyendo:

✓ Identificación de correlaciones potenciales entre covariables mediante inspección visual de los gráficos de correlación y análisis del coeficiente de correlación (r). Para covariables que presentan alta correlación, se utilizó el criterio de relevancia clínica para la selección de la más apropiada.

✓ Identificación de potenciales covariables predictoras. Se realizó un análisis de la relación entre las covariables y los parámetros farmacocinéticos y/o variabilidades interindividuales. Se analizó la correlación existente y los diagramas de dispersión de las covariables cuantitativas continuas. Se analizaron los diagramas de cajas de cada una de las covariables categóricas frente a cada uno de los parámetros de efecto aleatorio del modelo.

De acuerdo con la información obtenida en la exploración inicial, todas las covariables fisiológicamente plausibles fueron evaluadas en NONMEM en alguno de los parámetros del modelo farmacocinético. El análisis de covariables se realizó manualmente, utilizando los métodos de inclusión secuencial y posterior exclusión de covariables.

Inicialmente, las covariables se analizaron de manera univariante y posteriormente mediante los procedimientos de inclusión y exclusión secuencial. Se utilizaron ecuaciones multiplicativas para describir el efecto combinado de múltiples covariables en el mismo parámetro.

En la fase de inclusión secuencial ($p < 0.05$), las covariables seleccionadas se incorporaron, una a una de forma

aditiva, potencial o exponencial al modelo farmacostatístico hasta obtener el modelo completo, que es aquel en el cual la inclusión de más covariables no mejora la estimación de los parámetros farmacocinéticos del litio. En la fase de exclusión secuencial de cada covariable se valoró la contribución de cada covariable al modelo completo mediante su eliminación del modelo farmacostatístico, permitiendo conservar únicamente aquellas cuya aportación era significativa ($p < 0.01$).

La primera exclusión de covariables siguió el orden inverso al de la inclusión y las siguientes exclusiones fueron determinadas por los cambios en la función mínima objetivo (FMO), excluyendo definitivamente las covariables que no alteraron o alteraron menos la FMO y así sucesivamente.

Los siguientes criterios se consideraron durante el desarrollo del modelo de covariables:

- ✓ Criterios estadísticos para los cambios en la FMO.
- ✓ Reducción de la variabilidad interindividual asociada con los parámetros farmacocinéticos en los que la covariable resulta ser estadísticamente significativa.
- ✓ Reducción de la variabilidad residual.
- ✓ Examen visual de los diagramas de dispersión de los residuales ponderados frente a las predicciones de concentraciones séricas de vancomicina.
- ✓ Relevancia clínica de la covariable, considerada para cambios de al menos el 10% del valor del parámetro farmacocinético.

III.4.4. Desarrollo del modelo

III.4.4.1 Selección del modelo estructural básico

Inicialmente, los modelos farmacocinéticos propuestos para su evaluación fueron el modelo monocompartimental y el modelo bicompartimental. Al sólo disponer de concentraciones en estado estacionario la estimación de los parámetros cinéticos puede verse comprometida. Por este motivo, los modelos farmacocinéticos desarrollados durante el análisis de los datos tuvieron en cuenta que la absorción fue rápida y completa. Esto es debido a que no se disponían de concentraciones plasmáticas durante el proceso de absorción de los pacientes.

Con las concentraciones plasmáticas de cada paciente, se elaboró un modelo farmacocinético que nos represente de la mejor manera posible los datos obtenidos. Para ello, se utilizó una aproximación poblacional de los datos, mediante análisis no lineal de efectos mixtos, lo cual permite no sólo caracterizar la tendencia media o típica de los datos, sino también estimar los parámetros individuales de cada paciente mediante la determinación de la variabilidad inter-individual y la precisión del modelo mediante el error residual.

Se determinará el modelo que mejor describa las observaciones (mediante la función mínima objetivo obtenida por NONMEM), así como la evaluación visual de los gráficos de bondad de ajuste.

III.4.5. Relevancia clínica y predicción de la probabilidad asociada al intervalo terapéutico

Una vez desarrollado el modelo farmacocinético definitivo, incluyendo las covariables que resulten significativas, resulta relevante evaluar la relevancia clínica del modelo desarrollado, con el fin de establecer el grado de especificidad del modelo. La modificación de la pauta posológica venía precedida de un fallo terapéutico en la concentración observada antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento. Fallo terapéutico era considerado cuando el paciente se encontraba con niveles de litio fuera del intervalo terapéutico establecido (0.4-0.8 mEq/L). Debido a que la administración crónica de litio afecta negativamente sobre la función renal de los pacientes, niveles plasmáticos entre 0.4-0.8 mEq/L se consideran suficientemente eficaces desde el punto de vista terapéutico, así como garantizan un umbral de seguridad suficientemente amplio. Por ello, con el fin de determinar si el modelo era capaz de predecir si el paciente se encontraba dentro o fuera del intervalo terapéutico, se compararon diversos modelos con capacidad predictiva similar. Se realizaron 1000 simulaciones estocásticas a partir de los parámetros finales obtenidos y se calcularon el número de observaciones que se encontraban fuera del intervalo terapéutico o el número de individuos que presentaron al menos una observación fuera del rango terapéutico con cada modelo. Adicionalmente, se añadieron en el mismo gráfico los valores experimentales de observaciones o individuos fuera del rango terapéutico, con el fin de establecer el modelo con mayor capacidad predictiva y mayor relevancia clínica.

III.4.6. Validación del modelo final

Para validar un modelo hay que comprobar los principios que se describen a continuación:

1. Los parámetros del modelo son únicos. Para ello, se debe confirmar que los parámetros estimados presentan valores fisiológicamente aceptables y la minimización de la estimación ha sido adecuada.

2. Los datos utilizados para desarrollar modelo se han determinado sin error. Para ello, se realiza un análisis de sensibilidad y se examina el cambio en los parámetros estimados (la estabilidad del modelo). Este apartado se ha realizado modificando de forma aleatoria algún dato y comprobando posteriormente lo que sucede. En este trabajo se ha modificado el tiempo de muestreo, alterando en 0,25h un 10% de los tiempos de muestreo. También se han seleccionado un 10% de pacientes y se ha duplicado el valor de la dosis administrada.

3. Los datos excluidos no modifican el análisis farmacocinético desarrollado. En general, si el porcentaje de datos excluidos es menor de un 5%, se puede asumir que las observaciones excluidas no alteran el análisis farmacocinético desarrollado.

4. El modelo estructural es el más adecuado. Este apartado se realiza mediante la simulación de concentraciones plasmáticas de una población de características similares a la disponible y se procede a evaluar la capacidad predictiva del modelo.

5. El conjunto de covariables seleccionado es el apropiado. Si el análisis de covariables se ha realizado con inclusión y exclusión secuencial se puede asumir que el conjunto es apropiado.

6. La distribución de los parámetros de efecto aleatorio es adecuada. El histograma de distribución de los valores de variabilidad interindividual obtenidos según la estimación bayesiana debe tener un promedio de cero, presentar una varianza menor que la varianza poblacional estimada y una distribución normal.

7. El algoritmo de estimación es correcto y preciso.

8. El modelo permite simular datos reales. Este apartado se confirma cuando el perfil concentración-tiempo de los datos simulados es indistinguible de los observados experimentalmente. Es conveniente analizar con detalle la varianza de los datos simulados.

III.4.6.1 Graficas de bondad de ajuste

Para la exploración visual, se representaran las gráficas de bondad de ajuste con el fin de determinar si el modelo se adecúa a las observaciones¹⁴.

Entre los modelos estudiados se selecciona el que origina un valor de función minima objetivo VFMO y menor error estándar relativo (RSE) en la estimación de los parámetros. A continuación, se representan los gráficos de bondad de ajuste del modelo estructural seleccionado:

- ✓ Concentración experimental (C_p), concentración predicha poblacional (PRED) y concentración predicha individual (IPRED) frente al tiempo (t).
- ✓ Concentración experimental (C_p) frente a la concentración predicha poblacional (PRED).
- ✓ Concentración experimental (C_p) frente a la concentración predicha individual (IPRED).
- ✓ Residual individual ponderado (IWRES) frente a la concentración predicha individual (IPRED).
- ✓ Residual poblacional condicional ponderado (CWRES) frente al tiempo (t).

III.4.6.2 Precisión de los parámetros

Se consideró la plausibilidad de los valores de los parámetros farmacocinéticos desde el punto de vista fisiológico. Se evaluó la precisión de los parámetros estimados, mediante el error estándar relativo (RSE) obtenido en el paso de covarianza en NONMEM

III.4.6.3 Validación interna

La validación interna mediante técnicas de bootstrap o análisis visual predictivo de los datos permiten evaluar la capacidad predictiva del modelo ante nuevos conjuntos de datos simulados, determinando la precisión y exactitud de las estimaciones obtenidas.

✓ **Bootstrap**

La estabilidad del modelo se evaluó mediante la estimación de parámetros farmacocinéticos con el método bootstrap en el NONMEM. Para ello se han generado 1000 bases de datos por remuestreo aleatorio y se han estimado los parámetros a partir de la base de datos utilizada para la obtención del modelo farmacocinético. Los resultados obtenidos (mediana e intervalo de confianza al 95%) se comparan frente a los valores obtenidos con el modelo final. Si el valor de los parámetros con el modelo final se sitúa dentro del IC95% del bootstrap, ello indica que el modelo es estable y representativo. Se considera que la estabilidad del modelo es adecuada si el porcentaje de iteraciones que permiten estimar los parámetros farmacocinéticos es superior a un 75 - 80%.

✓ **VPC**

La comprobación visual predictiva (“Visual Predictive Check”) es una técnica donde se simulan 1000 bases de datos de igual tamaño, utilizando los estimados del modelo final y se compara la distribución de los valores observados con los simulados. Se representa gráficamente la mediana y los intervalos de confianza al 95% de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos simulados. Dichas bandas deben solapar sobre las líneas de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos experimentales.

115

III.5. ANALISIS ESTADISTICO

III.5.1. Pruebas estadísticas realizadas

Se realizó un análisis descriptivo para las siguientes variables: edad, características antropométricas, función renal, concentraciones séricas de litio.

Para estas variables se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, y mediante histogramas de frecuencias se determinó la forma de estas distribuciones. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors para verificar la hipótesis de normalidad de las distribuciones. Para la variable peso, se han analizado el peso total, magro e ideal. Se determinaron los coeficientes de correlación para las distintas variables, representándose de forma gráfica las más significativas.

La función renal se evaluó mediante el aclaramiento de creatinina y la creatinina sérica. En primer lugar, se determinaron los coeficientes de correlación parciales entre estos parámetros y las variables fisiológicas más importantes. Mediante diagramas se estudió la linealidad de las dispersiones. Se ha estudiado la función renal en distintos grupos de pacientes divididos según su edad.

Se ha estudiado también las correlaciones entre la concentración mínima de litio en estado estacionario (C_{min}) con aquellas variables más importantes. Para estudiar aquellas relaciones más significativas se consideró a la C_{min} como la concentración media en equilibrio dinámico (C_{ss}),

normalizándose con respecto a las pautas de dosificación administradas.

De esta forma se consigue un valor que representa el inverso del aclaramiento sistémico del fármaco.

III.5.2. Criterios estadísticos de selección del modelo farmacocinético

III.5.2.1 Valor de función mínima objetivo

Los criterios para decidir si es significativa o no la mejora, es en base a la disminución del valor de la función mínima objetivo (FMO) que sigue una distribución Chi cuadrado.

Se basa en la relación existente entre la función objetivo (Obj) y la función de máxima probabilidad (Lmax) optimizada en los métodos de mínimos cuadrados extendidos:

$$Obj = -2 \ln(Lmax)$$

El cambio que se produce en la función cuando se introducen uno o más parámetros en el modelo, puede utilizarse para evaluar su significación estadística, ya que la diferencia entre los valores de la función mínima objetivo obtenidos en los modelos, se encuentra asintóticamente distribuida como χ^2 con tantos grados de libertad como diferencia en el número de parámetros entre los modelos.

Para analizar si la mejora del modelo es significativa, se consideran mejoras de FMO diferente en función del número de nuevas variables introducidas:

- Una variable, mejora de FMO de 3.84
- Dos variables, mejora de FMO de 5.99
- Tres variables, mejora de FMO de 7.81

III.5.2.2 Criterio de información de Akaike (AIC)

Es un criterio que permite discriminar el modelo más probable de entre varios propuestos. Se basa en el cálculo del valor de AIC según la siguiente expresión:

$$AIC = -2\ln(L_{max}) + 2M$$

en la que M es el número de parámetros a estimar. Sustituyendo la ecuación, resulta la ecuación:

$$AIC = -Obj + 2M$$

puesto que en todos los casos se ha supuesto que la matriz de varianza-covarianza es diagonal (no existe covarianza entre parámetros) y de orden M, éste toma el valor:

$$M = p + e + s$$

expresión en la que p es el número de parámetros medios, e es el número de varianzas interindividuales, y s el número de varianzas residuales.

El modelo con menor valor de AIC se considera el más óptimo. De esta forma, cuando el valor de la función objetivo de dos modelos diferentes es prácticamente igual, el valor mínimo de AIC escoge el modelo con menor número de parámetros de acuerdo con el principio de parcidad.

III.5.3 Software utilizado

Para el análisis exploratorio de los datos se utilizaron los programas informáticos Microsoft Excel 2013[®], R versión 3.2 (<http://cran.r-project.org>) y R Studio 0.98.1091. Durante el desarrollo de los modelos farmacocinéticos poblacionales, el análisis se realizó mediante el programa Nonmem versión 7.2¹¹⁶ utilizando el método First-Order Conditional estimation junto con la opción INTERACTION. Las herramientas Pearl-speaks-Nonmem (PsN)^{117, 118} y Xpose versión 4.5.3^{119, 120} se emplearon durante el análisis poblacional como soporte de Nonmem. Adicionalmente, Pirana versión 2.9.0 fue utilizado para la gestión de la información generada durante el desarrollo de los modelos.





RESULTADOS

IV.1 ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LOS DATOS

IV.1.1 Datos de concentraciones plasmáticas vs tiempo

Durante el análisis exploratorio de los datos, se representaron las concentraciones plasmáticas de litio recogidas en el Servicio de Farmacia del Hospital de Gandia (86 pacientes, 278 observaciones), tal como se muestra en la figura IV.1.

Como se puede observar en la gráfica, las concentraciones plasmáticas representadas muestran concentraciones de litio en estado estacionario de los pacientes reclutados. No se recogieron muestras plasmáticas durante la fase de absorción y todas las muestras se recogieron en el mismo intervalo temporal en todos los pacientes.

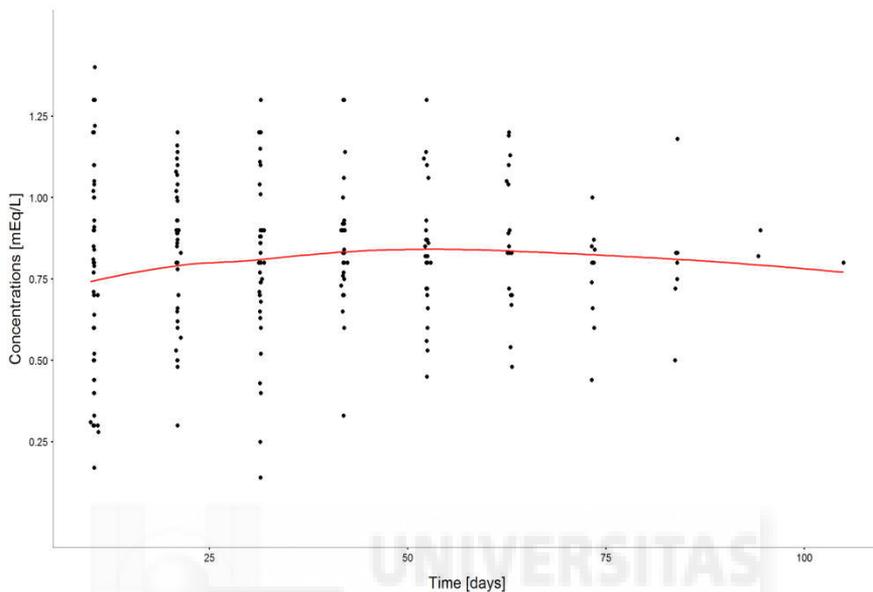


Figura IV.1. Concentraciones plasmáticas de litio frente al tiempo de todos los pacientes. La línea roja representa la línea de regresión no lineal de las observaciones frente al tiempo.

La siguiente figura representa las concentraciones plasmáticas de litio recogidas para cada uno de los individuos. Las líneas punteadas indican el intervalo terapéutico (0.4-0.8 mEq/L) y la gráfica aporta información visual indicando si la posología y la dosis prevista es capaz de situar las concentraciones de litio en el rango terapéutico deseado.

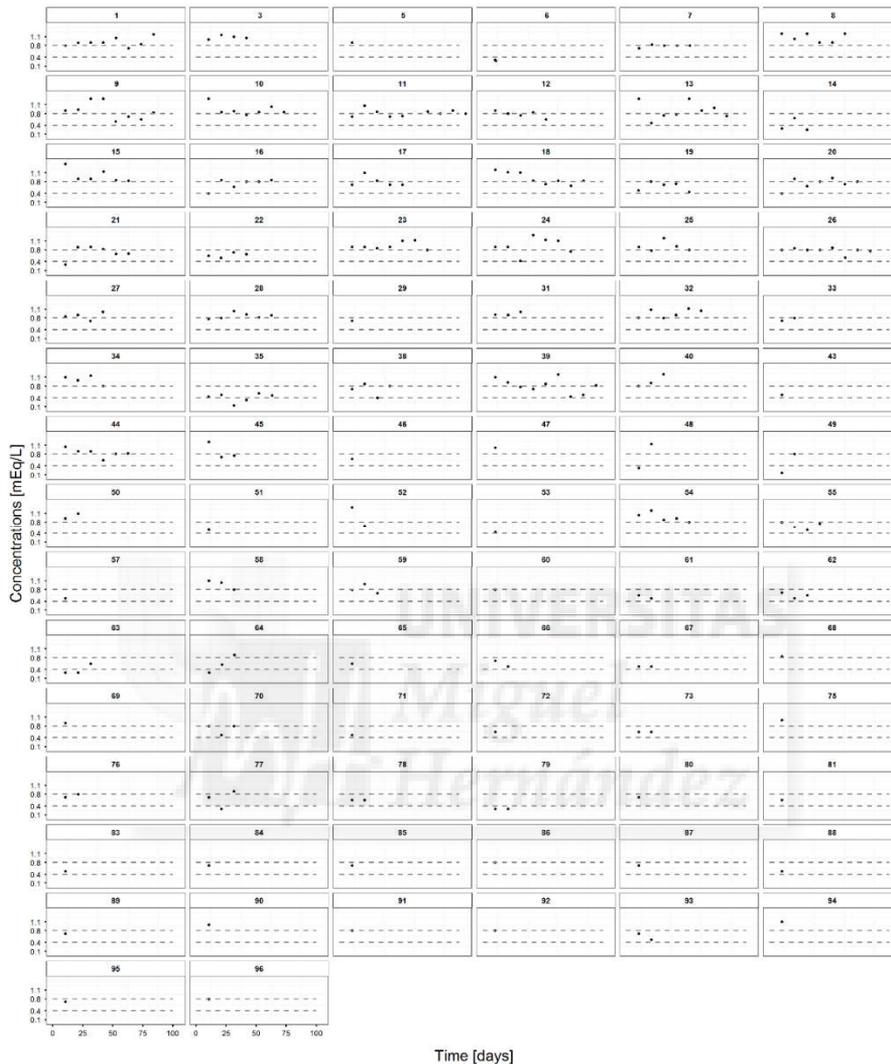


Figura IV.2. Concentraciones plasmáticas de litio frente al tiempo de cada paciente. Las líneas punteadas indican el intervalo terapéutico.

Otro de los análisis exploratorios realizados fue categorizar las observaciones plasmáticas de cada individuo en función de si estaban dentro (valor 0) o fuera (valor 1) del

intervalo terapéutico. Las líneas punteadas representan cada uno de los ciclos de administración. Como se puede observar, existe una gran alternancia entre los valores recogidos para cada individuo y su intervalo terapéutico.

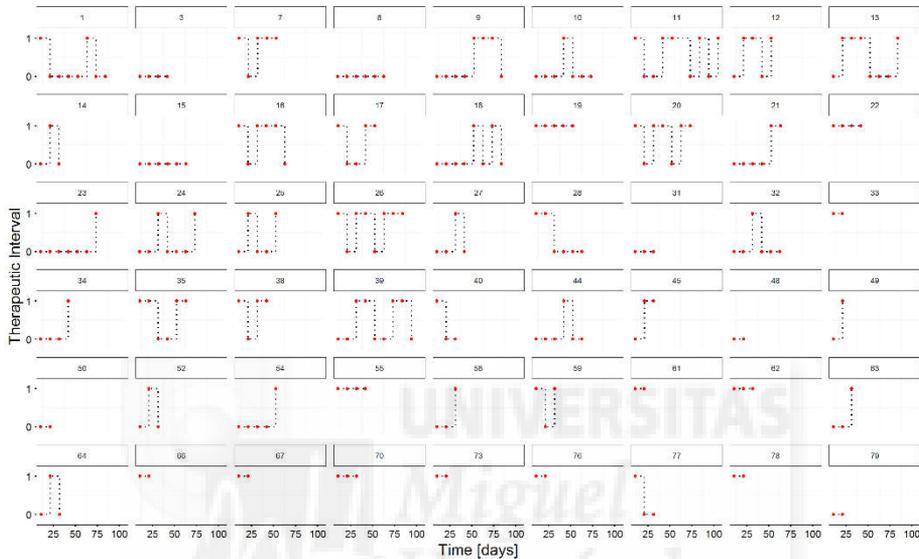


Figura IV.3. Concentraciones plasmáticas de litio frente al tiempo de cada paciente. 0 representa las observaciones fuera del intervalo terapéutico, mientras que 1 representa las observaciones en cada ciclo de monitorización que se encontraron dentro del intervalo terapéutico.

