



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Repercusiones orales en la hipercalcemia por tratamiento con
Litio en pacientes bipolares**

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

NANCY MARIZA LÓPEZ FLORES

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nancy Mariza López Flores', written over a diagonal line.

**DIRECTOR: M. C. OCTAVIO GODÍNEZ NERI
ASESORA: C. D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**

m. 342968

MÉXICO, D.F.

2005

Agradezco a mi director el Dr. Godínez y a mi asesora la Dra. González por el tiempo y la ayuda que me brindaron para realizar este trabajo.

A mis padres por todo el esfuerzo que realizaron y el apoyo que me brindaron para terminar mi carrera, por enseñarme a valorarlo que se tiene y que se debe trabajar por lo que se quiere, por hacer de mi una persona honesta, por todo lo que me han dado Gracias. A Lucia por estar conmigo, por ser un motivo superación y por aguantarme

A Juan Carlos, Alejandro, Aime, Gisela, Liliana y Lupe, que han estado conmigo desde hace tanto tiempo en los buenos y los malos momentos. Gracias por estar a mi lado.

A la familia de cada uno de ellos que me han apoyado y permitido ser parte de ellos.

A todos los amigos que encontré a lo largo de la carrera gracias por ayudarme.

A mis abuelos, tíos y primos que siempre han estado al pendiente de mí.

A todos los doctores que durante este tiempo me compartieron sus conocimientos.

Pero sobre todo a Dios que me ha permitido llegar hasta esta etapa, por lo que he vivido y por todas las personas que quiero y me rodean. Gracias.

ÍNDICE	Pág.
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6
CAPÍTULO I	8
TRASTORNO BIPOLAR (PSICÓISIS MANÍACO-DEPRESIVA)	
1.1 Prevalencia en México	11
1.2 Síntomas	12
1.3 Signos y síntomas	14
1.4 Tratamiento	14
CAPÍTULO II	18
GLÁNDULAS PARATIROIDES	
2.1 Acciones de la parathormona	19
2.2 Vitamina D	19
2.3 Calcitonina	20
2.4 Calcio	21
CAPÍTULO III	23
HIPERCALCEMIA	
3.1 Etiología	23
3.2 Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia	27

	IV
3.3 Diagnóstico de la hipercalcemia	32
3.4 Tratamiento de la hipercalcemia	33
CAPÍTULO IV	37
CARBONATO DE LITIO	
4.1 Estructura química	37
4.2 Indicaciones del carbonato de litio	38
4.3 Mecanismos de acción	40
4.4 Farmacocinética	42
4.5 Efectos adversos y toxicidad	47
CAPÍTULO V	51
HIPERCALCEMIA POR LITIO	
CAPÍTULO VI	53
REPERCUSIONES ORALES	
6.1 Por hipercalcemia	53
6.2 Por causa del trastorno psicológico	56
6.3 Problemas relacionados con el tratamiento dental de estos pacientes	58
6.4 Prevención de las complicaciones	59
CONCLUSIONES	61
FUENTES DE INFORMACIÓN	63

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar antes conocido como psicosis maniaco-depresiva. Se ha descrito como una enfermedad multifactorial. Que tiene múltiples repercusiones tanto a nivel sistémico, oral y social

En México se estima que hay una prevalencia del 0.3 - 1.9 % a lo largo de la vida y esta va en aumento.

Uno de los medios terapéuticos que se utilizan es el carbonato de litio que se usa como estabilizante de ánimo tanto para la fase maniaca como para la depresiva.

Este medicamento también suele administrarse para el tratamiento de la depresión persistente, trastorno esquizo-afectivo, agresividad e impulsividad, alcoholismo e incluso para el síndrome de tensión premenstrual.

El litio tiene efectos sobre distintos mecanismos en el organismo como lo es el ritmo circadiano, sobre la neurotransmisión y en algunas glándulas endocrinas, por todo esto es que también podemos encontrar manifestaciones en la cavidad oral.

En este trabajo se hace una revisión de algunas de las repercusiones que podemos encontrar dentro de la cavidad oral, tanto por el tratamiento con litio como por el trastorno en sí.

ANTECEDENTES

El trastorno bipolar antes conocido como psicosis maníaco-depresiva se caracteriza por periodos de excitabilidad (manía) los síntomas que se presentan pueden ser hiperactividad, agresividad, elevación del estado de ánimo entre otros, que alternan con periodos de depresión en los que el paciente presenta sentimientos de culpa, apatía por las actividades cotidianas, tristeza permanente etcétera. Dichas fluctuaciones en el estado de ánimo a menudo son muy abruptas.