La elevada variabilidad asociada al litio y la falta de capacidad predictiva de los modelos bayesianos establecidos en los Servicios de Farmacia hace relevante la necesidad de realizar el análisis de las muestras mediante una aproximación poblacional que permita identificar las causas subyacentes a esa

alta variabilidad y que predigan con mayor exactitud y precisión los niveles plasmáticos de los pacientes.

IV.1.2 ANÁLISIS Y SELECCIÓN DE COVARIABLES

Posteriormente se continuó con una descripción estadística de las covariables recogidas en la base de datos. Las tablas IV.1 y IV.2 muestran los valores obtenidos para los 86 individuos recogidos en la base datos, tanto para las covariables continuas como categóricas.

	<i>MEDIA</i>	<i>Q1</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>Q3</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>	<i>N</i>
<i>AGE</i>	40.65	37.25	40.15	41.54	21	83	86
<i>YTRT</i>	5.273	2.25	5.475	5.37	0.04	27	86
<i>TBW</i>	77.79	73.50	78.03	78.03	50	132	86
<i>HGT</i>	166.6	165	167	167	148	181	86
<i>LBW</i>	60.52	60.60	60.90	61.40	41.5	75.9	86
<i>IBW</i>	62.38	62.61	62.61	63.19	50.75	72.07	86
<i>BSA</i>	1.9	1.84	1.90	1.90	1.48	2.55	86
<i>CR</i>	0.96	0.927	0.96	0.96	0.63	1.95	86
<i>CTBW</i>	105.5	96.42	107.5	107.5	48.68	238.33	86
<i>CLBW</i>	82.79	81.27	84.14	84.98	36.74	130.5	86

Tabla IV.1 Valores obtenidos para los 86 individuos para las covariables continuas

Resultados

COVARIABLE	NO	SI
<i>SEX</i>	42 (Hombre)	44 (Mujer)
<i>DRUG</i>	68	18
<i>SMK</i>	35	51
<i>ANTD</i>	85	1
<i>BIPE</i>	82	4
<i>ANCA</i>	85	1
<i>DIU</i>	83	3
<i>IECA</i>	84	2
<i>AINE</i>	83	3
<i>ANTE</i>	59	27
<i>ANSI</i>	51	35
<i>HYPN</i>	66	20
<i>BZD</i>	61	25
<i>NTP</i>	37	49
<i>ATD</i>	54	32
<i>IRS</i>	69	17
<i>ATC</i>	74	12
<i>AHC</i>	81	5

Tabla IV.2 Valores obtenidos para los 86 individuos para las covariables categoricas

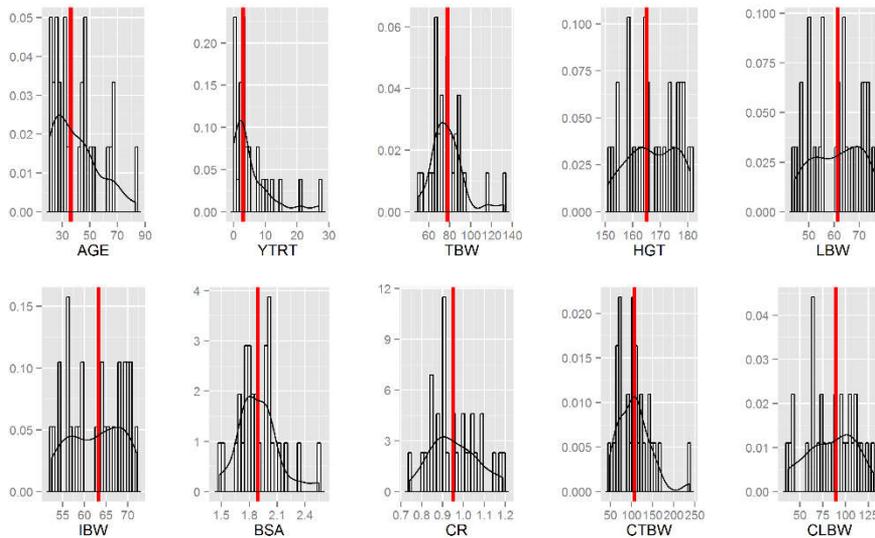


Figura IV.4 Distribución de las covariables continuas y la frecuencia de los valores. La línea roja es la mediana de cada distribución.

IV.2 MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

IV.2.1 Modelo farmacocinético sin covariables

Para decidir cuál es el modelo poblacional adecuado se analizan los gráficos de bondad de ajuste y comparando el valor de función mínima objetivo obtenido tras el análisis de la concentraciones plasmáticas tiempo según un modelo monocompartimental, bicompartimental o tricompartmental.

Modelo	VFMO
MONOCOMPARTIMENTAL	-447.4
BICOMPARTIMENTAL	-516.2
TRICOMPARTIMENTAL	-516.2

Tabla IV.3 Valores de función mínima objetivo obtenido tras el análisis de la concentraciones plasmáticas tiempo según cada modelo cinético

Una vez establecido el modelo bicompartimental como el modelo más significativo y que mejor describía las observaciones obtenidas, se desarrollaron dos modelos bicompartimentales:

- ✓ Modelo 1: en el cual la variabilidad se introdujo sobre el parámetro F1 (fracción biodisponible) en forma de inter-ocasión. Cada ocasión se asoció a cada ciclo de monitorización (1-9)
- ✓ Modelo 2: la variabilidad interindividual se incluyó sobre el aclaramiento poblacional.

Los gráficos de bondad de ajuste se muestran a continuación en las figuras IV.6

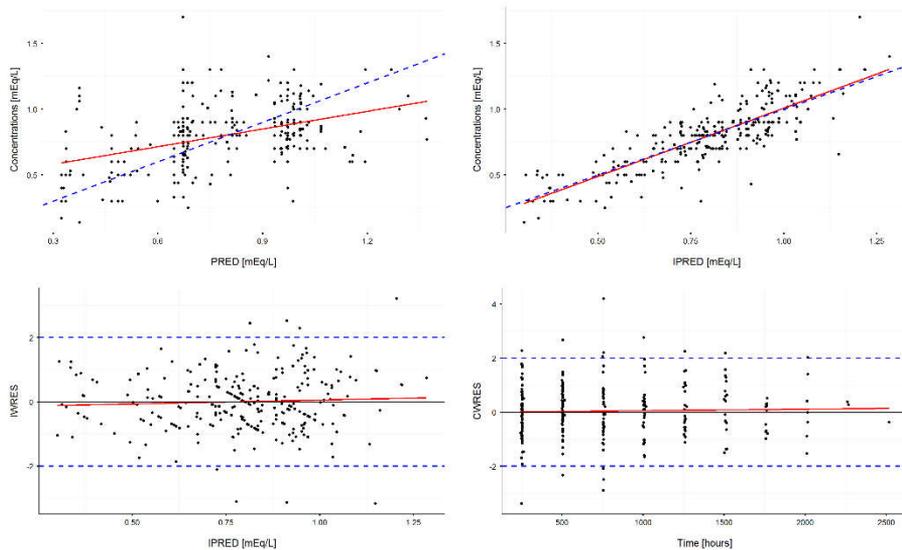


Figura IV.6: Gráficos de bondad de ajuste del modelo 1. Concentración plasmática de litio frente a la predicción poblacional (PRED); concentración plasmática de litio frente a las predicciones individuales (IPRED), residuales individuales ponderados (IWRES) frente a IPRED y residuales condicionales ponderados (CWRES) frente al tiempo (TIME). En los gráficos superiores la línea azul representa la línea de identidad, mientras que en los gráficos inferiores la línea azul representa los límites aceptados para la distribución de los residuales. La línea roja en cada uno de los gráficos representa la línea de regresión lineal.

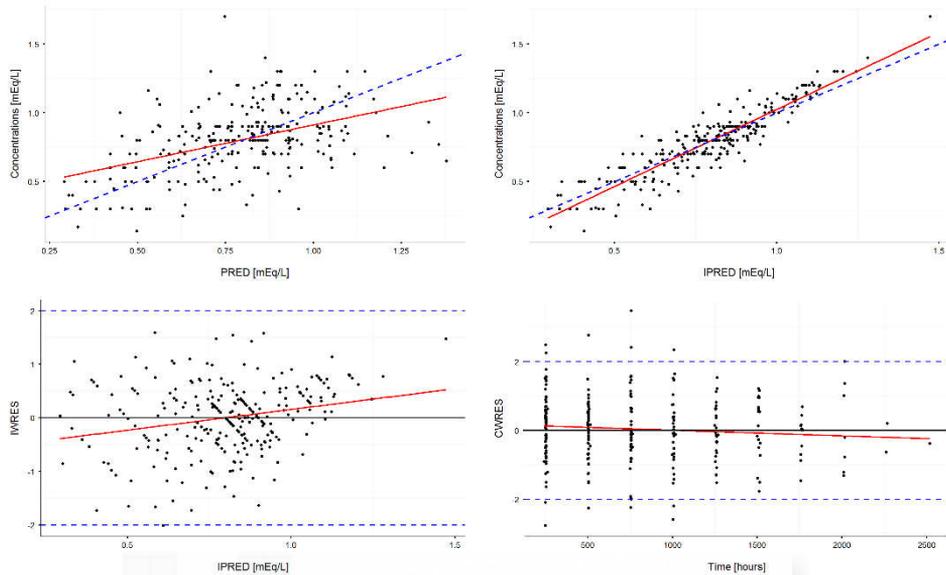


Figura IV.7: Gráficos de bondad de ajuste del modelo 2. Concentración plasmática de litio frente a la predicción poblacional (PRED); concentración plasmática de litio frente a las predicciones individuales (IPRED), residuales individuales ponderados (IWRES) frente a IPRED y residuales condicionales ponderados (CWRES) frente al tiempo (TIME). En los gráficos superiores la línea azul representa la línea de identidad, mientras que en los gráficos inferiores la línea azul representa los límites aceptados para la distribución de los residuales. La línea roja en cada uno de los gráficos representa la línea de regresión lineal.

Los parámetros obtenidos con cada uno de los modelos (Modelo 1 y Modelo 2) se muestran en las siguientes tablas:

Parámetro	MODELO 1		MODELO 2	
	Valor	RSE	Valor	RSE
Error Aditivo (mEq/L)	0.154 FIX		0.153	7%
CI (L/h)	0.417	9%	0.456	4%
V ₁ (L)	15.2	55%	23.3	36%
F ₁	1 Fix		1 Fix	
Q (L/h)	0.549	64%	0.39	24%
V ₂ (L)	31.2	27%	8.6	55%
IOV F1	23.70%	14%		
IIV CL			21.30%	12%

Tabla IV.4: Parámetros obtenidos con cada uno de los modelos *el parámetro está fijado. RSE: error estándar relativo.

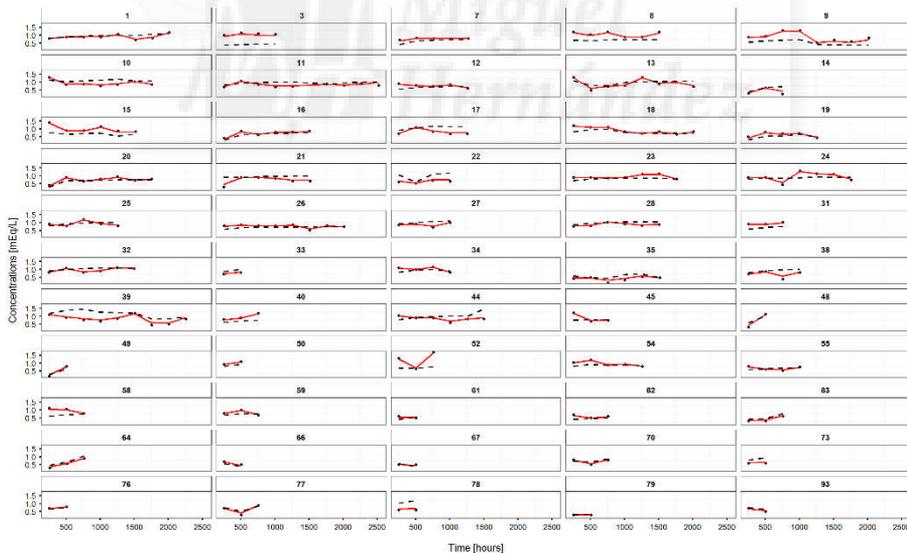
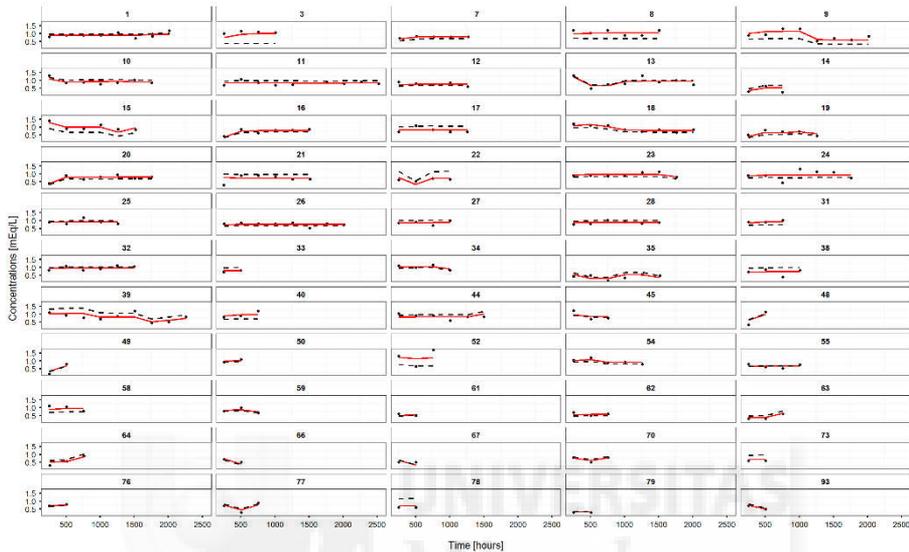


Figura IV.8 Concentraciones frente al tiempo de las observaciones experimentales obtenidas (puntos) y las predicciones individuales (línea roja) del modelo 1. Los

individuos con una sólo observación no están representados en la figura.



Figuras IV.9 Concentraciones frente al tiempo de las observaciones experimentales obtenidas (puntos) y las predicciones individuales (línea roja) del modelo 2. Los individuos con una sólo observación no están representados en la figura.

IV.3 VALIDACIÓN INTERNA

Con el fin de validar los modelos base desarrollados, se realizó un prediction-corrected-VPC, donde se simularon 1000 bases de datos a partir de los parámetros finales del modelo y se representaron los datos experimentales (puntos), las líneas

de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos experimentales y las bandas de los intervalos de confianza al 95% de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos simulados.

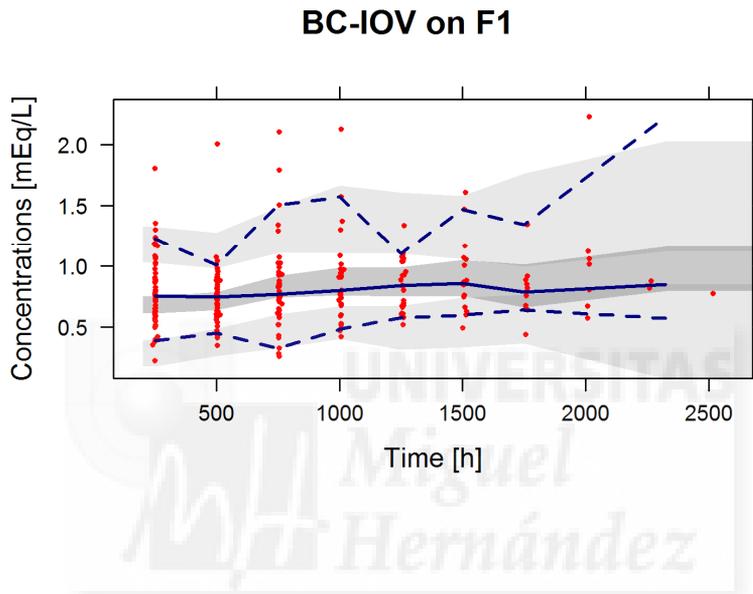


Figura IV.10. Concentraciones experimentales vs tiempo (puntos), las líneas de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos experimentales (líneas punteadas) y las bandas de los intervalos de confianza al 95% de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos simulados según el modelo 1.

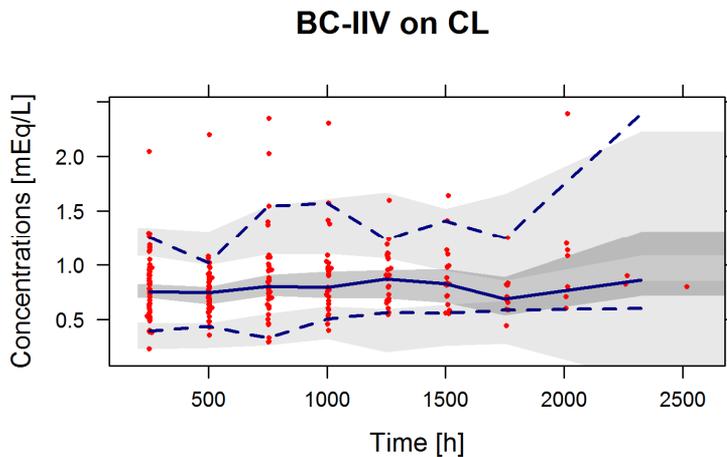
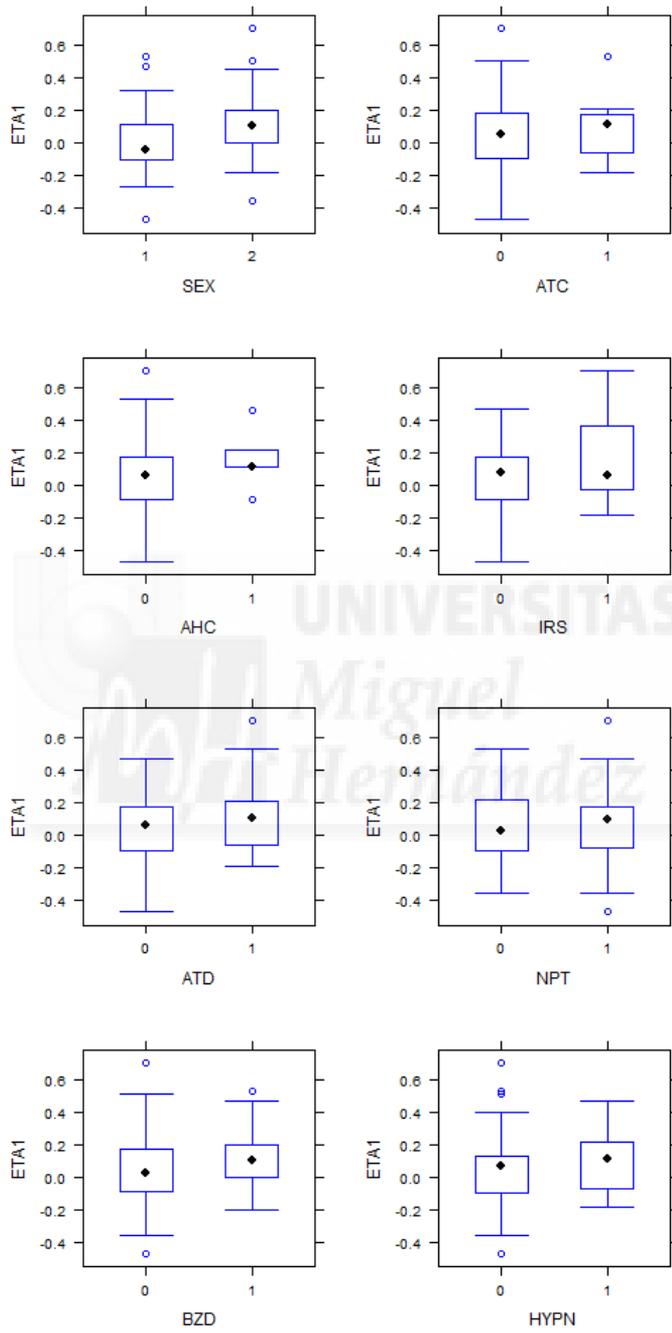


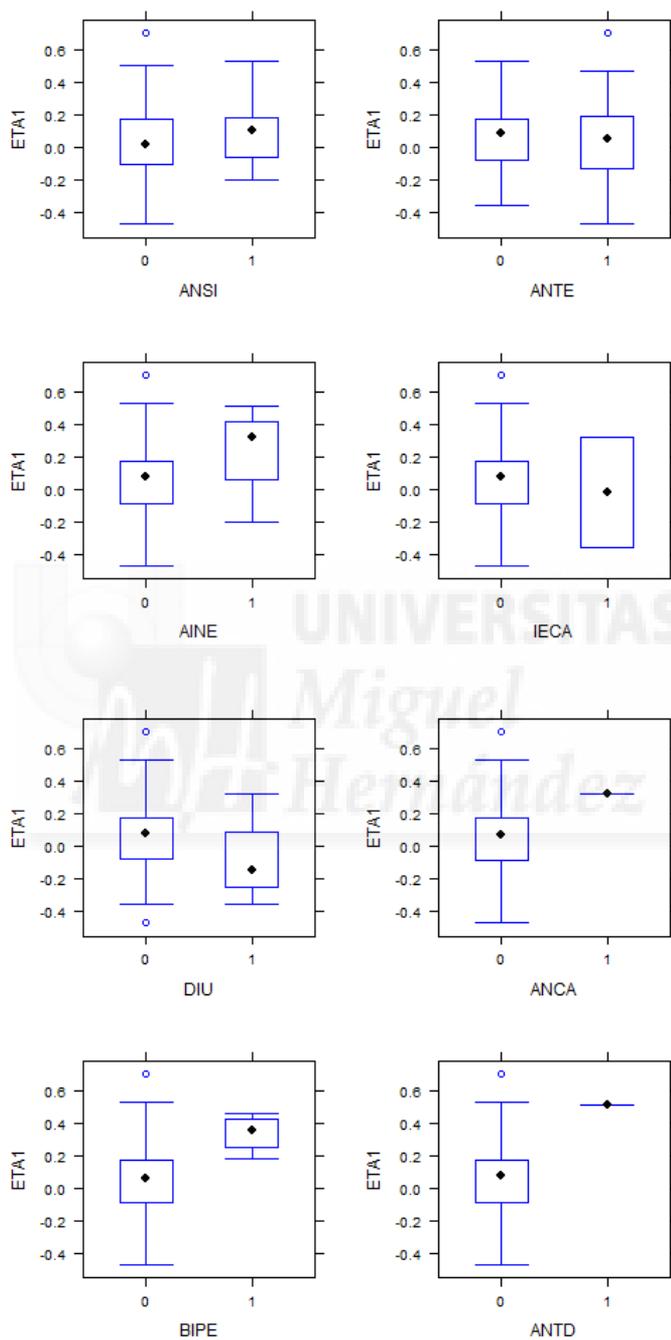
Figura IV.11. Concentraciones experimentales vs tiempo (puntos), las líneas de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos experimentales (líneas punteadas) y las bandas de los intervalos de confianza al 95% de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos simulados según el modelo 2.

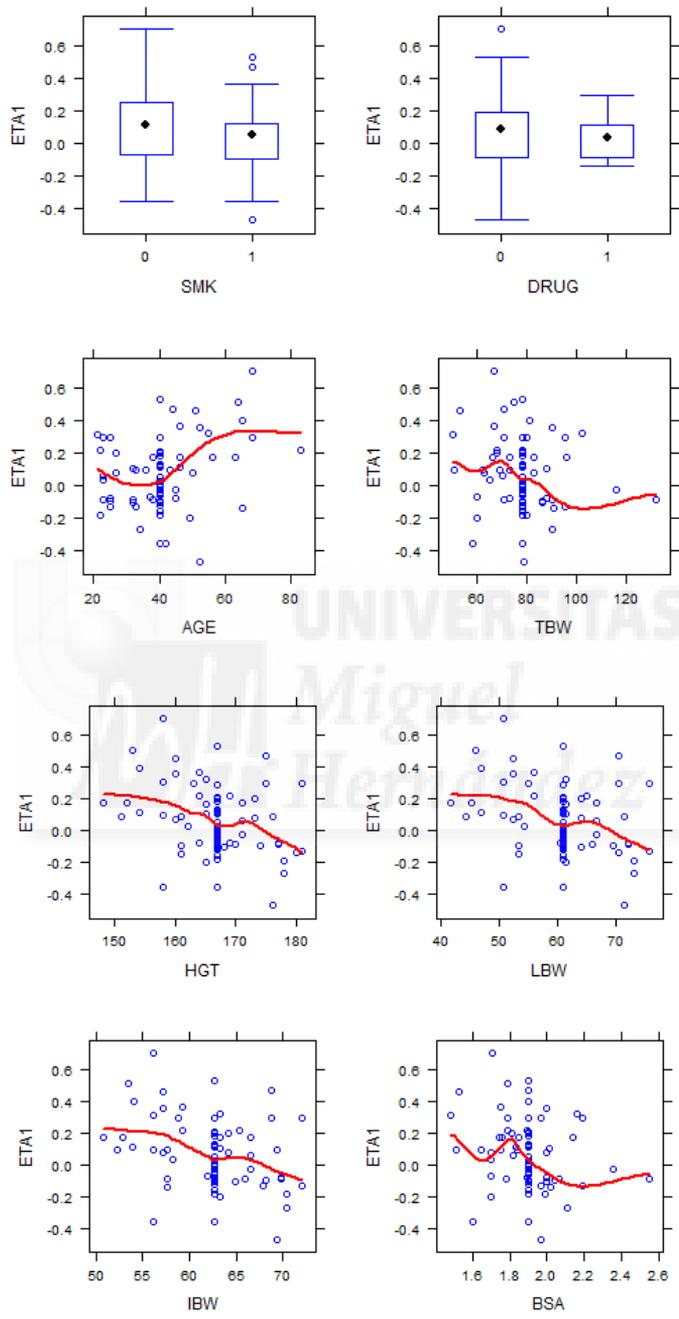
IV.3.1 Análisis y selección de covariables

Una vez identificados los modelos base, se procede a la selección de las covariables predictoras. Para ello se representaron cada uno de los parámetros de cada modelo (Modelo 1 y Modelo 2) frente a las covariables recogidas con el fin de identificar algún tipo de tendencia que permitiera mejorar la capacidad predictiva del modelo.



Resultados





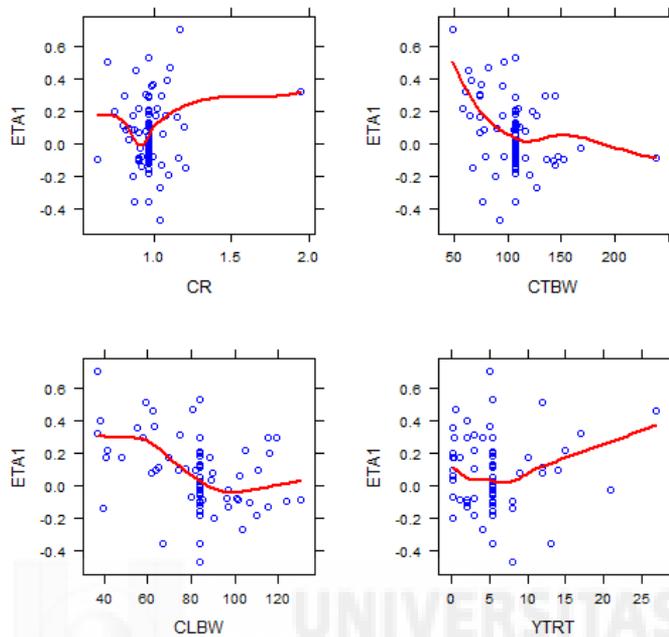
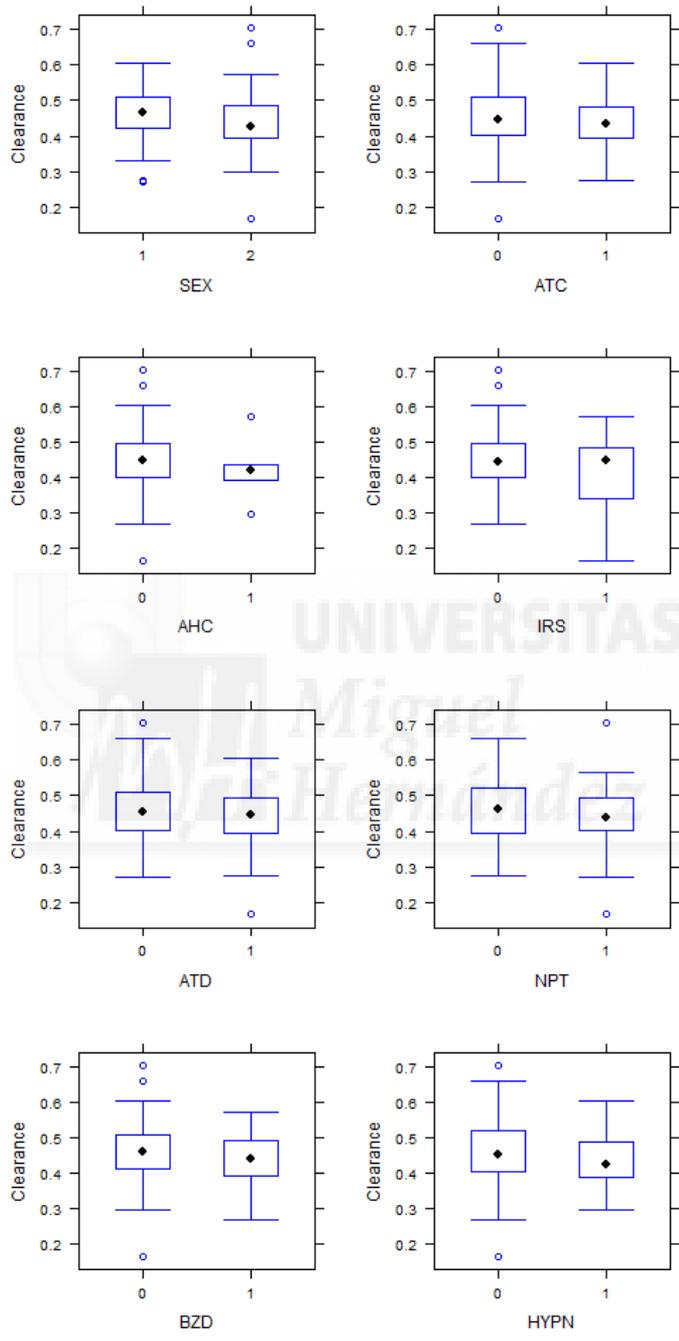
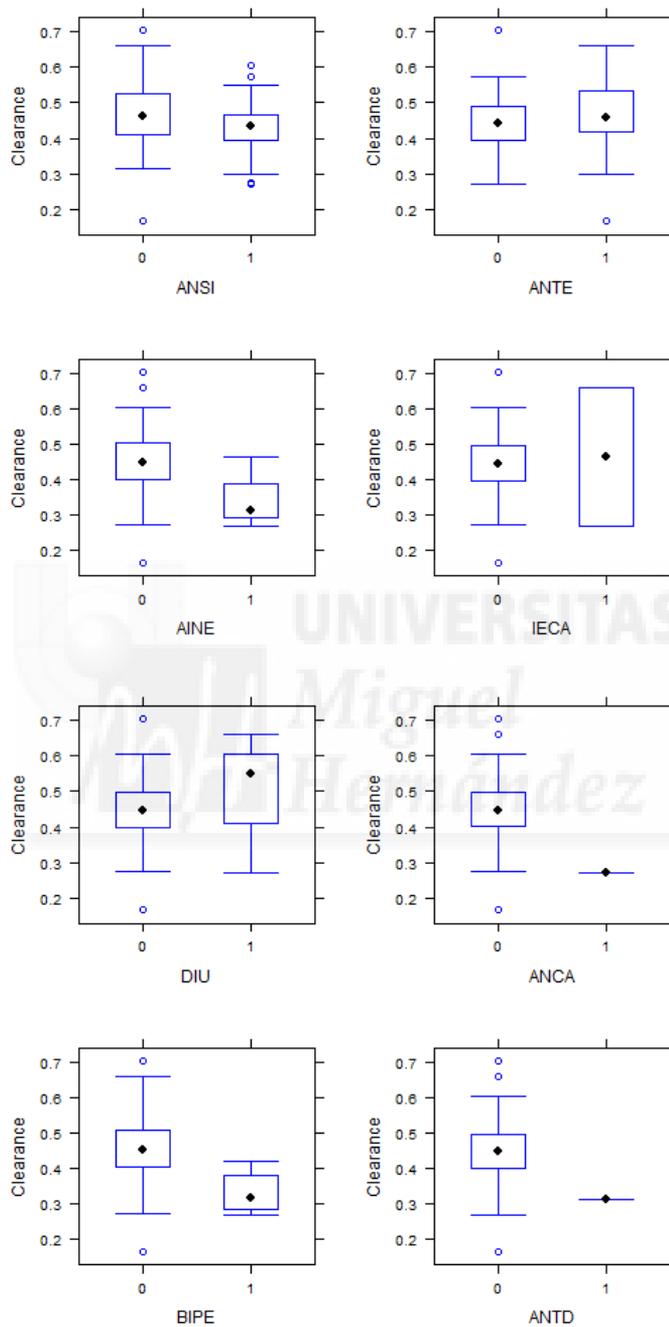


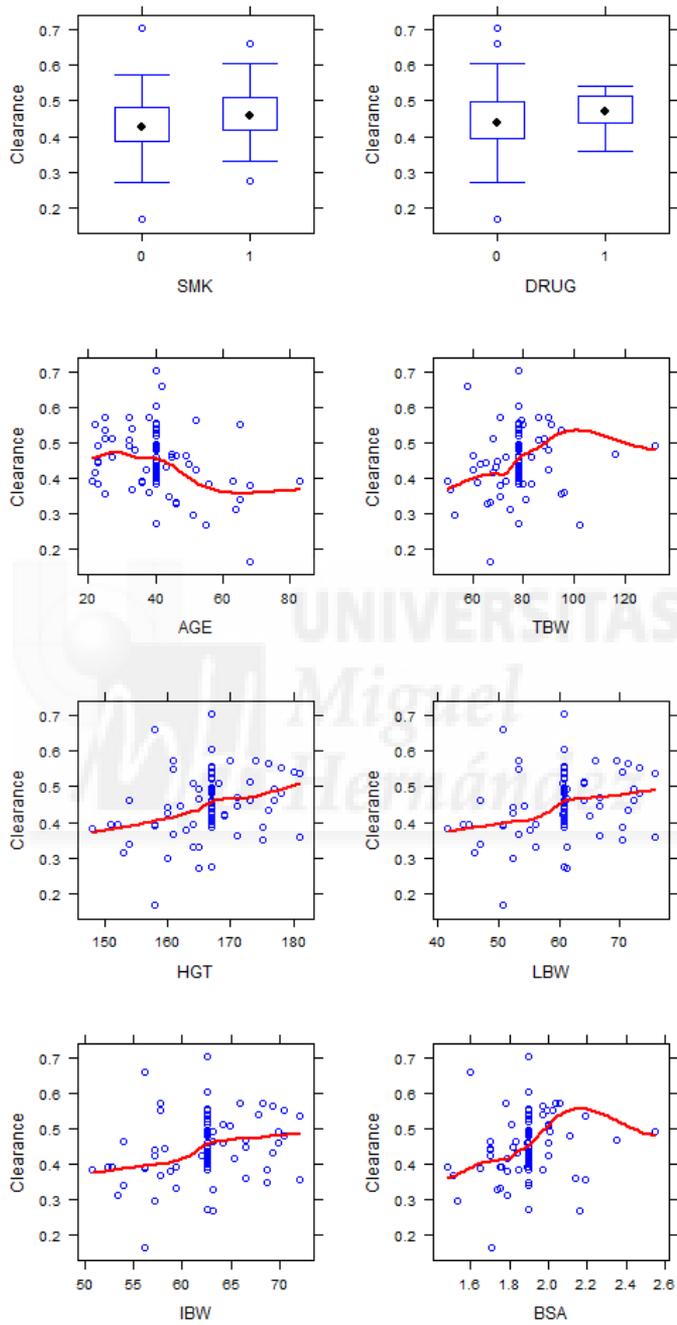
Figura IV.12. Parámetros del modelo 1 frente a las covariables

Tal y como se aprecia en los gráficos, las covariables categóricas no muestran ningún tipo de tendencia reseñable, mientras que varias covariables continuas parecen estar relacionadas con la variabilidad interindividual estimada para el aclaramiento o fracción biodisponible (Eta 1). Visualmente, se seleccionaron para un análisis estadístico mediante la creación de modelos en Nonmem las siguientes covariables: HGT, LBW, IBW, CTBW y CLBW.