El trastorno bipolar resulta de alteraciones bioquímicas en las áreas del cerebro que regulan el estado de ánimo.

El medicamento de primera elección para este trastorno es el carbonato de litio que se utiliza desde 1974 cuando fue aprobado por la FDA como estabilizador del estado de ánimo, sin embargo, los pacientes a menudo necesitan ayuda y apoyo para tomarlos correctamente.

Suspender o tomar medicamentos de manera inadecuada puede llevar a que los síntomas se presenten de nuevo, así como las siguientes complicaciones:

Alcoholismo y/o drogadicción, pueden verse afectadas las relaciones personales, laborales, financieras, pensamientos y comportamientos suicidas.¹

La terapia con litio produce hiperparatiroidismo en el 5% de los pacientes que reciben este medicamento por largo plazo esto desencadena una hipercalcemia.³

Ya que el litio reduce la sensibilidad de las glándulas paratiroideas al calcio circulante y aumenta el nivel de la hormona paratiroidea.

Garfinkel y cols. en 1973 reportan el primer caso de hiperparatiroidismo inducido por terapia con litio.²

De éstos el 75-80% se presentan asintomáticos o con síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad o parestesia.³

CAPÍTULO I

TRASTORNO BIPOLAR (PSICÓSIS MANIÁCO-DEPRESIVA)

El trastorno bipolar es una alteración fundamentalmente afectiva que se distingue por alternancia de fases maníacas y depresivas. Este trastorno amplifica las experiencias emocionales.⁴

Durante los periodos de manía, una persona puede ser demasiado impulsiva y ser muy hiperactivo con un sentido exagerado de autoestima; mientras que la fase depresiva trae consigo sentimientos abrumadores de ansiedad, baja autoestima y pensamientos suicidas.¹



Figura 1. Trastorno bipolar

El Trastorno Bipolar produce una marcada morbilidad (ruptura familiar, desempleo, caída en su estatus económico) y mortalidad como lo muestra una tasa de suicidios de hasta el 19%. El suicidio es más frecuente en hombres depresivos, siendo agravantes la comorbilidad

con trastornos de ansiedad, el consumo de sustancias, y la presencia de estados disfóricos.⁵

Hay dos tipos principales de trastorno bipolar: Trastorno Bipolar tipo I y Trastorno Bipolar tipo II.

Las personas con el trastorno bipolar I han tenido al menos un episodio completo de manía con periodos de depresión mayor. (En el pasado, al trastorno bipolar I se le denominaba depresión maniaca).

Las personas con trastorno bipolar II rara vez experimentan un episodio maniaco completo y en su lugar presentan periodos de hipomanía (niveles elevados de energía e impulsividad que no son tan extremos como los síntomas de la manía). Dichos periodos hipomaniacos alternan con episodios de depresión mayor.⁴

El Trastorno Bipolar tipo I afecta al 0.8% de la población adulta y el Trastorno Bipolar tipo II al 0.5%. El Trastorno Bipolar tipo I afecta a hombres y mujeres por igual a diferencia del Trastorno Bipolar tipo II que predomina entre las mujeres. Las edades pico de presentación de los primeros síntomas se encuentran comprendidas entre los 15-19 años principalmente seguida por la franja 20-24 años. Sin embargo, existe una brecha de 5 a 10 años entre la aparición de la enfermedad y la primera consulta o internamiento. En general el primer episodio en los hombres es maniaco mientras que en las mujeres es depresivo.⁵



Figura 2. Depresión en el trastorno bipolar (www.puc.cl.)

Este trastorno se relaciona con múltiples factores causales, entre ellos la herencia, el medio ambiente, alteraciones endocrinas y alteraciones estructurales cerebrales.⁴

Los dos circuitos neuroanatómicos principales que intervienen en la regulación del estado de ánimo son: el circuito límbico-talámico-cortical y el circuito límbico-estriado-pálido cortical. Una disfunción que ocurra en cualquier región cerebral relacionada con estos circuitos puede provocar un trastorno en el estado de ánimo.