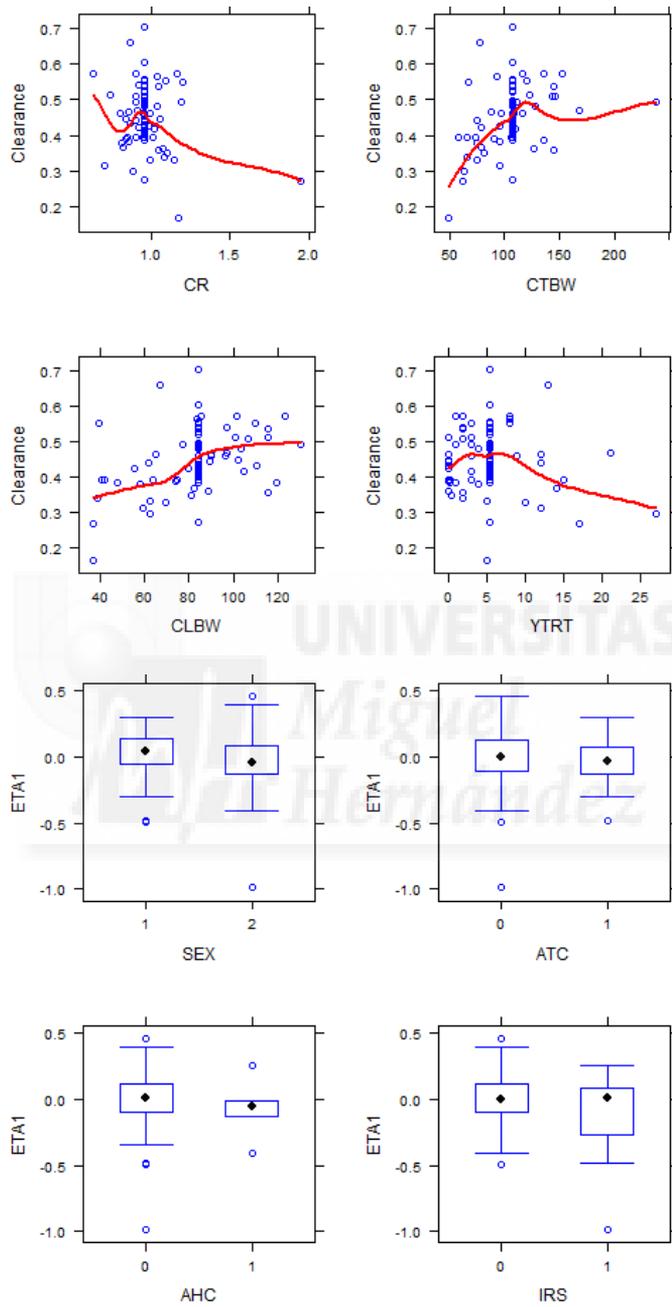


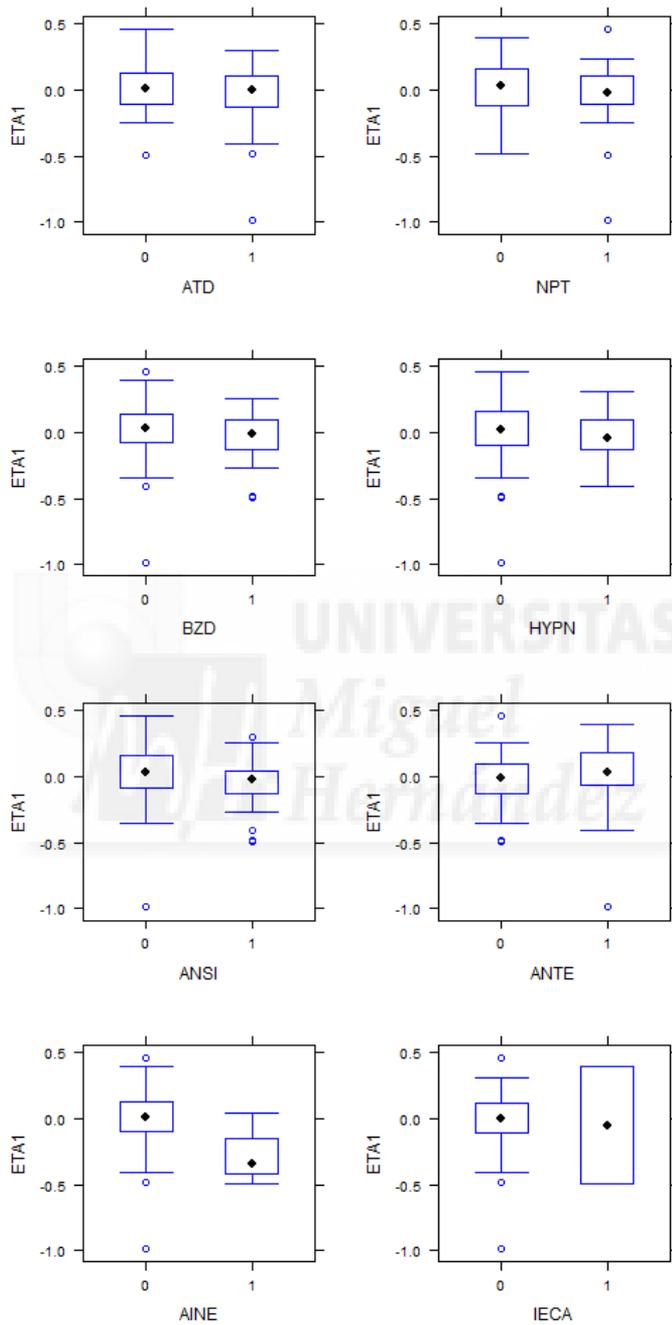
Resultados



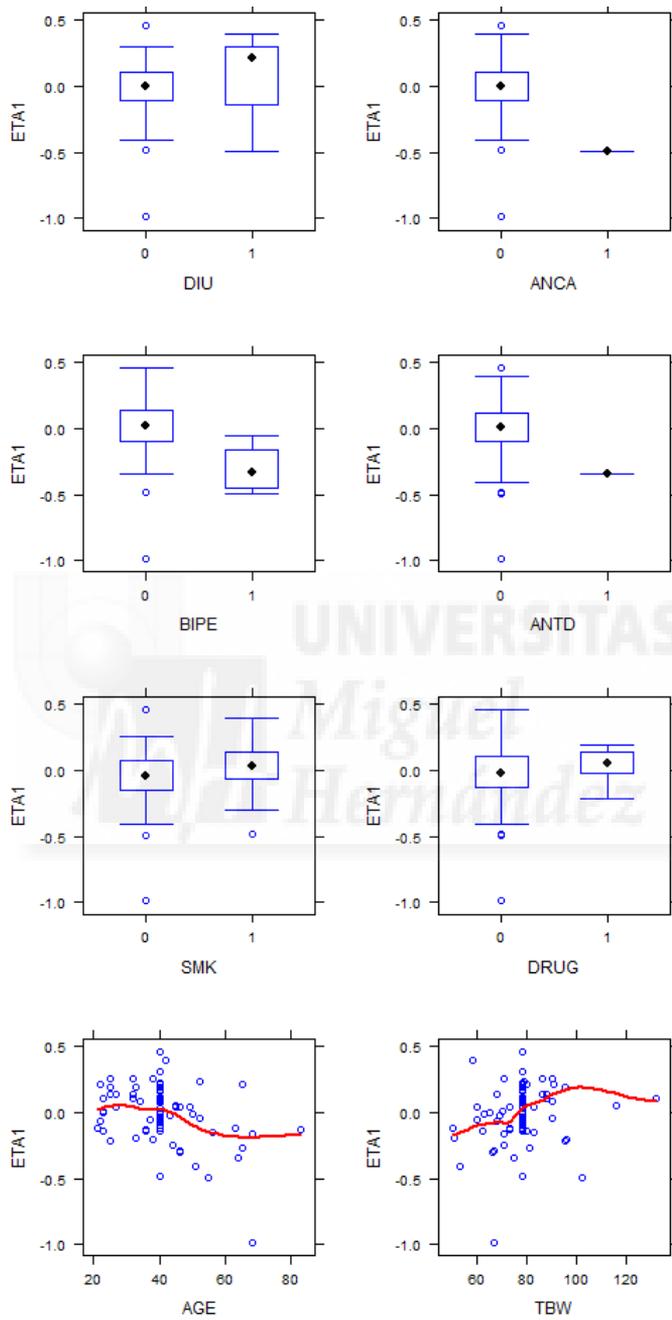


Resultados





Resultados



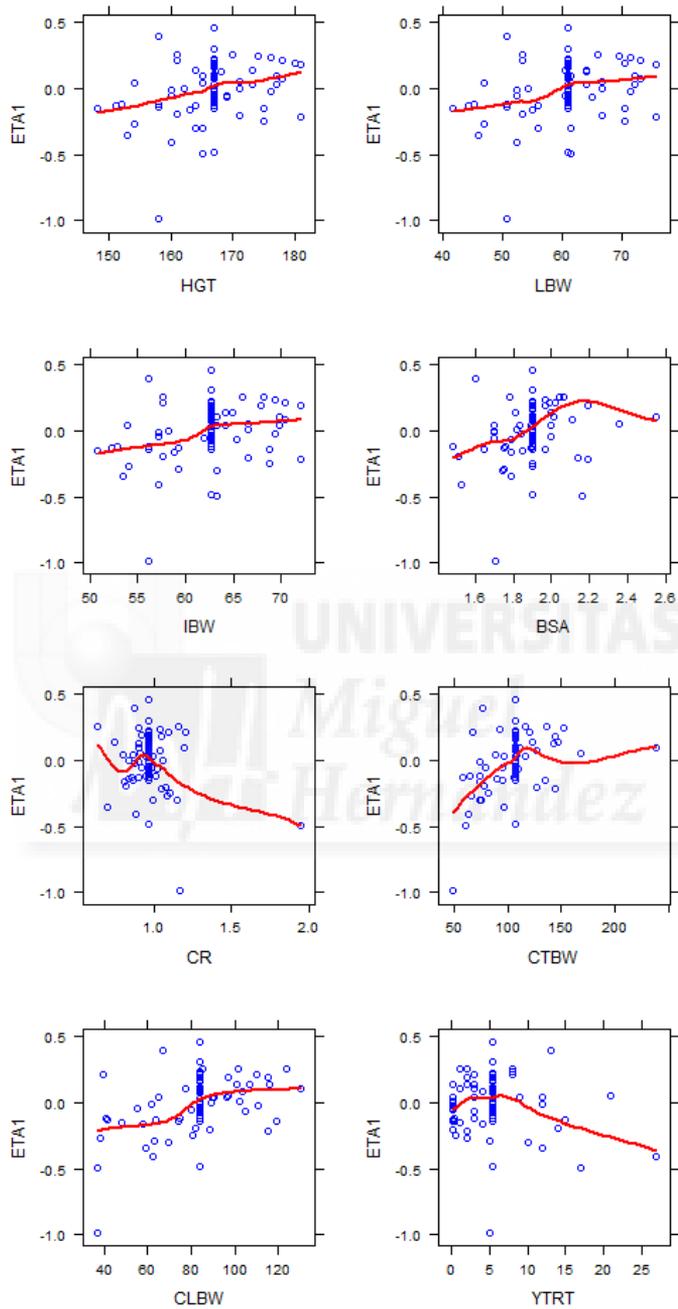


Figura IV.13. Parámetros del modelo 2 frente a las covariables

Resultados

Se seleccionaron en base a la inspección visual de estos gráficos las siguientes covariables sobre el aclaramiento: TBW, BSA, CTBW, CLBW y para Eta 1: TBW, HGT, LBW, IBW, BSA, CTBW y CLBW.

Otro de los análisis realizados incluyó la evaluación de la dispersión de las concentraciones frente a las covariables, por lo tanto se representan los coeficientes de variación (CV) calculados en las concentraciones de litio a cada ciclo para todos los pacientes frente a cada una de las covariables continuas.

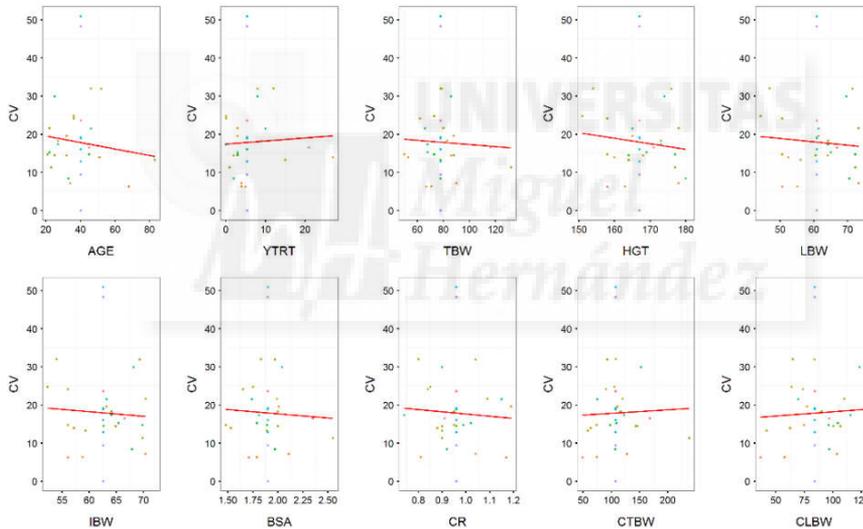


Figura IV.14. CV coeficiente de variación para cada covariable continua.

Así mismo se calcularon las probabilidades de estar dentro del intervalo terapéutico para cada ciclo entre todos los pacientes y se representaron frente a las covariables continuas, con el fin de identificar alguna tendencia en la variable probabilidad frente a las covariables recogidas.

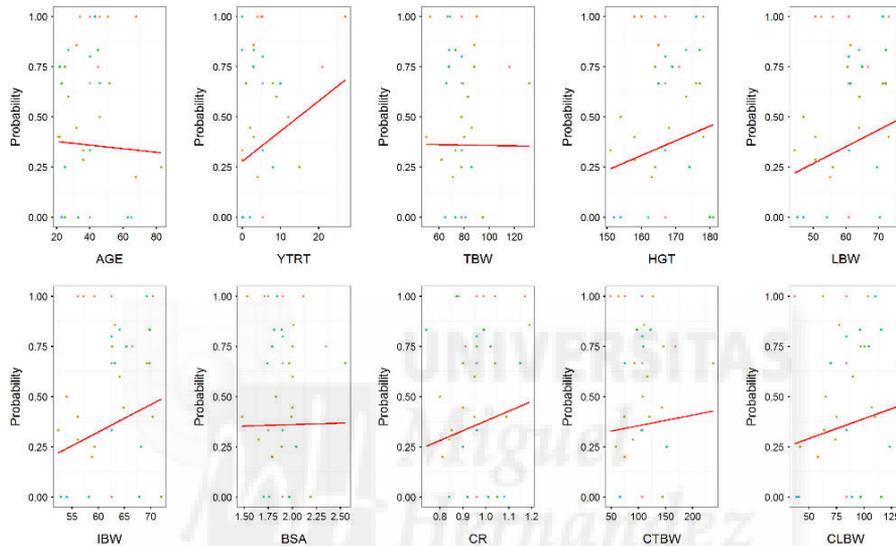


Figura IV.15. Probabilidad de estar dentro del intervalo terapéutico para cada covariable continua.

IV.3.2 Modelo cinético con covariables

De todas las covariables seleccionadas anteriormente de forma visual, se desarrollaron modelos farmacocinéticos y los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Resultados

MODELO	COMPARACION	VFO
MODELO 1	HGT- Eta1	-525.1
	LBW-Eta1	-517.2
	IBW- Eta1	-519.7
	CTBW- Eta1	-521.4
	CLBW-Eta1	-534.7
	CLBW-CL	-563.0
	CTBW-CL	-538.9
	BSA-CL	-518.4
	TBW-CL	-516.5
	MODELO 2	CLBW-CL
CTBW-CL		-538.9
BSA-CL		-518.4
TBW-CL		-516.5
TBW-Eta1		-523.4
HGT-Eta1		-531.6
LBW-Eta1		-526.5
IBW-Eta1		-541.2
BSA-Eta1		-532.4
CTBW-Eta1		-551.6
CLBW-Eta1	-548.4	

Tabla IV.5. Valores de la FMO de cada modelo

Los valores de función objetivo de los modelos farmacocinéticos definitivos, incluyendo la covariable CLBW sobre el aclaramiento, se muestran en la siguiente tabla:

MODELO	VFMO
MODELO 1- CLBW SOBRE CL	-563.0
MODELO 2- CLBW SOBRE CL	-563.0

Tabla IV.6. Valores de la FMO de cada modelo

En ambos casos, el valor de la función objetivo es la misma, no pudiendo establecer qué modelo resulta más significativo estadísticamente. Por ello, a continuación se muestran los gráficos de bondad de ajuste.

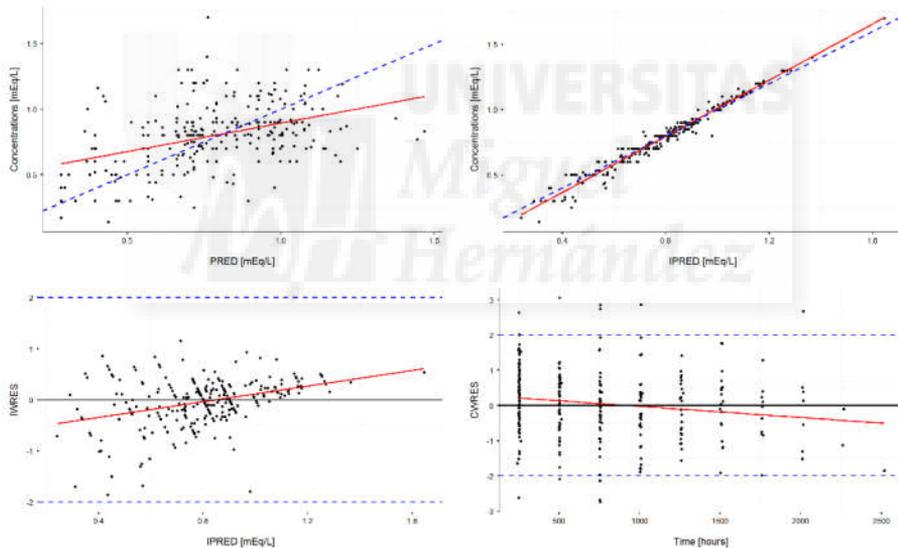


Figura IV.16: Gráficos de bondad de ajuste del modelo 1. Concentración plasmática de litio frente a la predicción poblacional (PRED); concentración plasmática de litio frente a las predicciones individuales (IPRED), residuales individuales ponderados (IWRES) frente a IPRED y residuales condicionales

ponderados (CWRES) frente al tiempo (TIME). En los gráficos superiores la línea azul representa la línea de identidad, mientras que en los gráficos inferiores la línea azul representa los límites aceptados para la distribución de los residuales. La línea roja en cada uno de los gráficos representa la línea de regresión lineal.

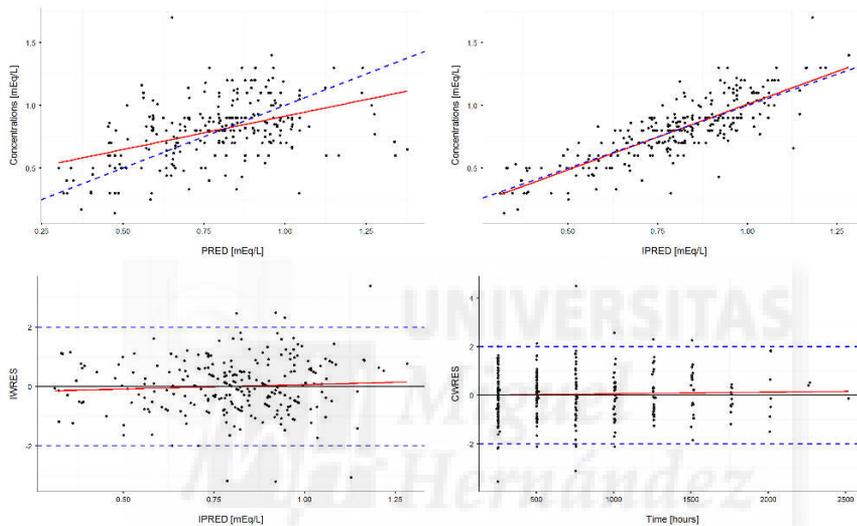


Figura IV.17: Gráficos de bondad de ajuste del modelo 2. Concentración plasmática de litio frente a la predicción poblacional (PRED); concentración plasmática de litio frente a las predicciones individuales (IPRED), residuales individuales ponderados (IWRES) frente a IPRED y residuales condicionales ponderados (CWRES) frente al tiempo (TIME). En los gráficos superiores la línea azul representa la línea de identidad, mientras que en los gráficos inferiores la línea azul representa los límites aceptados para la distribución de los residuales. La

línea roja en cada uno de los gráficos representa la línea de regresión lineal.

A continuación se muestran las gráficas individuales con las observaciones y predicciones frente al tiempo de cada individuo de la base de datos.

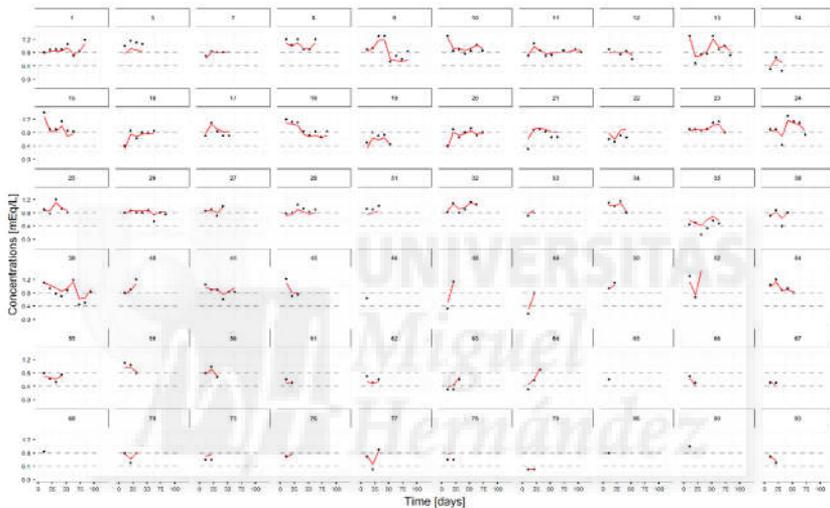


Figura IV.18 Concentraciones frente al tiempo de las observaciones experimentales obtenidas (puntos) y las predicciones individuales (línea roja) del modelo 1.

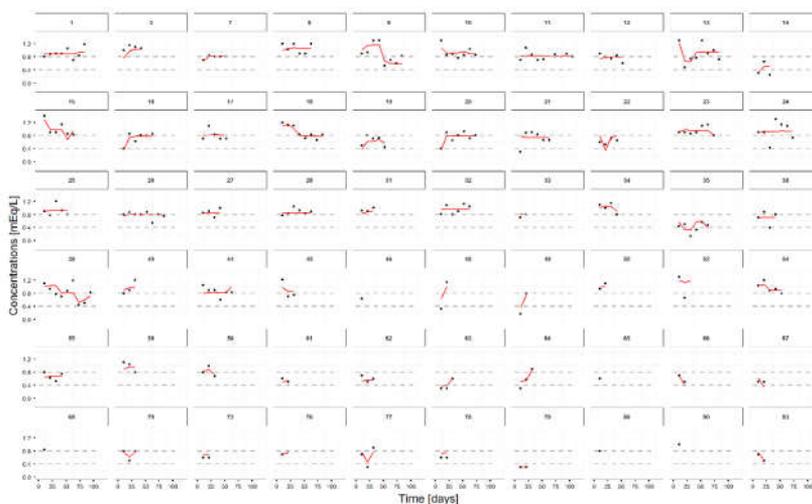
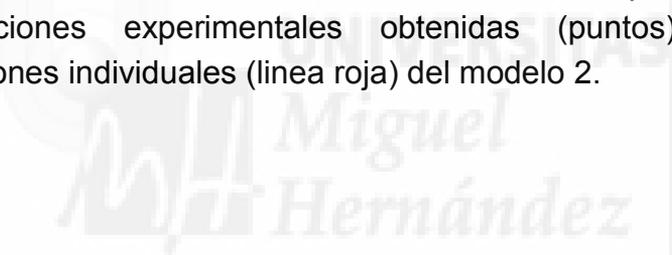


Figura IV.19 Concentraciones frente al tiempo de las observaciones experimentales obtenidas (puntos) y las predicciones individuales (línea roja) del modelo 2.



IV.4 VALIDACIÓN DEL MODELO

IV.4.1 Validación interna

Para la validación del modelo se siguieron las técnicas de pc-VPC y bootstrap. Los pc-VPC realizados se muestran en las siguientes figuras:

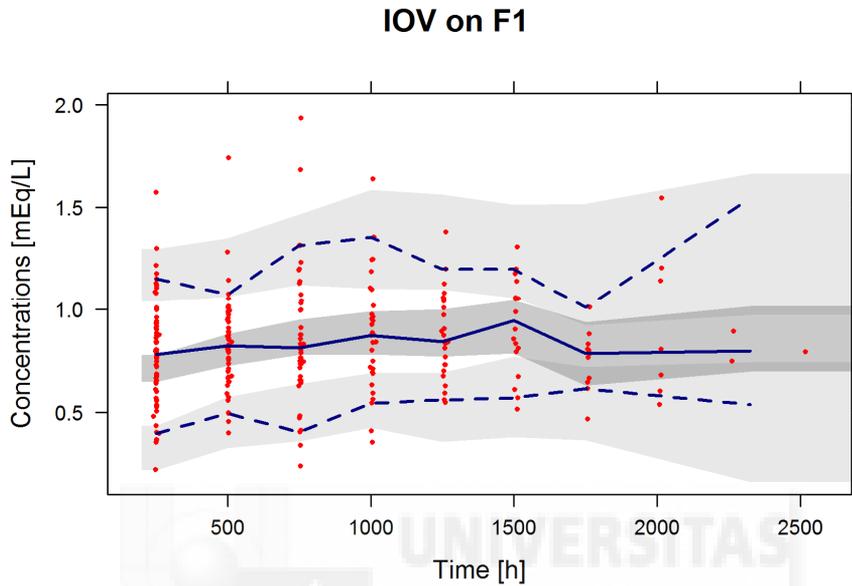


Figura IV.20. Concentraciones experimentales vs tiempo (puntos), las líneas de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos experimentales (líneas punteadas) y las bandas de los intervalos de confianza al 95% de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos simulados según el modelo 1.

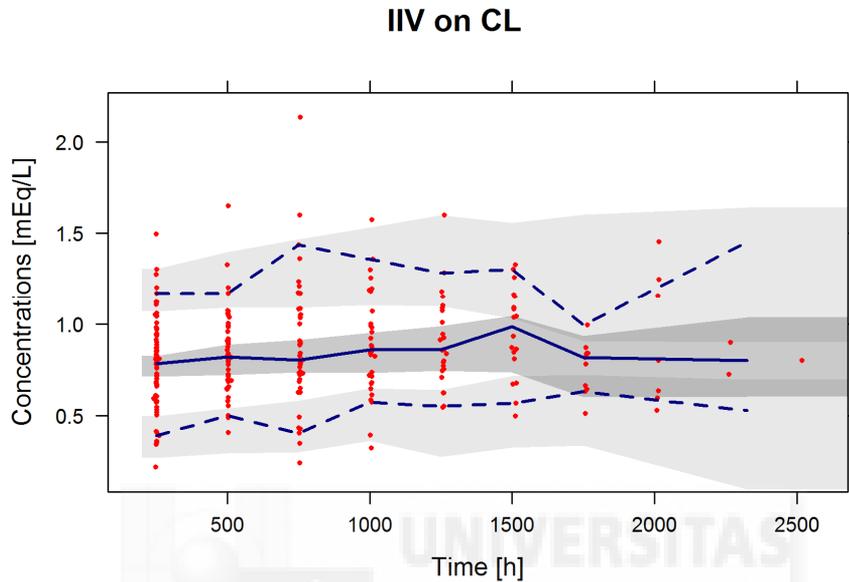


Figura IV.21. Concentraciones experimentales vs tiempo (puntos), las líneas de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos experimentales (líneas punteadas) y las bandas de los intervalos de confianza al 95% de los percentiles 5, 50 y 95 de los datos simulados según el modelo 2.

Se selecciona el modelo 1 como mejor modelo y sobre este, se realizó el bootstrap, con el fin de validar internamente los parámetros finales obtenidos

PARAMETRO	MODELO 1			BOOTSTRAP	
	Valor	RSE [%]	Shrinkage [%]	Mediana	Percentiles 2.5-97.5
F1	1 FIX	-	-	-	-
CL [L·h⁻¹]	0.42	9	-	0.42	[0.25-0.47]
V1 [L]	15.2	26	-	15.6	[1.5-48.8]
Q [L·h⁻¹]	0.60	24	-	0.47	[0.1-1.7]
V2 [L]	31.2	27	-	28.5	[5.2-58.9]
CRCL-CL	0.44	32	-	0.42	[0.19-0.73]
IOV F1 [CV%]	23	14	18	22	[15-28]
RSV [mEq/L]	0.15 FIX	-	6	-	-

Tabla IV.7 Valores de los parámetros del modelo final y los obtenidos con bootstrap

La tabla muestra como los valores de los parámetros finales se sitúan dentro de los intervalos de confianza al 95% obtenidos tras la generación de 1000 bases de datos de igual tamaño con remuestreo aleatorio. Sobre estas, se calcularon los parámetros del modelo y se construyeron los intervalos de confianza. Además, los valores de los errores estándar relativos son inferiores al 30%, lo que indica que los parámetros fueron estimados con suficiente precisión y exactitud.

IV.5 RELEVANCIA CLÍNICA Y CAPACIDAD PREDICTIVA

En este apartado, lo que se ha pretendido es determinar cual de los dos modelos es capaz de describir ante escenarios simulados, el comportamiento observado. Ante tal fin, se simularon 1000 bases de datos de igual tamaño a partir de los valores finales de cada modelo. Una vez obtenidos los 1000 individuos, se calcularon el número de observaciones que se encontraban fuera del intervalo terapéutico de 0.4-0.8 mEq/L establecido previamente.

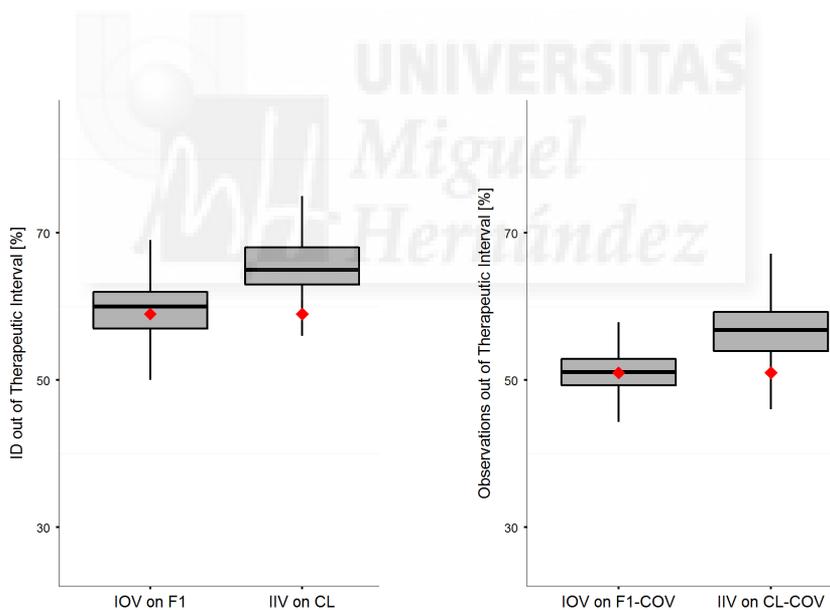


Figura IV.22. Boxplot donde se representan el número de individuos o número de observaciones de 1000 simulaciones

con cada uno de los modelos (Modelo 1 y Modelo 2). El valor medio de las observaciones experimentales está representado en rojo. En ellos se pretende mostrar que el Modelo 1 es más predictivo en cuanto a los dos marcadores (número de individuos o número de observaciones) relevantes durante la monitorización, mientras que el modelo 2 sobreestimaría estos dos marcadores.

Con el fin de determinar la capacidad del modelo para predecir el cumplimiento terapéutico, se calculó la distribución de individuos cumplidores ($F1(i)$ entre 0.9 y 1.1), individuos excesivamente cumplidores ($F1(i)$ superior a 1.1) e individuos poco cumplidores ($F1(i)$ inferior a 0.9). Como se muestra en el gráfico posterior, un 16% de los pacientes tomaron durante algún ciclo mayor dosis de la pauta, mientras que un 30% de los pacientes presenta en alguno de los ciclos una baja adherencia al tratamiento prescrito. Algo más de un 50% de los pacientes cumplieron la pauta posológica prescrita por el facultativo.

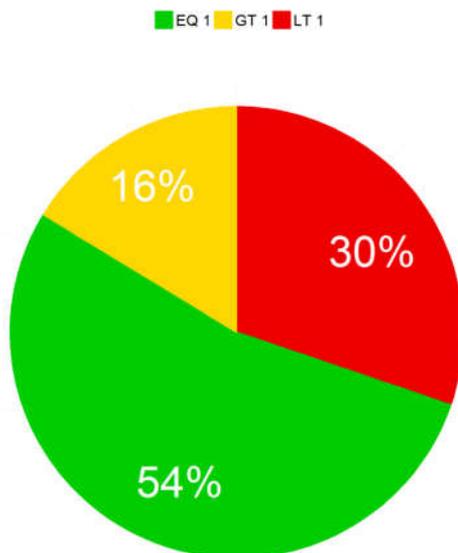


Figura IV.23. Cumplimiento terapéutico predicho por el modelo para todos los ciclos de monitorización en función del valor de F1 individual.

IV.6 CONSULTA FARMACÉUTICA DEL LITIO

Durante el periodo de estudio se atendieron por la CFLi el 82% (n=71; 55% mujeres, 43±21 años) de los pacientes en tratamiento con litio y atendidos por psiquiatras del área de influencia de nuestro hospital, el 17% restante (n=15; 47% mujeres; 35±17 años), 5 pacientes habían dejado el tratamiento, uno de ellos por mejoría, y los otros 10 no volvieron a la consulta.

Todos los pacientes estaban diagnosticados de trastorno bipolar y un 23% de ellos ($n=19$; 60% varones; 39 ± 14 años) además se acompañaba de otra alteración psiquiátrica: trastorno de personalidad límite (35%), psicosis tóxica (25%), esquizofrenia (20%) y trastorno obsesivo-compulsivo (20%).

Durante el periodo de estudio iniciaron tratamiento con litio el 26% de los pacientes, el resto llevaban en tratamiento con dicho fármaco una media de $6,5\pm 6$ años, con unos valores extremos de 1 y 27, siendo la duración de la terapia más frecuente de 2,4 años.

La cumplimentación de las hojas de monitorización farmacocinética fue adecuada para su correcta interpretación farmacocinética en el 73% de las solicitadas. La media de determinaciones plasmáticas por paciente y año fue de 1,9, encontrándose un 23% de las mismas por debajo del intervalo terapéutico ($<0,5$ mEq/l) y un 1% por encima del mismo ($>1,5$ mEq/l). En el 81% de las determinaciones fuera del intervalo terapéutico se propuso y aceptó la modificación de la pauta posológica, en el resto (19%) se sospechaba incumplimiento terapéutico, continuando, en estos casos, con la misma pauta posológica y solicitando nueva litemia transcurridos como mínimo 15 días.

A pesar de que un 52% de los pacientes entrevistados indicaron no estar informados sobre su enfermedad ni tratamiento, sólo un 44% (60% mujeres, 37 ± 7 años) de los mismos comentaron sus dudas, siendo sus principales inquietudes, la duración del tratamiento, sus indicaciones y contraindicaciones en el embarazo.

Un 48% de los pacientes aseguraron cumplir el tratamiento a diario sin que se les olvidara ninguna dosis, un

19% es un familiar quien se encargaba de darles la medicación y el 33% restante ante el olvido de una dosis, principalmente optaban por no tomarla (71%) (tabla IV.8).

Las reacciones adversas (tabla IV.8) descritas en el 65% de los pacientes se presentan en la mayoría de las ocasiones asociadas entre ellas, siendo la asociación más frecuente, poliuria, polidipsia, sequedad de boca y temblor. En cuanto a las molestias gastrointestinales, aparecieron en 8 pacientes que habían iniciado la terapia con litio, coincidiendo esto con la bibliografía consultada, constatándose que la aparición de molestias gastrointestinales es mucho más frecuente durante las etapas iniciales del tratamiento con litio.

El 81% (n=70) de los pacientes llevaban medicación concomitante al litio, especialmente medicación psiquiátrica (n=56) siendo habitual la asociación de dos ó más fármacos, entre los cuales destacó la prescripción de un neuroléptico más un ansiolítico (20%), y en 14 pacientes además llevaban pautado alguna otra medicación no psiquiátrica (tabla IV.8).

<i>¿QUÉ HACEN ANTE EL OLVIDO DE UNA DOSIS?</i>	71% no la toman 11% leen el prospecto 11% la toman al recordarlo 7% duplican dosis siguiente
<i>REACCIONES ADVERSAS</i>	Poliuria/polidipsia 29% Sequedad de boca 24% Temblor 19% Hipotiroidismo 5% Molestias gastrointestinales 10% Aumento de peso 4% Letargia 2% Visión borrosa 1%
<i>MEDICACIÓN PSIQUIÁTRICA CONCOMITANTE AL LITIO</i>	Neuroléptico 57% Ansiolítico 41% Antidepresivo 37% Antiepiléptico (eutimizante) 31% Hipnótico 23%
<i>MEDICACIÓN NO PSIQUIÁTRICA CONCOMITANTE AL LITIO</i>	AINEs 21% Diuréticos 21% Tiroxina 21% Antagonistas del calcio 14% Otros: IECAs, Biperideno, Tamoxifeno 21%

Tabla IV.8. Resultados encuesta pacientes

Se han registrado un total de 69 actuaciones farmacéuticas (figura IV.24):

- Más de la mitad (n=47) de los pacientes entrevistados dicen no estar informados sobre su enfermedad ni tratamiento ni el porqué de las analíticas. Cuatro de los cuales, con una duración de la terapia con litio de más de un año, eran desconocedores de que el día de la extracción sanguínea para la determinación de la litemia tenían que acudir sin tomar la dosis de litio de la mañana.

- Captamos el interés de 3 pacientes (4%) que no acudiendo sistemáticamente a la consulta del psiquiatra, acceden a asistir a la CFLi.

- En 17 pacientes (25%) se recomienda un cambio en la pauta posológica, proponiendo al médico un ajuste de dosis.

- En 4 pacientes (6%) detectamos hipotiroidismo secundario al litio informando de inmediato al psiquiatra responsable de su tratamiento y estableciendo la resolución del mismo.

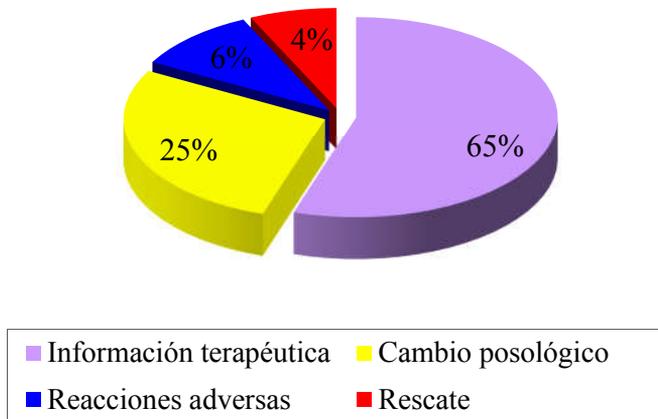


Figura IV:24.- Actuaciones farmacéuticas

IV.7 MONITORIZACIÓN DE LITIO

La estimación de los parámetros individuales se realiza por ajuste del modelo monocompartimental lineal a las concentraciones séricas de los pacientes por estimación bayesiana utilizando el programa informático Abbottbase® Pharmacokinetic System (PKS).

Los resultados de este trabajo nos han permitido disponer de los parámetros farmacocinéticos de nuestra población e incorporarlos en el setup del programa farmacocinético utilizado

Resultados

en nuestro hospital para la realización del correspondiente estudio farmacocinético y recomendación posológica.

Drug : LITHIUM
Population description :

One Compartment Linear Model		Parameter limits			Floating
	Coefficient of variation	Lower	Upper		
Ud	0.25	0.2	1.5	L/kg	Yes
Renal Ud (slope)				hr	No
Cl	0.2	0.01	0.05	mL/min/kg	Yes
Renal Cl (slope)	0.3	0.06	0.5		Yes
Outpatient factor	0.7	0.1	4.0		Yes
ka multiplier	1.0				No
Bioavailability multiplier	1.0				No
Induction rate				1/hr	No
Induction factor					No

F1=Help PgDn=Page 1 F6=Validate Esc=Exit

Drug : LITHIUM
Population description : TB

One Compartment Linear Model		Parameter	Units	Weight	Normalization exponent
Ud		0.7	L/kg	lean	1.0
Renal Ud (slope)			hr		
Cl		0.02	mL/min/kg	lean	1.0
Renal Cl (slope)		0.2			
Outpatient factor		1.0			
ka multiplier		1.0			
Bioavailability multiplier		1.0			
Induction rate			1/hr		
Induction factor					

F1=Help PgDn=Page 2 F3=Duplicate F4=Clear F6=Validate F5=Output format Esc=Exit

Figura IV:25.- Configuración de programa PKS con los datos obtenidos mediante el análisis poblacional de los pacientes estudiados

Resultados

LITIO		TB				
Oral Dose History :						
Dosage form	Date no/dy/yr	Time hr mn	Dose mg	Interval hr	Doses	
Tablet retard Tablet retard	12/01/15	09:00	200.0	12.0	84	
Last dose: 01/11/16		21:00	Alt-F1=Demographics		Alt-F6=Intramuscular	
			Alt-F2=Disp.Factors		Alt-F7=SDC's	
			Alt-F3=Outpatient		Alt-F8=[Creatinine]	
			Alt-F4=Oral		Alt-F9=[Albumin]	
			Alt-F5=Intravenous		Alt-F10=[AOC]	
F4=Duplicate						
F1=Help Esc=Exit						

Figura IV:27.- Datos de la pauta posológica administrada al paciente

LITIO		TB		
[Creatinine] :				
Date no/dy/yr	Time hr mn	[Cr] mg/dL	CrCl mL/mn/kg	CrCl mL/mn/1.73 sq m
01/12/16	08:00	0.76	1.32	65.69
F3=Calculate CrCl		Alt-F1=Demographics		Alt-F6=Intramuscular
F4=Change formula		Alt-F2=Disp.Factors		Alt-F7=SDC's
		Alt-F3=Outpatient		Alt-F8=[Creatinine]
		Alt-F4=Oral		Alt-F9=[Albumin]
		Alt-F5=Intravenous		Alt-F10=[AOC]
F1=Help Esc=Exit				

```

NUEVO          NUEVO          NUEVO
LITIO          TB
Drug Concentrations :
Date          Time          SDC
no/dy/yr     hr mn         nmol/L
01/12/16     08:00        0.28

Alt-F1=Demographics      Alt-F6=Intramuscular
Alt-F2=Disp.Factors      Alt-F7=SDC's
Alt-F3=Outpatient        Alt-F8=[Creatinine]
Alt-F4=Oral              Alt-F9=[Albumin]
Alt-F5=Intravenous      Alt-F10=[AAG]
F1=Help  Esc=Exit
    
```

Figura IV:28.- Datos analíticos del paciente

```

Iteration # 6 Date : 01/11/16 21:00
σ sq = 1.1831
Ud : 0.683 ± 0.17 L/kg
Cl : 0.0281 ± 0.00483 mL/min/kg
Renal Cl (slope) : 0.267 ± 0.0368

Drug Concentrations
Date          Time          Actual          Estimated          initial
no/dy/yr     hr mn         SDC              fit                  nmol/L nmol/L
01/12/16     08:00        0.28             0.3 ± 0.31         0.41 ± 0.43

F1=Help  Esc=Exit
    
```

Figura IV:29.- Datos estimados a partir del análisis bayesiano

Resultados

one compartment linear		Parameter Estimates		Date : 01/11/16 21:00	
		Initial		Bayesian	
Sun of squares :				1.1831	
Ud :	0.7 ± 0.175	0.683 ± 0.17	L/kg		
Cl :	0.82 ± 0.084	0.8281 ± 0.08483	nL/min/kg		
Renal Cl (slope) :	0.2 ± 0.06	0.267 ± 0.0368			
Outpatient factor :	1.0 ± 0.23	1.0 ± 0.23			
Total Ud :	35.5	34.7	L		
Total Cl :	0.865	1.14	L/hr		
Ke :	0.8243	0.8327	1/hr		
Half-life :	28.5	21.2	hr		
Lean weight :	50.8 kg				
Dosing weight :	50.8 kg				
Total weight :	70.0 kg				

Figura IV:30.- Datos calculados por el programa

Patient: NUEVO		NUEVO		NUEVO	
Drug: LITIO		IB			
Inhalation	Start Date	Time	Form	End Date	Time
History:	12/01/15	09:00		01/12/16	08:00
Oral:	01/12/16	08:00	Tablet retard	01/12/16	08:00
Intramuscular:					
Continuous IV:					
Intermittent IV:					
Oral Dosage Form:	Tablet retard	Time to Peak:	2.91	hr	
Start Date:	01/12/16				
Time:	08:00				
[Current]:	nmol/L	[Trough]:	0.58	nmol/L	
Dose:	400.0 mg	[Mean]:	0.68	nmol/L	
Next Dose:	1221.0 mg	[Peak]:	0.75	nmol/L	
Interval:	12.0 hr				
Doses:	█				
F1=Help	F4=Edit Format	F6=Graph	F10=Clear		
F3=Print		F7=Graph data	Esc=Exit		

Figura IV:31.- Recomendación posológica del programa PKS

DISCUSIÓN

V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO POBLACIONAL

V.1.1. Características de los pacientes

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios de inclusión y exclusión descritos en este trabajo. Esta selección garantiza que el valor de variabilidad residual del modelo seleccionado no esté sesgado como sucede ante la ausencia de criterios.

La caracterización farmacocinética se realizó sobre un total de 86 pacientes, adultos, con trastorno bipolar y que fueron tratados con carbonato de litio, durante los dos años del estudio; recopilando un total de 278 determinaciones plasmáticas en

situación de estado estacionario, y de las cuales se disponía de toda la información necesaria para realizar un adecuado análisis farmacocinético.

El análisis de la variable edad indica que la mayoría de los pacientes se encuentran entre edades comprendidas entre 21 y 70 años y solamente 1 paciente con edad de 83 años. No existen pacientes menores de 18 años porque es uno de los criterios de inclusión, los pacientes menores no pueden participar en el estudio.

En cuanto al género el 49% son pacientes de género masculino, mientras que el 51% son pacientes femeninas.

Para todas las covariables continuas se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, y mediante histogramas de frecuencias se determinó la forma de estas distribuciones. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors con un valor de $p > 0.10$ para verificar la hipótesis de normalidad de las distribuciones. Para la variable peso, se han analizado el peso total, magro e ideal. Se determinaron los coeficientes de correlación para las distintas variables, representándose de forma gráfica las más significativas.

Estas pruebas permitieron confirmar la distribución normal de las variables recogidas. Los resultados obtenidos muestran que para variable edad y años de tratamiento esta distribución no se cumple, es decir que no se distribuye siguiendo una ley normal, pero se asume normalidad.

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos obtenidos permiten la caracterización de la población de nuestra área.

Los valores medios de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en nuestro estudio son similares a los determinados en otros trabajos previos,^{83, 84} aunque se observa que las dosis administradas para alcanzar concentraciones plasmáticas similares varían de un estudio a otro, así como las características fisiológicas y bioquímicas relativamente. La razón de esto no está clara, pero puede deberse, por un lado, a la terapia concomitante (antidepresivos, neurolépticos) y a los diferentes hábitos de prescripción de los médicos.¹²¹

La gran variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos del litio descrita en otros estudios^{82, 84, 122} se muestra de nuevo en nuestro estudio, hallándose unos coeficientes de variación (CV) del 24% para la adherencia. Parte de la variabilidad está explicada tras la inclusión de la covariable aclaramiento de creatinina, calculada con el peso magro, permitiendo estimar diferentes valores de aclaramiento individual debido a los valores individuales de la covariable, así como describir parte de la variabilidad observada debido a la adherencia al tratamiento.