Las principales áreas cerebrales que intervienen en el trastorno bipolar comprenden los lóbulos frontal y temporal del procencéfalo, la corteza prefrontal, y los ganglios basales.⁶

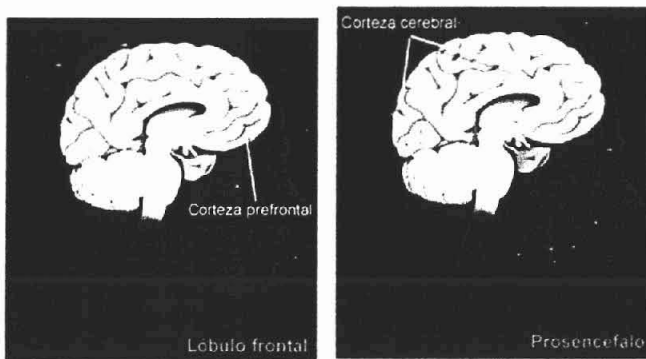


Figura 3. Áreas que intervienen en el trastorno bipolar
(www.brainexplorer.org)

Los estudios epidemiológicos y genéticos sugieren que el Trastorno Bipolar es una enfermedad hereditaria, encontrándose altas tasas de trastornos del ánimo entre los familiares de primer grado de pacientes bipolares.⁵

La historia natural de la enfermedad se caracteriza, en la mayoría de los casos, por la presentación de un episodio afectivo que remite permaneciendo el paciente asintomático varios años. Luego de dicho intervalo comienzan a hacerse frecuentes episodios de mayor intensidad, de mayor duración y con intervalos ínter episódicos de menor duración.

Estos episodios se pueden agravar por el abuso del alcohol y las drogas.⁶



Figura 4. Uso de alcohol y drogas
(www.swissinf.org)

1.1 Prevalencia en México

En 1996 en México se estimaba que había una prevalencia del 0.3 - 1.9 % de pacientes con este trastorno a lo largo de la vida.

La incidencia anual es de 0.0009 - 0.015 % en hombres y 0.007 - 0.3 % en mujeres.⁴

En la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México se encontró que la prevalencia del trastorno bipolar tipo I a lo largo de la vida en México, es de, 1.3 ± 0.2 %. En cuanto al género, la prevalencia

es un poco mayor entre los hombres (1.6 ± 0.3) que entre las mujeres (1.1 ± 0.2). Su inicio puede presentarse desde la niñez o la adolescencia y persistir a lo largo de la vida. La edad en que aparece el trastorno bipolar I, en México, oscila entre los 3 y los 47 años, a 21.36 años en promedio.

1.2 Síntomas

La fase maniaca puede durar de días a meses e incluye:

- Elevación del estado de ánimo
- Pensamientos apresurados
- Hiperactividad
- Incremento de la energía
- Falta de control
- Autoestima elevada (delirios de grandeza, creencias falsas en habilidades especiales)
- Compromiso exagerado en las actividades
- Comportamientos precipitados
- Hacer gastos exagerados
- Incurrir en excesos de comida, bebida, consumo de drogas
- Promiscuidad sexual
- Tendencia a distraerse fácilmente
- Poca necesidad de sueño
- Se irrita o agita fácilmente
- Control deficiente del temperamento

Estos síntomas de manía se observan con el Trastorno Bipolar tipo I, en las personas con Trastorno Bipolar tipo II, los episodios hipomaniacos implican síntomas similares que son menos intensos.

La fase depresiva de ambos tipos involucra:

- Tristeza permanente, con tendencia al llanto
- Sentimientos de desesperanza, culpa y falta de valor
- Apatía por las actividades que alguna vez fueron placenteras
- Pensamientos frecuentes acerca de la muerte
- Dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones
- Aislamiento de los amigos
- Fatiga y desgano
- Pérdida de autoestima
- Trastornos en la alimentación
- Pérdida de apetito y pérdida de peso



Figura 5. Intento de suicidio
(www.elsuicidio.tripod.com)

1.3 Signos y exámenes

El diagnóstico del Trastorno Bipolar implica la consideración de muchos factores:

- Observar el comportamiento y el estado de ánimo
- Elaborar la historia clínica, incluyendo cualquier problema médico que se tenga o cualquier medicamento que se esté tomando
- Preguntarle al paciente acerca de las fluctuaciones del estado de ánimo recientes
- Preguntarle al paciente acerca de los antecedentes familiares
- Solicitar pruebas de laboratorio para verificar problemas de tiroides o niveles de drogas
- Hablar con los miembros de la familia para conocer sus observaciones acerca del comportamiento del paciente.¹

1.4 Tratamiento

- Manejo psiquiátrico general

Debe partir de la valoración de la enfermedad como así también de las características del paciente, considerándose especialmente las necesidades y posibilidades económicas del mismo y el grado de negación de enfermedad que pudiera presentar.