Los estudios con pacientes psiquiátricos en régimen ambulatorio hace difícil, no sólo a nosotros, sino también al médico, conocer con seguridad si el paciente se administra diariamente el tratamiento prescrito y a la posología indicada, con lo cual la adherencia al tratamiento no es muy elevada y esto se traduce en problemas para calcular los parámetros poblacionales que expliquen el comportamiento del fármaco en el organismo. Los estados emocionales extremos (depresión y manía), junto con el estado de alta comorbilidad, social y educativo que caracteriza a estos pacientes, pueden

comprometer la eficacia del tratamiento farmacológico y contribuir a la falta de adherencia adecuada.

Algunos autores han señalado que la adhesión incompleta o inconsistente con los tratamientos recomendados es un elemento relevante en el avance de la enfermedad de estos pacientes.¹²³ En este estudio casi la mitad de los ciclos mostró un cumplimiento incorrecto de los pacientes al tratamiento farmacológico, que ha afectado a la selección de la dosis en el siguiente ciclo. Una correcta evaluación de la conformidad del paciente al tratamiento (modelo final) ha puesto de manifiesto el impacto de la pauta de administración de las concentraciones plasmáticas.

Por otro lado, el tratamiento de esta enfermedad requiere, a menudo, el uso simultáneo de otros fármacos y que pueden alterar la farmacocinética del litio. De hecho en nuestro estudio 70 pacientes se encuentran en tratamiento concomitante con otros fármacos, especialmente medicación psiquiátrica (n=56) y siendo habitual la asociación de dos o más fármacos. Esta información no queda reflejada frecuentemente en la hoja de solicitud de monitorización de niveles plasmáticos, siendo la incompleta cumplimentación de dicha hoja una etapa limitante en el proceso global de monitorización farmacocinética.¹²⁴

V.1.2. Técnica analítica

La validación de la técnica analítica empleada para la determinación de las concentraciones plasmáticas en cada muestra extraída es de vital importancia para poder realizar un modelo correcto y tomar decisiones sobre que dosis administrar al paciente.

Las concentraciones plasmáticas se analizaron mediante el método del electrodo selectivo de ión (ISE), sistema SpotLyte© de Menarini diagnostics. Este método electroquímico permite la cuantificación potenciométrica directa de varios iones, entre ellos Li^+ . Consta de un electrodo de referencia (electrodo plata/cloruro de plata) y un electrodo indicador de membrana, cuya respuesta depende de la concentración del analito.

El potencial observado es una clase de potencial de unión que se desarrolla a través de la membrana que separa a la solución del analito de una solución de referencia. Se utiliza un método comparativo de medición. En primer lugar, el analizador mide los potenciales desarrollados cuando la muestra es bombeada a través de los electrodos. A continuación la solución estándar A es bombeada a través de los electrodos. La diferencia entre los dos potenciales tiene una relación logarítmica con la concentración de iones de la muestra, dividida entre las concentraciones respectivas en la solución estándar.

Los métodos analíticos han sido convenientemente validados. El coeficiente de correlación de las rectas de calibrado era excelente en todos los casos, de forma que se confirma la linealidad del mismo. Por otro lado, para asegurar que en todo momento se ha trabajado dentro de los límites recomendados de exactitud y precisión se ha determinado el error relativo y el coeficiente de variación en cada caso. En ninguna ocasión se han obtenido valores superiores al 15%, lo que indica la fiabilidad de la técnica analítica empleada para la valoración de las muestras.

El estudio de la selectividad, que se realizó para evaluar la capacidad del método para identificar el compuesto estudiado, mostro una muestra plasmática sin interferencias de otros componentes presentes en la misma. Se ha confirmado por

comparación con los resultados obtenidos tras la valoración analítica de una muestra de plasma sin fármaco (blanco).

La sensibilidad es de 0,01 mmol/l (la sensibilidad se define como la concentración mínima detectable que puede distinguirse de cero con un 95% de seguridad). La precisión del ensayo es inferior a 0,03 mmol/l intraensayo y 0,05 mmol/l interensayo. Por lo tanto esta técnica reúne las características esenciales de rapidez y sensibilidad necesarias tras su optimización.

V.1.3. Análisis exploratorio de los datos

Para realizar el análisis exploratorio de los datos, se graficaron las concentraciones plasmáticas de litio recogidas para todos los pacientes 86 pacientes (278 observaciones) versus tiempo y se observó que dichas concentraciones plasmáticas representan los valores de concentración en estado estacionario para los pacientes reclutados, es decir, no se dispone de información sobre las concentraciones plasmáticas durante la fase de absorción y todas las muestras se recogieron en el mismo intervalo temporal en todos los pacientes. Esto provocara que el modelo tenga más problemas sobre las decisiones a tomar ya que se dispone de muy pocas muestras por paciente, con lo cual el modelo puede estar sesgado.

Cuando se analizan los datos de cada paciente de manera individual, las observaciones recogidas en estado estacionario e inmediatamente anterior a la administración de la siguiente dosis se sitúan dentro o fuera del intervalo terapéutico (0.4-0.8 mEq/L) para cada ciclo (figura IV.2), lo cual indica que la posología y la dosis prevista no es capaz de situar las

concentraciones de litio en el rango terapéutico deseado. En la figura IV.3 se categorizaron las observaciones plasmáticas de cada individuo en función de si estaban dentro (valor 0) o fuera (valor 1) del intervalo terapéutico. A la vista de los resultados se puede concluir que existe una gran alternancia entre los valores recogidos para cada individuo y su intervalo terapéutico. Ello demuestra la alta variabilidad asociada al litio y la falta de capacidad predictiva de los modelos bayesianos descritos hasta la actualidad. Estos resultados afianzan la necesidad clínica del estudio diseñado sobre el análisis de las muestras mediante una aproximación poblacional ya que así se identifican las causas subyacentes a esa alta variabilidad y se predice con mayor exactitud y precisión los niveles plasmáticos de los pacientes.

V.1.4. Modelo farmacocinético poblacional

En el caso del tratamiento con litio se decide la dosis a administrar basándose en la monitorización de los niveles de la concentración plasmática individual 12 horas después de la dosis del ciclo anterior.

La aplicación del método bayesiano al tratamiento de individualización posológica de los pacientes requiere la utilización de valores de tendencia central y asignarle una variabilidad a dichos parámetros si el modelo lo requiere.

En este trabajo se ha utilizado el programa informático NONMEM, puesto que es un programa validado y aceptado internacionalmente para el modelado farmacocinético poblacional. NONMEM asocia los efectos fijos del modelo

matemático, con los efectos aleatorios de los modelos de variabilidad interindividual y residual.

Existen diversas maneras de construir este tipo de modelos. Algunos autores seleccionan primero el modelo farmacocinético básico, posteriormente evalúan la influencia de las covariables que influyen en el modelo y finalizan con la elección del modelo de error aplicado a la varianza residual. Otros investigadores seleccionan el modelo básico farmacocinético, posteriormente el modelo de error que se va a aplicar y finalizan con la evaluación de las covariables que mejoran la predicción de las concentraciones plasmáticas/tiempo para el fármaco estudiado. En este trabajo se ha utilizado la segunda opción.

Para determinar el modelo estructural básico se siguió un proceso secuencial, en el que se partió de un modelo monocompartimental, posteriormente bicompartimental y finalmente tricompartmental. Los resultados basados en la función mínima objetivo, así como en los gráficos de bondad de ajuste y valores de los parámetros indicaron que el mejor modelo fue el modelo bicompartimental (VFMO= - 516.2), ya que el modelo tricompartmental presenta mayor número de parámetros y el mismo valor de función objetivo (VFMO= -516.2) y el modelo monocompartimental presentó un valor de función objetivo más elevado que para los otros modelos estudiados (VFMO= -477.4).

Se seleccionó, por lo tanto, un modelo bicompartimental que incluía los parámetros volumen de distribución central, aclaramiento, aclaramiento intercompartmental y volumen de distribución periférico.

El modelo de error residual utilizado fue el modelo aditivo, ya que las concentraciones no variaban en órdenes de magnitud. Ambos modelos de error fueron estadísticamente significativos frente a los otros modelos de error descritos en el apartado de material y métodos.

Una vez establecido el modelo bicompartimental como el modelo más significativo y que mejor describía las observaciones obtenidas, se añade variabilidad a los parámetros del modelo. Para ello se desarrollaron dos modelos bicompartimentales: un Modelo 1 en el cual la variabilidad se introdujo sobre el parámetro F1 (fracción biodisponible) en forma de inter-ocasión, permitiendo que la dosis real administrada en cada paciente fuera diferente para cada ciclo de administración. En este modelo, debido a la variabilidad inter-ocasión y a que en cada ciclo solo se disponía de una concentración plasmática en cada individuo, la variabilidad residual se fijó a valores publicados previamente. El otro modelo se incluyó variabilidad interindividual sobre el aclaramiento poblacional (Modelo 2) con el fin de establecer un aclaramiento individual por paciente que fuera capaz de describir los diferentes perfiles individuales.

Los resultados mostraron que con el Modelo 1 se describían mejor las observaciones obtenidas (figura IV.6 y IV.7), a pesar de que no existe una variación en el valor de la función objetivo entre ambos modelos. Ello indica que las diferencias en las predicciones son pequeñas, a pesar de que la dosis administrada en pacientes psiquiátricos no fuera exactamente la pauta en cada ciclo, ya que la administración era ambulatoria.

Las gráficas de bondad de ajuste de las concentraciones experimentales frente a las predicciones poblacionales e individuales muestran un elevado grado de concordancia y ausencia de sesgo ya que la línea de tendencia de la regresión lineal se superpone con la línea identidad.

Los valores residuales ponderados frente a las concentraciones individuales predichas y frente a los tiempos experimentales (figura IV.6-IV.7) muestran que se distribuyen alrededor de la línea de referencia (0). Se predicen correctamente tanto las concentraciones pequeñas como las grandes ya que están comprendidos dentro del rango +2 y -2.

Posteriormente, con el fin de validar los modelos base desarrollados, se realizó un prediction-corrected-VPC, donde se simularon 1000 bases de datos a partir de los parámetros finales del modelo y se representaron los datos experimentales junto con las líneas de los percentiles 5, 50 y 95 de los dichos datos y las bandas de los intervalos de confianza al 95% de los percentiles de los datos simulados (figuras IV.10-IV.11). Los resultados obtenidos no fueron discriminativos a la hora de seleccionar el mejor modelo. Por ello, se seleccionaron ambos modelos para la evaluación de las covariables y posterior determinación de la capacidad predictiva clínica.

V.1.5. Análisis de las covariables predictoras de la variabilidad farmacocinética

Análisis exploratorio de los datos

La identificación de las variables predictoras de la variabilidad farmacocinética es uno de los aspectos más importantes en las evaluaciones farmacocinéticas poblacionales. Los criterios para la inclusión de estas variables predictoras han sido la selección del menor número posible de covariables, que estas tengan sentido fisiológico, y que reduzcan la variabilidad de los parámetros estimados de manera significativa. Por consiguiente, la selección de potenciales covariables predictoras de los parámetros farmacocinéticos (edad, peso, aclaramiento de creatinina, creatinina sérica.....) se realizó teniendo en cuenta las propiedades farmacocinéticas del fármaco estudiado y las características fisiológicas de la población incluida en el estudio.

Para realizar dicha selección se representaron cada uno de los parámetros de cada modelo (Modelo 1 y Modelo 2) frente a las covariables recogidas con el fin de identificar algún tipo de tendencia que permitiera mejorar la capacidad predictiva del modelo.

Para el Modelo 1 los resultados gráficos (figura IV.12) concluyeron que las covariables categóricas no muestran ningún tipo de tendencia reseñable, mientras que varias covariables continuas parecen estar relacionadas con la variabilidad interocasion estimada para la fracción biodisponible, F1.

Visualmente, se seleccionaron las siguientes covariables: HGT, LBW, IBW, CTBW y CLBW para realizar un análisis estadístico creando los nuevos modelos.

Del mismo modo que en el Modelo 1, se analizaron visualmente las covariables seleccionadas frente a los parámetros del Modelo 2 (figura IV.13). Teniendo en cuenta las covariables categóricas, no se aprecia tendencia relevante frente al aclaramiento, ni variabilidad inter-ocasión en la fracción biodisponible F1 (Eta1). Sin embargo, son varias las tendencias que se observan entre las covariables continuas y los parámetros del modelo. Finalmente, se seleccionaron en base a la inspección visual de estos gráficos las siguientes covariables sobre el aclaramiento: TBW, BSA, CTBW, CLBW y para Eta 1: TBW, HGT, LBW, IBW, BSA, CTBW y CLBW.

Otro de los análisis realizados incluyó la evaluación de la dispersión de las observaciones recogidas frente a las covariables, con el fin de determinar si existía alguna covariable que pudiera explicar la diferencia en los perfiles individuales observados. La representación de los coeficientes de variación (CV) calculados para cada valor de covariables continuas mostraron que ninguna de las regresiones lineales realizadas obtuvo un p valor inferior a 0.05 (figura IV.14).

Del mismo modo, se evaluó si alguna de las covariables seleccionadas en la base de datos podía explicar con mayor precisión el intercambio de las concentraciones en estado estacionario dentro y fuera del intervalo terapéutico. Las regresiones lineales obtenidas de la representación de las probabilidades calculadas para cada valor de covariables continuas mostraron que ninguna de las regresiones lineales calculadas mostró relevancia estadísticamente significativa (p valor < 0.05) (figura IV.15).

Modelo farmacocinetico poblacional con covariables

De todas las covariables seleccionadas anteriormente de forma visual, se desarrollaron modelos farmacocinéticos. Modelo 1 con CLBW-CL, CTBW-CL, BSA-CL, TBW-CL, HGT- Eta1, LBW-Eta1, IBW- Eta1, CTBW- Eta1, CLBW-Eta1 y el Modelo 2 con CLBW-CL, CTBW-CL, BSA-CL, TBW-CL, TBW-Eta1, HGT-Eta1, LBW-Eta1, IBW-Eta1, BSA-Eta1, CTBW-Eta1, CLBW-Eta1.

El modelo con mayor reducción de la función objetivo fue aquel que incluía el aclaramiento de creatinina calculado con el peso magro sobre el aclaramiento. En ambos modelos, se observa una mayor reducción en la función objetivo tras la inclusión del aclaramiento de creatinina calculado con el peso magro sobre el aclaramiento, por lo que se seleccionó dicha covariable en ambos modelos.

Los valores de función objetivo de los modelos farmacocinéticos definitivos, incluyendo la covariable CLBW sobre el aclaramiento, fueron -563,00 para ambos modelos. Como es el mismo valor en ambos casos, no se puede determinar qué modelo resulta más significativo estadísticamente.

Cuando se analizaron los gráficos de bondad de ajuste para ambos modelos (figura IV.16-IV.17), el Modelo 1 parece ser capaz de describir mejor las observaciones, ya que los valores de los residuales se sitúan mejor entorno a los límites de ± 2 . Por otro lado, el gráfico donde se representan las concentraciones plasmáticas frente a las predicciones individuales (IPRED) muestra una mayor tendencia sobre la línea de identidad de los valores, lo cual indica que presenta mayor capacidad predictiva

de los perfiles individuales (figura IV.18). Se puede observar como la inclusión de la covarible CLBW sobre el aclaramiento mejora la predicción en ambos modelos. Además, como ya sucediera con el modelo base, el modelo que incorpora la variabilidad inter-ocasión sobre F1 (fracción biodisponible) permite acomodar mejor las predicciones individuales (Modelo 1).

Del mismo modo, se evaluó si alguna de las covariables seleccionadas en la base de datos podía explicar con mayor precisión el intercambio de las concentraciones en estado estacionario dentro y fuera del intervalo terapéutico. Los resultados obtenidos concluyeron que ninguna de las regresiones lineales calculadas mostró relevancia estadísticamente significativa (p valor < 0.05) (figura IV.19).

V.2. VALIDACIÓN DEL MODELO PROPUESTO

Para la validación del modelo se siguieron las técnicas de pc-VPC y bootstrap.

Tal y como se aprecia en las gráficas (figura IV.16-17), ambos modelos describen adecuadamente el comportamiento observado. Sin embargo, tal y como ya sucediera con el modelo base, los pc-VPC no son capaces de determinar por sí mismos el mejor modelo. En ambos casos, las bandas de los intervalos de confianza al 95% de los datos simulados se solapan sobre las líneas de los percentiles experimentales. Ello indica el buen comportamiento del modelo, aunque no sean herramientas suficientes para establecer diferencias entre ellos.

Debido a los resultados mostrados en los gráficos de bondad de ajuste, perfiles individuales frente al tiempo, así como el comportamiento adecuado mostrado en los pc-VPC parece indicar que el Modelo 1 se comporta de mejor manera. Además resulta plausible que las diferencias en la predicción del modelo sean debidas a una falta de adherencia de los pacientes psiquiátricos durante su tratamiento, teniendo en cuenta que la medicación era administrada por ellos mismo de forma ambulatoria.

Por ello, el modelo que representa mejor el comportamiento observado es el Modelo 1 y sobre este, se realizó el bootstrap, con el fin de validar internamente los parámetros finales obtenidos.

La tabla IV.7 muestra como los valores de los parámetros finales se sitúan dentro de los intervalos de confianza al 95% obtenidos tras la generación de 1000 bases de datos de igual tamaño con remuestreo aleatorio. Sobre estas, se calcularon los parámetros del modelo y se construyeron los intervalos de confianza. Además, los valores de los errores estándar relativos son inferiores al 30%, lo que indica que los parámetros fueron estimados con suficiente precisión y exactitud.

El pc-VPC, basado en la simulación de n bases de datos a partir de los resultados de los parámetros obtenidos con el modelo final contribuye a demostrar la calidad del modelo seleccionado (figura IV-20, IV.21). Los percentiles 5-50 y 95 de los datos experimentales (líneas) demuestran estar en concordancia con los intervalos de confianza al 95% de los mismos percentiles simulados (bandas grises).

Para determinar la calidad del modelo seleccionado de manera numérica se recurrió al cálculo del shrinkage de los parámetros del modelo final y método de bootstrap.

Cálculo del shrinkage aporta información sobre si un parámetro individual se ha calculado de manera fiable ya que relaciona la desviación estándar de los parámetros empíricos y el estimado poblacional. Como puede observarse en la tabla IV.7 el valor de shrinkage ha sido menor al 25% en todos los datos lo que demuestra que los parámetros se han obtenido con elevada fiabilidad.

Mediante la metodología de bootstrap se obtuvieron 889 de 1000 replicas con minimización adecuada, valor superior al 80% (definido como criterio de estabilidad), por lo que este resultado indica que el modelo farmacocinético es estable. Además los valores de los parámetros farmacocinéticos estimados con el modelo final están dentro de los intervalos de confianza del 95% definidos, demostrando de nuevo con este procedimiento la estabilidad del modelo.

Relevancia clínica y capacidad predictiva

En este apartado, lo que se ha pretendido es determinar cual de los dos modelos es capaz de describir ante escenarios simulados, el comportamiento observado. Ante tal fin, se simularon 1000 bases de datos de igual tamaño a partir de los valores finales de cada modelo. Una vez obtenidos los 1000 individuos, se calcularon el número de observaciones que se encontraban fuera del intervalo terapéutico de 0.4-0.8 mEq/L establecido previamente. Como se puede observar en las

gráficas, los resultados de las simulaciones están representados en los boxplot, donde el Modelo 1 (IOV on F1) y el Modelo 2 (IIV on CL) muestran comportamientos diferentes. El Modelo 2 predice un mayor número de observaciones o individuos fuera del intervalo terapéutico, en comparación con el Modelo 1. Por otro lado, existe una gran concordancia entre los resultados experimentales (punto rojo) y los boxplot del Modelo 1, ya que el rango intercuartil Q1-Q3 recoge el valor experimental, tanto para el número de observaciones como de individuos fuera del intervalo terapéutico.

Por tanto, no solo el Modelo 1 describe mejor el comportamiento observado en los análisis anteriores, sino que es capaz de predecir con mayor precisión y exactitud el comportamiento observado en nuestra base de datos. Ello indica que los parámetros obtenidos reflejan satisfactoriamente la realidad observada en nuestros pacientes.

La inclusión de la variabilidad inter-ocasión sobre el parámetro F1 o fracción de dosis disponible en el compartimento central indica que la variación en los perfiles individuales no puede ser descrita únicamente incorporando un valor de aclaramiento individual. En realidad, los pacientes no cumplen satisfactoriamente en un alto porcentaje la pauta posológica prescrita, por lo que los niveles plasmáticos determinados no son exclusivamente consecuencia de la alta variabilidad del fármaco. Como se muestra en la figura IV.23, un 16% de los pacientes tomaron durante algún ciclo mayor dosis de la pauta y un 30% de los pacientes, se administraron una dosis inferior. Algo más de un 50% de los pacientes cumplieron la pauta posológica prescrita por el facultativo.

V.3 CONSULTA FARMACEUTICA DEL LITIO

El mejor control del tratamiento es la principal ventaja que aducen varios autores para la implantación de las clínicas de litio.^{92, 93, 96, 125} Esta supervisión cuidadosa de la terapia permite un reconocimiento e intervenciones precoces, de posibles efectos secundarios, intoxicaciones o interacciones medicamentosas que pudieran presentarse.

Otra ventaja de las clínicas de litio es la disponibilidad del terapeuta y la permanencia de un mismo equipo profesional, lo cual fomenta una adecuada relación médico-paciente estableciéndose una adecuada alianza terapéutica.⁹³ Esto permitirá abordar otros aspectos de la enfermedad como son los acontecimientos estresantes, frente a los cuales el paciente con trastorno bipolar es especialmente vulnerable, estando demostrado que estos acontecimientos se asocian con recaídas de la enfermedad, incluso en aquellos pacientes tratados adecuadamente con eutímicos.⁵²

Además, en las clínicas del litio se atiende una población ambulatoria con un diagnóstico definido a la que se administra un tratamiento homogéneo, lo que favorece la posibilidad de investigación, permitiendo estudios clínicos y epidemiológicos, y por tanto, la acumulación y difusión de conocimientos sobre el tema.⁶

Es decir, la clínica de litio permite una amplia gama de aproximaciones: farmacológicas, clínicas, habilidad y competencia de los miembros del equipo en el diagnóstico y tratamiento, proyectos de investigación y una supervisión óptima

a un amplio número de pacientes con una buena relación costo-efectiva.^{126, 127}

El beneficio que este servicio aporta al paciente en tratamiento con litio es muy satisfactorio ya que existe un elevado y creciente número de pacientes en tratamiento con litio^{3, 92} La CFLi ofrece al paciente con trastorno bipolar una atención farmacéutica individualizada con el objetivo de alcanzar la máxima efectividad terapéutica, objetivo primordial de las clínicas de litio.

De este modo, la participación del Servicio de Farmacia ha sido clave en la aglutinación de todo el equipo de salud mental de nuestro departamento de salud, actualmente disperso en cuatro centros físicamente distanciados y atendidos por 6 psiquiatras, aunando criterios de tratamiento, medidas de control, informando sobre problemas relacionados con la terapia, estableciendo la resolución de los mismos e informando sobre la terapéutica y la monitorización farmacocinética.^{71, 96} Esto ha desembocado en un mejor control de la terapia con litio, y así, desde la instauración de la CFLi se ha conseguido un aumento del porcentaje de hojas de monitorización bien cumplimentadas (73% vs 43%), lo que consecuentemente ha contribuido a aumentar el número de niveles plasmáticos en intervalo terapéutico (87% vs 65%), datos comparativos obtenidos de un estudio que realizamos con anterioridad a la puesta en funcionamiento de la CFLi.

Los resultados obtenidos en la encuesta nos indican la falta de información de estos pacientes tanto de su enfermedad como de su tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que la mayoría de los mismos llevan años en tratamiento con litio. Esto

junto a larga duración de la terapia, principal inquietud de estos pacientes, repercute en un mayor incumplimiento terapéutico, lo cual afecta negativamente al rendimiento de la asistencia prestada. Por lo que el tratamiento profiláctico con litio debe de acompañarse de una adecuada información como medida para mejorar la adherencia terapéutica.⁴

Desde la CFLi hemos ofrecido una información al paciente, mantenida en un contexto informal, distendido, de buena relación, animando a la participación, con el objetivo principal de que el paciente conozca la naturaleza recurrente de su enfermedad, la importancia de tomar la medicación a pesar de no presentar ningún síntoma, el por qué se les hacen las analíticas sanguíneas y las posibles reacciones adversas que pueden presentarse.

Como hemos podido observar la mayoría de los pacientes (65%) presentan algún tipo de reacción adversa, aunque en ningún caso ha sido necesaria la retirada del tratamiento, sí se requiere de una adecuada vigilancia, sobre todo en las etapas iniciales de la terapia, así como de un adecuado control de las mismas en caso de llegar a ser molestas. De ahí, la importancia de la realización periódica de las analíticas complementarias las cuales nos ayudarán a identificar posibles alteraciones metabólicas, detectando, en nuestro primer año de funcionamiento de la CFLi, 4 casos de hipotiroidismo secundario al litio que sin la ayuda de estas analíticas no se hubieran identificado y no hubieran podido ser tratados adecuadamente.

Las diferentes sesiones mantenidas con los pacientes nos han permitido recoger datos complementarios a los de la historia clínica (medicación concomitante no psiquiátrica, alteraciones

fisiológicas transitorias, hábitos dietéticos, etc.), los cuales nos permiten realizar una mejor interpretación farmacocinética con el consiguiente ajuste posológico, así como prever posibles interacciones medicamentosas o potenciales fluctuaciones en los niveles plasmáticos de litio consecuencia de pasajeras alteraciones fisiológicas: deshidratación, diarrea, vómitos, etc.

V.4 MONITORIZACION

La configuración del litio en el programa Abbottbase[®] PKS ofrece la posibilidad de monitorizar de forma individualizada los niveles plasmáticos de litio. Su posterior validación (tabla IV.9) permite establecer pautas posológicas y predecir concentraciones plasmáticas de litio con exactitud y precisión mediante el método bayesiano.

En la práctica clínica la estimación de los parámetros individuales se realiza por ajuste del modelo monocompartimental lineal a las concentraciones séricas de los pacientes por estimación bayesiana utilizando el programa informático “Abbot base Pharmacokinetics System” (figuras comprendidas entre IV.24 y figura IV.31).

V.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación de este estudio es que sólo hay una medición disponible por ciclo. Este hecho perjudica el reconocimiento de las fuentes de error (entre individuos, entre ocasión y variabilidad residual). Por ese motivo, en el presente

estudio el error residual se fijó en el modelo final que se desarrolló incluyendo IOV en el parámetro que representa la fracción biodisponible (F1).

Otra limitación importante en este estudio es que debido a las características de la enfermedad, los problemas de adherencia y la administración ambulatoria de la medicación provoca una gran variabilidad asociada a los resultados de concentraciones plasmáticas de litio para cada paciente



CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos en los estudios realizados, se establecen las siguientes conclusiones que se presentan en relación a los objetivos fijados inicialmente:

1. El modelo bicompartimental es el modelo compartimental que mejor describe el comportamiento farmacocinético de litio, con mejora significativa frente a modelos más sencillos. El estudio de la variabilidad concluye que el modelo que introduce la variabilidad interocasión sobre el parámetro $F1$ (fracción biodisponible) describe mejor las observaciones obtenidas que el modelo que introduce la variabilidad sobre el aclaramiento poblacional. La validación interna del modelo farmacocinético propuesto constata que este es capaz de reproducir las observaciones individuales de manera satisfactoria en la base de datos. La aplicación de nuestro modelo obtiene los siguientes parámetros

farmacocinéticos poblacionales: volumen de distribución central, $V_1=15.2$ L; volumen de distribución periférico, $V_2=31,2$ L; aclaramiento, $Cl=0,42$ L/h y aclaramiento intercompartimental, $Q=0,6$ L/h.

2. El parámetro F1 representa la fracción de dosis biodisponible para un determinado paciente en cada ocasión lo que permite equipararlo a un índice del cumplimiento terapéutico. Si F1 se encuentra entre 0.9-1.1, se asume correcto cumplimiento y si esta fuera de ese ámbito indica falta de correcto cumplimiento por falta de tomas o administración de mayor dosis de la pauta. Como demuestran los resultados un 46 % de pacientes presentan un cumplimiento superior o inferior al prescrito. Debido a las características de la enfermedad, los problemas de adherencia publicados y la administración ambulatoria de la medicación, la adición de un parámetro que cuantifica el grado de cumplimiento individual a la terapia farmacológica prescrita ha permitido explicar con éxito la gran variabilidad asociada a la farmacocinética del litio y una mejor gestión de la relación beneficio / riesgo durante la monitorización terapéutica.

3. La evaluación de la influencia de las diferentes covariables, sobre el aclaramiento aparente de litio, muestra que para ambos modelos farmacocinéticos la única covariable que incrementa, de forma estadísticamente significativa, la capacidad predictiva del modelo es el aclaramiento de creatinina calculado con el peso magro sobre el aclaramiento poblacional. La inclusión de esta covariable presenta significación clínica, principalmente por el proceso de eliminación esencialmente renal que presenta el litio, y además por ser una variable incluida en la práctica clínica y de fácil estimación.

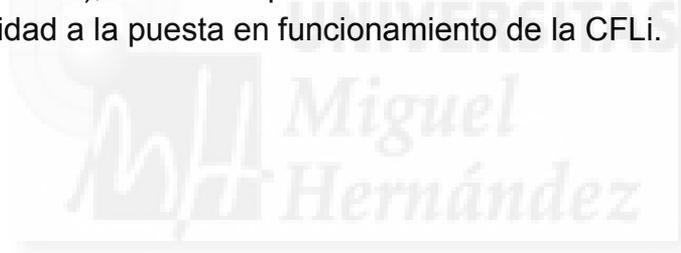
4. Los resultados de este trabajo nos permiten disponer de los parámetros farmacocinéticos de nuestra población e incorporarlos en la configuración interna del programa farmacocinético utilizado en nuestro hospital para la realización del correspondiente estudio farmacocinético y recomendación posológica. La individualización posológica de los nuevos pacientes incluidos en el servicio de farmacia hospitalaria se desarrolla mediante análisis bayesiano a partir del modelo poblacional desarrollado y sus parámetros cinéticos obtenidos.

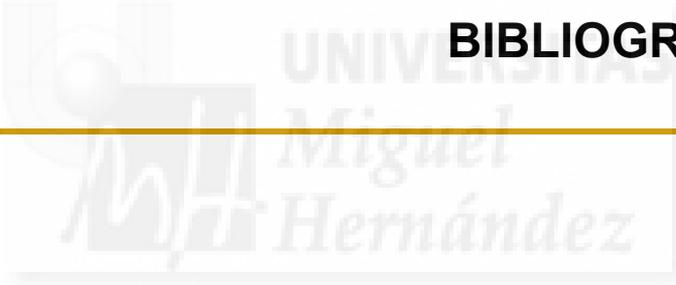
5. La Consulta Farmacéutica de Litio aporta al paciente con trastorno bipolar una atención farmacéutica individualizada mediante un seguimiento continuado y una detección precoz de complicaciones. La mayoría de pacientes (65%) presentan algún tipo de reacción adversa, aunque en ningún caso ha sido necesaria la retirada del tratamiento, sí se requiere de una adecuada vigilancia, sobre todo en las etapas iniciales de la terapia, así como de un adecuado control de las mismas en caso de llegar a ser molestas. De ahí la importancia de realizar periódicamente las analíticas complementarias, las cuales nos ayudan a identificar posibles alteraciones metabólicas, detectando durante el estudio 4 casos de hipotiroidismo secundario al litio que sin la ayuda de estas analíticas no se hubieran identificado y no hubieran podido ser tratados adecuadamente.

6. Los resultados de este estudio nos indican la falta de información de estos pacientes tanto de su enfermedad como de su tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que la mayoría de ellos llevan años de tratamiento con litio. Esto junto a la larga duración de la terapia, principal inquietud de los pacientes,

repercute en un mayor incumplimiento terapéutico, lo cual afecta negativamente al rendimiento de la asistencia prestada.

Desde la CFLi hemos ofrecido una información al paciente, mantenida en un contexto informal, distendido, de buena relación, animando a la participación, con el objetivo principal de que el paciente conozca la naturaleza recurrente de su enfermedad, la importancia de tomar la medicación a pesar de no presentar ningún síntoma, el por qué se les hacen las analíticas sanguíneas y las posibles reacciones adversas que pueden presentarse. Esto ha desembocado en un mejor control de la terapia con litio lo que consecuentemente ha contribuido a aumentar el número de niveles plasmáticos en rango terapéutico (87% vs 65%), datos comparativos de un estudio realizado con anterioridad a la puesta en funcionamiento de la CFLi.





BIBLIOGRAFIA

1. MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D. 1996. EVIDENCE-BASED HEALTH POLICY--LESSONS FROM THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY. SCIENCE 274, (5288), 740-743.
2. COLOM, F.; VIETA, E. 2004. MANUAL DE PSICOEDUCACIÓN PARA TRASTONO BIPOLAR. PSIQUIATRIA EDICIONES SL ED.; BARCELONA.
3. MINISTERIO DE SANIDAD SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD 2012. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE TRASTORNO BIPOLAR UAH/AEN.
4. KAPLAN, H., ET AL. 1996. SINOPSIS DE PSIQUIATRÍA. CIENCIAS DE LA CONDUCTA. PSIQUIATRÍA CLÍNICA 7ª ED. BUENOS AIRES: MÉDICA PANAMERICANA ED.; P 980-988.
5. MANCHIA, M., ET AL. 2013. ASSESSMENT OF RESPONSE TO LITHIUM MAINTENANCE TREATMENT IN BIPOLAR DISORDER: A CONSORTIUM ON LITHIUM GENETICS (CONLIGEN) REPORT. PLOS ONE 8, (6), E65636.
6. HOU, L., ET AL. 2016. GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH RESPONSE TO LITHIUM TREATMENT IN BIPOLAR DISORDER: A GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY. LANCET 387, (10023), 1085-1093.
7. OWEN, R., ET AL. 2015. A QUALITATIVE INVESTIGATION INTO THE RELATIONSHIPS BETWEEN SOCIAL FACTORS AND SUICIDAL THOUGHTS AND ACTS EXPERIENCED BY PEOPLE WITH A BIPOLAR DISORDER DIAGNOSIS. J AFFECT DISORD 176, 133-140.

8. MACIUKIEWICZ, M., ET AL. 2015. CAN PSYCHOLOGICAL, SOCIAL AND DEMOGRAPHICAL FACTORS PREDICT CLINICAL CHARACTERISTICS SYMPTOMATOLOGY OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER AND SCHIZOPHRENIA? PSYCHIATR Q.
9. BAEK, J. H., ET AL. 2014. THE EFFECTS OF ETHNIC, SOCIAL AND CULTURAL FACTORS ON AXIS I COMORBIDITY OF BIPOLAR DISORDER: RESULTS FROM THE CLINICAL SETTING IN KOREA. J AFFECT DISORD 166, 264-269.
10. THALER, N. S., ET AL. 2013. DIFFERENTIAL IMPAIRMENT OF SOCIAL COGNITION FACTORS IN BIPOLAR DISORDER WITH AND WITHOUT PSYCHOTIC FEATURES AND SCHIZOPHRENIA. J PSYCHIATR RES 47, (12), 2004-2010.
11. GUTIERREZ-ROJAS, L., ET AL. 2011. FACTORS ASSOCIATED WITH WORK, SOCIAL LIFE AND FAMILY LIFE DISABILITY IN BIPOLAR DISORDER PATIENTS. PSYCHIATRY RES 186, (2-3), 254-260.
12. MIKLOWITZ, D. J.; JOHNSON, S. L. 2009. SOCIAL AND FAMILIAL FACTORS IN THE COURSE OF BIPOLAR DISORDER: BASIC PROCESSES AND RELEVANT INTERVENTIONS. CLIN PSYCHOL (NEW YORK) 16, (2), 281-296.
13. WOO, Y. S., ET AL. 2015. A DIAGNOSIS OF BIPOLAR SPECTRUM DISORDER PREDICTS DIAGNOSTIC CONVERSION FROM UNIPOLAR DEPRESSION TO BIPOLAR DISORDER: A 5-YEAR RETROSPECTIVE STUDY. J AFFECT DISORD 174, 83-88.

14. VEDEL KESSING, L., ET AL. 2015. DIAGNOSTIC STABILITY IN PEDIATRIC BIPOLAR DISORDER. J AFFECT DISORD 172, 417-421.
15. HIRSCHFELD, R. M., ET AL. 2000. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SCREENING INSTRUMENT FOR BIPOLAR SPECTRUM DISORDER: THE MOOD DISORDER QUESTIONNAIRE. AM J PSYCHIATRY 157, (11), 1873-1875.
16. HIRSCHFELD, R. M.; VORNIK, L. A. 2004. RECOGNITION AND DIAGNOSIS OF BIPOLAR DISORDER. J CLIN PSYCHIATRY 65 SUPPL 15, 5-9.
17. STRAUSS, G. P., ET AL. 2016. NEGATIVE SYMPTOMS IN BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIA: A PSYCHOMETRIC EVALUATION OF THE BRIEF NEGATIVE SYMPTOM SCALE ACROSS DIAGNOSTIC CATEGORIES. SCHIZOPHR RES 170, (2-3), 285-289.
18. WAHLSTROM, V., ET AL. 2015. AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE AS A DIAGNOSTIC TOOL FOR PATIENTS SUFFERING FROM SCHIZOPHRENIA, ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, AND BIPOLAR DISORDER: PROTOCOL. JMIR RES PROTOC 4, (1), E16.
19. DUNNER, D. L., ET AL. 1982. CLASSIFICATION OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER SUBTYPES. COMPR PSYCHIATRY 23, (2), 186-189.
20. OIESVOLD, T., ET AL. 2012. CLASSIFICATION OF BIPOLAR DISORDER IN PSYCHIATRIC HOSPITAL. A PROSPECTIVE COHORT STUDY. BMC PSYCHIATRY 12, 13.

21. TENG, S., ET AL. 2013. CLASSIFICATION OF BIPOLAR DISORDER USING BASAL-GANGLIA-RELATED FUNCTIONAL CONNECTIVITY IN THE RESTING STATE. CONF PROC IEEE ENG MED BIOL SOC 2013, 1057-1060.
22. SCHMITT, A.; FALKAI, P. 2015. CLASSIFICATION AND NEUROBIOLOGICAL CONCEPTS OF MANIA, BIPOLAR DISORDER AND MAJOR DEPRESSION. EUR ARCH PSYCHIATRY CLIN NEUROSCI 265, (4), 271-272.
23. KELLER, M. B. 2004. IMPROVING THE COURSE OF ILLNESS AND PROMOTING CONTINUATION OF TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER. J CLIN PSYCHIATRY 65 SUPPL 15, 10-14.
24. KUPFER, D. J., ET AL. 2002. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF INDIVIDUALS IN A BIPOLAR DISORDER CASE REGISTRY. J CLIN PSYCHIATRY 63, (2), 120-125.
25. MANNING, J. S., ET AL. 1997. ON THE NATURE OF DEPRESSIVE AND ANXIOUS STATES IN A FAMILY PRACTICE SETTING: THE HIGH PREVALENCE OF BIPOLAR II AND RELATED DISORDERS IN A COHORT FOLLOWED LONGITUDINALLY. COMPR PSYCHIATRY 38, (2), 102-108.
26. FARINDE, A. 2013. BIPOLAR DISORDER: A BRIEF EXAMINATION OF LITHIUM THERAPY. J BASIC CLIN PHARM 4, (4), 93-94.

27. CASTELLANI, A., ET AL. 2015. RIGOUR OF DEVELOPMENT OF CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER: SYSTEMATIC REVIEW. J AFFECT DISORD 174, 45-50.
28. DODD, S., ET AL. 2015. FUTURE DIRECTIONS FOR PHARMACOTHERAPIES FOR TREATMENT-RESISTANT BIPOLAR DISORDER. CURR NEUROPHARMACOL 13, (5), 656-662.
29. PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER (REVISION). 2002. AM J PSYCHIATRY 159, (4 SUPPL), 1-50.
30. YATHAM, L. N., ET AL. 2006. CANADIAN NETWORK FOR MOOD AND ANXIETY TREATMENTS (CANMAT) GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER: UPDATE 2007. BIPOLAR DISORD 8, (6), 721-739.
31. FOUNTOULAKIS, K. N., ET AL. 2007. TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER: A COMPLEX TREATMENT FOR A MULTI-FACETED DISORDER. ANN GEN PSYCHIATRY 6, 27.
32. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE BIPOLAR DISORDER: THE MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER IN ADULTS, CHILDREN AND ADOLESCENTS, IN PRIMARY AND SECONDARY CARE. 2006. NICE CLINICAL GUIDELINE 38. (JULIO).

33. STOLL, A. L., ET AL. 1994. ANTIDEPRESSANT-ASSOCIATED MANIA: A CONTROLLED COMPARISON WITH SPONTANEOUS MANIA. AM J PSYCHIATRY 151, (11), 1642-1645.
34. ÁLVAREZ, E., ET AL. 2000. CLÍNICA DEL LITIO. PERMANYER.
35. KUPKA, R. W.; DE BEEN, D. 2006. [PSYCHOLOGY AND PSYCHOTHERAPY IN BIPOLAR DISORDER]. TIJDSCHR PSYCHIATR 48, (12), 915-920.
36. VOLKMAR, F. R., ET AL. 1981. GROUP THERAPY IN THE MANAGEMENT OF MANIC-DEPRESSIVE ILLNESS. AM J PSYCHOTHER 35, (2), 226-234.
37. SHAKIR, S. A., ET AL. 1979. GROUP PSYCHOTHERAPY AS AN ADJUNCT TO LITHIUM MAINTENANCE. AM J PSYCHIATRY 136, (4A), 455-456.
38. COCHRAN, S. D. 1984. PREVENTING MEDICAL NONCOMPLIANCE IN THE OUTPATIENT TREATMENT OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDERS. J CONSULT CLIN PSYCHOL 52, (5), 873-878.
39. LAM, D. H., ET AL. 2003. A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF COGNITIVE THERAPY FOR RELAPSE PREVENTION FOR BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER: OUTCOME OF THE FIRST YEAR. ARCH GEN PSYCHIATRY 60, (2), 145-152.