Se debe informar al paciente que el tratamiento tiende a reducir la morbi-mortalidad de la enfermedad reduciendo la intensidad sintomática de los episodios, acortando la duración de los mismos,

prolongando el intervalo libre de síntomas y mejorando el funcionamiento psicosocial. Debe hacerse hincapié en la característica recurrente del trastorno para evitar desilusiones ante la aparición de nuevos episodios.

El manejo psiquiátrico, deberá apoyarse en dos dimensiones: el manejo clínico (que incluye la administración del régimen de psicofármacos) y psicoterapia de apoyo.

Los objetivos generales serán, el tratamiento de las exacerbaciones agudas, la prevención de las recurrencias, la mejoría del funcionamiento ínter episódico y el apoyo del paciente y la familia, promover patrones regulares de actividad y de sueño, y ayudar al paciente y su familia a identificar síntomas precoces de descompensación como, por ejemplo, cambios en el sueño.



Figura 6. Psicoterapia
(www.webcolombia.com)

- Tratamiento psicofarmacológico

El manejo psicofarmacológico es condición fundamental en el tratamiento del trastorno bipolar. Los fármacos han demostrado eficacia tanto para el tratamiento del episodio agudo como para la profilaxis de las recurrencias.

Éstos incluyen a los que disminuyen la sintomatología afectiva, a los que previenen el episodio agudo y a los que, sin actuar directamente sobre el humor en forma primaria, son de utilidad como complementos en distintas circunstancias clínicas a lo largo del curso de la enfermedad.

- Estabilizantes del ánimo:

Litio

- Anticonvulsivantes:

Ácido valproico

Carbamazepina

Benzodiazepinas de alta potencia

Bloqueantes de los canales de calcio tipo L

Lamotrigina

Gabapentin

Antipsicóticos típicos. Neurolépticos

Depresión psicótica bipolar severa: electrochoque o combinación de estabilizantes, antipsicóticos y antidepresivos.

Antidepresivos solamente: nunca en los bipolares I. En general no se recomienda para los bipolares II.

Criterios de internación:

- manía severa o psicótica.
- conductas de prodigalidad.
- manía con riesgo de suicidio (disfóricos) o de homicidio.
- depresión psicótica o severa.
- depresión con riesgo de suicidio u homicidio altruista.

- falta de adherencia al tratamiento con potencial peligrosidad para sí o terceros o patrimonial.
- falta de estabilidad familiar.⁵

El litio es el medicamento de elección en este trastorno pero tiene efectos adversos, la carbamazepina no tiene tantos efectos adversos pero no tiene los mismos efectos que el litio a largo plazo.⁹

CAPÍTULO II

GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides son las glándulas endocrinas más pequeñas. Por lo general son cuatro, dos de las cuales están enclavadas en cada uno de los lóbulos de la tiroides son masas circulares de 5x3 mm, de 30 grs. de peso. La hormona paratiroidea circula en la sangre en una concentración promedio de entre 10 y 70 pg/ml, tiene una vida media de 20 minutos y es fraccionada en el hígado por las células de Küpfer en dos polipéptidos, sin acción biológica.^{7,8}

Fueron descubiertas en 1898 posteriormente se dieron cuenta de que las paratiroides participan en la regulación del calcio.

Estas secretan la parathormona (HPT) en las células primordiales de las glándulas paratiroides. Se sintetiza y secreta con rapidez y es poca la que se almacena en las glándulas parece no estar unida a proteínas plasmáticas en la circulación.

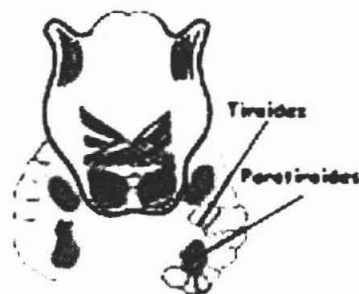


Figura 7. Glándulas paratiroides
(www.arrakis.es)

2.1 Acciones de la parathormona

Su función primaria es mantener la concentración de calcio del plasma a un valor elevado y dentro de los límites. Esto se logra mediante la movilización de calcio para incrementar la concentración de calcio en el plasma y la excreción de fosfato para disminuir la concentración de sulfato del plasma, lo cual favorece la solución de calcio. También participa en la remodelación del hueso.