40. MIKLOWITZ, D. J., ET AL. 2000. FAMILY-FOCUSED TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER: 1-YEAR EFFECTS OF A PSYCHOEDUCATIONAL PROGRAM IN CONJUNCTION WITH PHARMACOTHERAPY. BIOL PSYCHIATRY 48, (6), 582-592.
41. MIKLOWITZ, D. J., ET AL. 2003. A RANDOMIZED STUDY OF FAMILY-FOCUSED PSYCHOEDUCATION AND PHARMACOTHERAPY IN THE OUTPATIENT MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER. ARCH GEN PSYCHIATRY 60, (9), 904-912.
42. SIEBEL, A. M., ET AL. 2014. PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL EFFECTS OF LITHIUM IN ZEBRAFISH. ACS CHEM NEUROSCI 5, (6), 468-476.
43. MOTA DE FREITAS, D., ET AL. 2006. IS COMPETITION BETWEEN Li^+ AND Mg^{2+} THE UNDERLYING THEME IN THE PROPOSED MECHANISMS FOR THE PHARMACOLOGICAL ACTION OF LITHIUM SALTS IN BIPOLAR DISORDER? ACC CHEM RES 39, (4), 283-291.
44. HOKIN-NEAVERSON, M.; JEFFERSON, J. W. 1989. DEFICIENT ERYTHROCYTE NAK-ATPASE ACTIVITY IN DIFFERENT AFFECTIVE STATES IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER AND NORMALIZATION BY LITHIUM THERAPY. NEUROPSYCHOBIOLOGY 22, (1), 18-25.
45. DUBOVSKY, S. L.; FRANKS, R. D. 1983. INTRACELLULAR CALCIUM IONS IN AFFECTIVE DISORDERS: A REVIEW AND AN HYPOTHESIS. BIOL PSYCHIATRY 18, (7), 781-797.

46. HOKIN-NEAVERSON, M.; JEFFERSON, J. W. 1989. ERYTHROCYTE SODIUM PUMP ACTIVITY IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER AND OTHER PSYCHIATRIC DISORDERS. NEUROPSYCHOBIOLOGY 22, (1), 1-7.
47. EL-MALLAKH, R. S.; WYATT, R. J. 1995. THE NA,K-ATPASE HYPOTHESIS FOR BIPOLAR ILLNESS. BIOL PSYCHIATRY 37, (4), 235-244.
48. MANJI, H. K., ET AL. 1993. LITHIUM DECREASES MEMBRANE-ASSOCIATED PROTEIN KINASE C IN HIPPOCAMPUS: SELECTIVITY FOR THE ALPHA ISOZYME. J NEUROCHEM 61, (6), 2303-2310.
49. MANJI, H. K., ET AL. 1999. MODULATION OF CNS SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAYS AND GENE EXPRESSION BY MOOD-STABILIZING AGENTS: THERAPEUTIC IMPLICATIONS. J CLIN PSYCHIATRY 60 SUPPL 2, 27-39; DISCUSSION 40-21, 113-116.
50. OZAKI, N.; CHUANG, D. M. 1997. LITHIUM INCREASES TRANSCRIPTION FACTOR BINDING TO AP-1 AND CYCLIC AMP-RESPONSIVE ELEMENT IN CULTURED NEURONS AND RAT BRAIN. J NEUROCHEM 69, (6), 2336-2344.
51. ASGHARI, V., ET AL. 1998. DIFFERENTIAL EFFECTS OF MOOD STABILIZERS ON FOS/JUN PROTEINS AND AP-1 DNA BINDING ACTIVITY IN HUMAN NEUROBLASTOMA SH-SY5Y CELLS. BRAIN RES MOL BRAIN RES 58, (1-2), 95-102.

52. LADER, M. 1997. PSYCHIATRIC DISORDERS. IN AVERY'S DRUG TREATMENT, 4TH ED.; TN., S.; N., H., EDS. ADIS INTERNATIONAL NEW ZEELAND, PP 1412-1416.
53. PEET, M.; PRATT, J. P. 1993. LITHIUM. CURRENT STATUS IN PSYCHIATRIC DISORDERS. DRUGS 46, (1), 7-17.
54. MARTINDALE 2005. THE EXTRA PHARMACOPOEIA. 34TH ED.; ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY LONDON.
55. DEMIRTAS, L., ET AL. 2015. MULTISYSTEMIC SIDE EFFECTS OF AN INDISPENSABLE OLD DRUG: A CASE REPORT OF CHRONIC LITHIUM USE (A PATIENT WITH MULTIPLE SIDE EFFECTS OF LITHIUM). CASE REP MED 2015, 473931.
56. BSCHOR, T.; BAUER, M. 2013. [SIDE EFFECTS AND RISK PROFILE OF LITHIUM: CRITICAL ASSESSMENT OF A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS]. NERVENARZT 84, (7), 860-863.
57. STEIN, R. S., ET AL. 1978. LITHIUM-INDUCED GRANULOCYTOSIS. ANN INTERN MED 88, (6), 809-810.
58. LEE, M.; HOPKINS, L. E. 1980. ATTENUATION OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA WITH LITHIUM CARBONATE. AM J HOSP PHARM 37, (8), 1066-1071.
59. SHUKLA, S., ET AL. 1984. LITHIUM-CARBAMAZEPINE NEUROTOXICITY AND RISK FACTORS. AM J PSYCHIATRY 141, (12), 1604-1606.

60. GEORGE, C. R. 1989. RENAL ASPECTS OF LITHIUM TOXICITY. MED J AUST 150, (6), 291-292.
61. GITLIN, M. 1999. LITHIUM AND THE KIDNEY: AN UPDATED REVIEW. DRUG SAF 20, (3), 231-243.
62. COHEN, L. S., ET AL. 1994. A REEVALUATION OF RISK OF IN UTERO EXPOSURE TO LITHIUM. JAMA 271, (2), 146-150.
63. COHEN, L. S.; ROSENBAUM, J. F. 1998. PSYCHOTROPIC DRUG USE DURING PREGNANCY: WEIGHING THE RISKS. J CLIN PSYCHIATRY 59 SUPPL 2, 18-28.
64. SARID-SEGAL, O. ET AL. 1995. LITHIUM. IN DRUG INTERACTIONS IN PSYCHIATRY, CIRAULO, D.A., ET AL., 2ND ED., EDS. WILLIAMS AND WILKINS: BALTIMORE, MARYLAND, USA, PP 175-213.
65. ARONSON, J. K.; REYNOLDS, D. J. 1992. ABC OF MONITORING DRUG THERAPY. LITHIUM. BMJ 305, (6864), 1273-1276.
66. HILL, G. E., ET AL. 1976. POTENTIATION OF SUCCINYLMCHOLINE NEUROMUSCULAR BLOCKADE BY LITHIUM CARBONATE. ANESTHESIOLOGY 44, (5), 439-442.
67. PRICE, L. H.; HENINGER, G. R. 1994. LITHIUM IN THE TREATMENT OF MOOD DISORDERS. N ENGL J MED 331, (9), 591-598.

68. SCHOU, M., ET AL. 1954. THE TREATMENT OF MANIC PSYCHOSES BY THE ADMINISTRATION OF LITHIUM SALTS. J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY 17, (4), 250-260.
69. STANLEY, W. 1995. LITHIUM. IN APPLIED PHARMACOKINETICS. PRINCIPLES OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING, EVANS, W. ET AL., EDS. VANCOUVER, PP 1-26.
70. BOULTON, D. W., ET AL. 2012. LACK OF A PHARMACOKINETIC DRUG-DRUG INTERACTION BETWEEN LITHIUM AND VALPROATE WHEN CO-ADMINISTERED WITH ARIPIPRAZOLE. J CLIN PHARM THER 37, (5), 565-570.
71. ELDESOKY, E. S., ET AL. 2008. ESTIMATION OF LITHIUM CLEARANCE FROM ROUTINE CLINICAL DATA IN EGYPTIAN BIPOLAR PATIENTS. A POPULATION PHARMACOKINETIC APPROACH. INT J CLIN PHARMACOL THER 46, (12), 617-626.
72. BOWDEN, C. L. 1998. KEY TREATMENT STUDIES OF LITHIUM IN MANIC-DEPRESSIVE ILLNESS: EFFICACY AND SIDE EFFECTS. J CLIN PSYCHIATRY 59 SUPPL 6, 13-19; DISCUSSION 20.
73. SCHOU, M., ET AL. 1967. [SEVERE LITHIUM POISONING. REPORT ON 8 CASES]. NORD MED 77, (26), 831-837.
74. LYSKOWSKI, J.; NASRALLAH, H. A. 1981. SLOWED RELEASE LITHIUM: A REVIEW AND A COMPARATIVE STUDY. J CLIN PSYCHOPHARMACOL 1, (6), 406-408.

75. HEIM, W., ET AL. 1994. LIBERATION OF LITHIUM FROM SUSTAINED RELEASE PREPARATIONS. A COMPARISON OF SEVEN REGISTERED BRANDS. PHARMACOPSYCHIATRY 27, (1), 27-31.
76. KIRKWOOD, C. K., ET AL. 1994. SINGLE-DOSE BIOAVAILABILITY OF TWO EXTENDED-RELEASE LITHIUM CARBONATE PRODUCTS. AM J HOSP PHARM 51, (4), 486-489.
77. AMDISEN, A. 1977. SERUM LEVEL MONITORING AND CLINICAL PHARMACOKINETICS OF LITHIUM. CLIN PHARMACOKINET 2, (2), 73-92.
78. WINTER, M. 1994. FARMACOCINÉTICA CLÍNICA BÁSICA. 2ª ED.; EDITORIAL DIAZ DE SANTS: MADRID.
79. AMDISEN, A.; NIELSEN-KUDSK, F. 1986. RELATIONSHIP BETWEEN STANDARDIZED TWELVE-HOUR SERUM LITHIUM, MEAN SERUM LITHIUM OF THE 24-HOUR DAY, DOSE REGIMEN, AND THERAPEUTIC INTERVAL. AN EVALUATION BASED ON PHARMACOKINETIC SIMULATIONS. PHARMACOPSYCHIATRY 19, (6), 416-419.
80. LUISIER, P. A., ET AL. 1987. THE PHARMACOKINETICS OF LITHIUM IN NORMAL HUMANS: EXPECTED AND UNEXPECTED OBSERVATIONS IN VIEW OF BASIC KINETIC PRINCIPLES. PHARMACOPSYCHIATRY 20, (5), 232-234.
81. SUPPES, T., ET AL. 1991. RISK OF RECURRENCE FOLLOWING DISCONTINUATION OF LITHIUM TREATMENT IN BIPOLAR DISORDER. ARCH GEN PSYCHIATRY 48, (12), 1082-1088.

82. HARDY, B. G., ET AL. 1987. PHARMACOKINETICS OF LITHIUM IN THE ELDERLY. J CLIN PSYCHOPHARMACOL 7, (3), 153-158.
83. JERMAIN, D. M., ET AL. 1991. POPULATION PHARMACOKINETICS OF LITHIUM. CLIN PHARM 10, (5), 376-381.
84. WING, Y. K., ET AL. 1997. LITHIUM PHARMACOKINETICS IN CHINESE MANIC-DEPRESSIVE PATIENTS. J CLIN PSYCHOPHARMACOL 17, (3), 179-184.
85. HESTBECH, J., ET AL. 1977. CHRONIC RENAL LESIONS FOLLOWING LONG-TERM TREATMENT WITH LITHIUM. KIDNEY INT 12, (3), 205-213.
86. JENSEN, S. B.; RICKERS, H. 1984. GLOMERULAR FILTRATION RATE DURING LITHIUM THERAPY. A LONGITUDINAL STUDY. ACTA PSYCHIATR SCAND 70, (3), 235-238.
87. VARTAN'IAN, M. E., ET AL. 1994. [THE ROLE OF HEREDITARY, CLINICAL AND PHARMACOKINETIC FACTORS IN PREDICTING THE PROPHYLACTIC EFFECT OF LITHIUM SALTS]. ZH NEVROL PSIKHIATR IM S S KORSKAK 94, (6), 52-58.
88. TUETH, M. J., ET AL. 1998. SPECIAL CONSIDERATIONS: USE OF LITHIUM IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND ELDERLY POPULATIONS. J CLIN PSYCHIATRY 59 SUPPL 6, 66-73.

89. LINDEN, S.; RICH, C. L. 1983. THE USE OF LITHIUM DURING PREGNANCY AND LACTATION. J CLIN PSYCHIATRY 44, (10), 358-361.
90. MORTON, W. A., ET AL. 1993. LITHIUM SIDE EFFECTS IN THE MEDICALLY ILL. INT J PSYCHIATRY MED 23, (4), 357-382.
91. DASGUPTA, K.; JEFFERSON, J. W. 1990. THE USE OF LITHIUM IN THE MEDICALLY ILL. GEN HOSP PSYCHIATRY 12, (2), 83-97.
92. DELATTRE, I. K., ET AL. 2015. HOW APPROPRIATE IS THERAPEUTIC DRUG MONITORING FOR LITHIUM? DATA FROM THE BELGIAN EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT SCHEME. CLIN BIOCHEM 48, (9), 617-621.
93. HOEKSTRA, R., ET AL. 2014. [LITHIUM: ONLY ACCEPTABLE WITH CAREFUL MONITORING]. NED TIJDSCHR GENEESKD 158, A7207.
94. SCHAUB, R. T., ET AL. 2001. WHAT DO PATIENTS IN A LITHIUM OUTPATIENT CLINIC KNOW ABOUT LITHIUM THERAPY? J PSYCHIATRY NEUROSCI 26, (4), 319-324.
95. MASTERTON, G., ET AL. 1988. SUPERVISING LITHIUM. A COMPARISON OF A LITHIUM CLINIC, PSYCHIATRIC OUTPATIENT CLINICS, AND GENERAL PRACTICE. BR J PSYCHIATRY 152, 535-538.

96. MOSE, T., ET AL. 2015. THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF LITHIUM: A STUDY OF THE ACCURACY AND ANALYTICAL VARIATION BETWEEN LABORATORIES IN DENMARK. THER DRUG MONIT 37, (4), 466-471.

97. RODRÍGUEZ, J. 1996. ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD POBLACIONAL EN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA (II). MÉTODOS PARAMÉTRICOS. CIENC PHARM 6, 152-162.

98. COLBURN, W.; OLSON, S. 1988. CLASSIC AND POPULATION PHARMACOKINETICS. EN: WELLING PG, TSE FL, EDS. PHARMACOKINETICS. REGULATORY, INDUSTRY, ACADEMIC PERSPECTIVES. NEW YORK: MARCEL DEKKER, INC; 1988. P. 337-384.

99. SHEINER, L. B., ET AL. 1979. FORECASTING INDIVIDUAL PHARMACOKINETICS. CLIN PHARMACOL THER 26, (3), 294-305.

100. WHITING, B., ET AL. 1986. POPULATION PHARMACOKINETICS. THEORY AND CLINICAL APPLICATION. CLIN PHARMACOKINET 11, (5), 387-401.

101. COLLART, L., ET AL. 1992. POTENTIAL OF POPULATION PHARMACOKINETICS TO REDUCE THE FREQUENCY OF BLOOD SAMPLING REQUIRED FOR ESTIMATING KINETIC PARAMETERS IN NEONATES. DEV PHARMACOL THER 18, (1-2), 71-80.

102. GRASELA, T. H., JR.; DONN, S. M. 1985. NEONATAL POPULATION PHARMACOKINETICS OF PHENOBARBITAL DERIVED FROM ROUTINE CLINICAL DATA. DEV PHARMACOL THER 8, (6), 374-383.

103. AARONS, L. 1991. POPULATION PHARMACOKINETICS: THEORY AND PRACTICE. BR J CLIN PHARMACOL 32, (6), 669-670.

104. MANDEMA, J. W. 1995. POPULATION PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS. EN: WELLING PG, TSE FLS (EDS): PHARMACOKINETICS: REGULATORY, INDUSTRIAL ACADEMIC PERSPECTIVES. MARCEL DEKKER. NEW YORK 411-450.

105. BRUNO, R., ET AL. 1998. POPULATION PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF DOCETAXEL IN PHASE II STUDIES IN PATIENTS WITH CANCER. J CLIN ONCOL 16, (1), 187-196.

106. RODRÍGUEZ, J. 1996. ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD POBLACIONAL EN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA (I). CONCEPTOS GENERALES. CIENC PHARM, (6), 96-106.

107. SHEINER, L. B., ET AL. 1977. ESTIMATION OF POPULATION CHARACTERISTICS OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS FROM ROUTINE CLINICAL DATA. J PHARMACOKINET BIOPHARM 5, (5), 445-479.

108. SHEINER, L. B.; BEAL, S. L. 1983. EVALUATION OF METHODS FOR ESTIMATING POPULATION PHARMACOKINETIC PARAMETERS. III. MONOEXPONENTIAL MODEL: ROUTINE CLINICAL PHARMACOKINETIC DATA. J PHARMACOKINET BIOPHARM 11, (3), 303-319.

109. GRASELA, T. H., JR., ET AL. 1986. AN EVALUATION OF POPULATION PHARMACOKINETICS IN THERAPEUTIC TRIALS. PART I. COMPARISON OF METHODOLOGIES. CLIN PHARMACOL THER 39, (6), 605-612.

110. SHEINER, L. B.; GRASELA, T. H. 1991. AN INTRODUCTION TO MIXED EFFECT MODELING: CONCEPTS, DEFINITIONS, AND JUSTIFICATION. J PHARMACOKINET BIOPHARM 19 SUPL, 11S-24S.

111. YAMAOKA, K., ET AL. 1985. A NONLINEAR MULTIPLE REGRESSION PROGRAM, MULTI2 (BAYES), BASED ON BAYESIAN ALGORITHM FOR MICROCOMPUTERS. J PHARMACOBIO DYN 8, (4), 246-256.

112. BEAL, S. L.; SHEINER, L. B. 1979. NONMEM USER'S GUIDE. USER'S BASIC GUIDE. DIVISION OF CLINICAL PHARMACOLOGY, UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO.

113. STEIMER, J. L., ET AL. 1984. ALTERNATIVE APPROACHES TO ESTIMATION OF POPULATION PHARMACOKINETIC PARAMETERS: COMPARISON WITH THE NONLINEAR MIXED-EFFECT MODEL. DRUG METAB REV 15, (1-2), 265-292.

114. BEAL, S. L.; SHEINER, L. B. 1992. NOMMEN USERS GUIDE. PART VII. NOMMEN PROJECT GROUP. . SAN FRANCISCO. UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA

115. NICK, H.; KARLSSON, M. 2008. VISUAL PREDICIVE CHECK. POPULATION APPROACH GROUP EUROPE. MEETING 2008.

116. GIBIANSKY, L., ET AL. 2012. COMPARISON OF NONMEM 7.2 ESTIMATION METHODS AND PARALLEL PROCESSING EFFICIENCY ON A TARGET-MEDIATED DRUG DISPOSITION MODEL. J PHARMACOKINET PHARMACODYN 39, (1), 17-35.

117. LINDBOM, L., ET AL. 2005. PSN-TOOLKIT--A COLLECTION OF COMPUTER INTENSIVE STATISTICAL METHODS FOR NON-LINEAR MIXED EFFECT MODELING USING NONMEM. COMPUT METHODS PROGRAMS BIOMED 79, (3), 241-257.

118. LINDBOM, L., ET AL. 2004. PERL-SPEAKS-NONMEM (PSN)--A PERL MODULE FOR NONMEM RELATED PROGRAMMING. COMPUT METHODS PROGRAMS BIOMED 75, (2), 85-94.

119. JONSSON, E. N.; KARLSSON, M. O. 1999. XPOSE--AN S-PLUS BASED POPULATION PHARMACOKINETIC / PHARMACODYNAMIC MODEL BUILDING AID FOR NONMEM. COMPUT METHODS PROGRAMS BIOMED 58, (1), 51-64.

120. KEIZER, R. J., ET AL. 2013. MODELING AND SIMULATION WORKBENCH FOR NONMEM: TUTORIAL ON PIRANA, PSN, AND XPOSE. CPT PHARMACOMETRICS SYST PHARMACOL 2, E50.

121. ALBERT, U., ET AL. 2014. [LITHIUM TREATMENT AND POTENTIAL LONG-TERM SIDE EFFECTS: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE]. RIV PSICHIATR 49, (1), 12-21.

122. XU, X. S., ET AL. 2011. IMPACT OF LOW PERCENTAGE OF DATA BELOW THE QUANTIFICATION LIMIT ON PARAMETER ESTIMATES OF PHARMACOKINETIC MODELS. J PHARMACOKINET PHARMACODYN 38, (4), 423-432.

123. ROSA, A. R., ET AL. 2007. CORRELATION BETWEEN DRUG TREATMENT ADHERENCE AND LITHIUM TREATMENT ATTITUDES AND KNOWLEDGE BY BIPOLAR PATIENTS. PROG NEUROPSYCHOPHARMACOL BIOL PSYCHIATRY 31, (1), 217-224.

124. RUTKOW, L., ET AL. 2015. MOST PRIMARY CARE PHYSICIANS ARE AWARE OF PRESCRIPTION DRUG MONITORING PROGRAMS, BUT MANY FIND THE DATA DIFFICULT TO ACCESS. HEALTH AFF (MILLWOOD) 34, (3), 484-492.

125. VAN DE BEEK, L. M., ET AL. 2010. [LITHIUM LEVELS NEED TO BE MONITORED: DISCREPANCIES BETWEEN GUIDELINES AND PRACTICE]. TIJDSCHR PSYCHIATR 52, (6), 367-373.

126. WOODWARD, T. C., ET AL. 2009. COST-EFFECTIVENESS OF QUETIAPINE WITH LITHIUM OR DIVALPROEX FOR MAINTENANCE TREATMENT OF BIPOLAR I DISORDER. J MED ECON 12, (4), 259-268.

127. BAKER, C. B., ET AL. 1997. COST-EFFECTIVENESS OF DIVALPROEX VERSUS LITHIUM. J CLIN PSYCHIATRY 58, (8), 363-364.