- En el Hueso

Su acción principal es incrementar la tasa de remoción del hueso, vuelve soluble al calcio y permite su paso del hueso a la circulación, estimulando a los osteoblastos para producir citoquinas que a su vez estimulan a los osteoclastos, para que estos desmineralicen la matriz ósea.

- En el Riñón

A nivel renal, la Hormona Paratiroidea aumenta la resorción del calcio filtrado por el glomérulo, y, estimula la hidroxilación para la formación de 1,25- dihidrocalciferol, metabolito que aumenta la absorción de calcio a nivel del intestino.

- En el Aparato digestivo

Incrementa la tasa de resorción de calcio del intestino delgado.¹²

2.2 Vitamina D

Colecalciferol

La luz solar y la luz ultravioleta hacen que se forme vitamina D en la piel por la conversión de 7-deshidrocolesterol en coleciferol,

también hay vitamina D en alimentos oleosos y se absorbe en el intestino después que se ha cambiado a otro compuesto, si hay bilis en la luz intestinal.

El colecalciferol se transforma en el hígado en 25-hidroxicolecalciferol y se continúa en el riñón para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol considerada la forma activa de la vitamina D ya que es 13 veces más potente que el colecalciferol.

Esta es necesaria para la absorción del calcio en el intestino. En el hueso es necesaria para la movilización de calcio y HPO_4 y actúa con la parathormona para incrementar la resorción del hueso. En general, la vitamina D y la parathormona actúan en forma sinérgica.¹¹

2.3 Calcitonina

La calcitonina es una hormona producida en la glándula tiroides, por un grupo de células llamadas células C, ubicadas entre la membrana basal y las células foliculares de los folículos tiroideos. Su secreción está regulada principalmente por la concentración de calcio de la sangre: una alta concentración de calcio estimula la producción de calcitonina, la cual a nivel óseo inhibe la resorción ósea y a nivel renal inhibe la reabsorción de calcio, produciendo un efecto hipocalcemiante. Otros estimulantes de la calcitonina son los agonistas β adrenérgicos, la dopamina y la gastrina.

La calcitonina puede ser más importante en el desarrollo del esqueleto que en la estabilización de la concentración de calcio del plasma.¹²

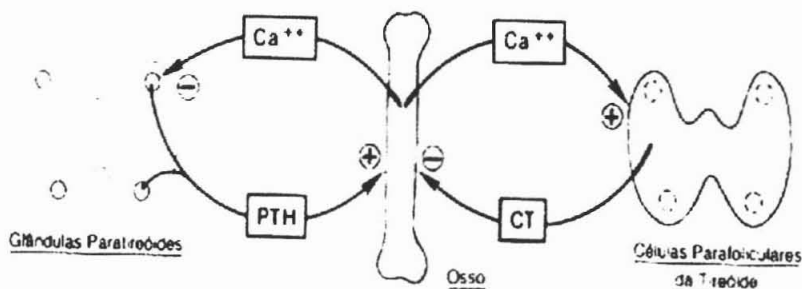


Figura 8. Acción de la calcitonina (www.amazonpitkennel.tripod.com)

2.4 Calcio

El adulto normal contiene cerca de 1300 grs. de calcio en el hombre y 1000 grs. En la mujer; representando el 2% del peso corporal, estando el 99% de éste contenido en el esqueleto. El nivel de calcio plasmático normalmente va entre 8.4 y 10.5 mg/dl, de esto el 45% está en forma libre (calcio iónico) y el 55% restante en forma unida a proteínas

El papel del calcio en el organismo es muy amplio; está implicado en funciones como la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular, la contracción muscular, la coagulación sanguínea, ayuda a mantener la permeabilidad de la membrana celular, tiene influencia en la capacidad de secreción de glándulas endocrinas y exocrinas y por supuesto la mineralización ósea y dental.

El transporte de activo de calcio y fosfato desde el intestino está determinado por un metabolito de la vitamina D, el 1,25 dihidroxicolecalciferol que estimula la transcripción de ADN, generándose ARNm que codifica para la síntesis de una familia de

proteínas troponina *C* fijadoras de calcio. Estas acciones ocurren en el epitelio intestinal.

El calcio inhibe a la parathormona, la cual deja de estimular la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Los niveles altos de fosfato inhiben la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol y a su vez el mismo 1,25-dihidroxicolecalciferol en un proceso de retroinformación, promueve la transformación de 25OH D3 en un metabolito menos activo, el 24,25 (OH) 2D3.¹¹

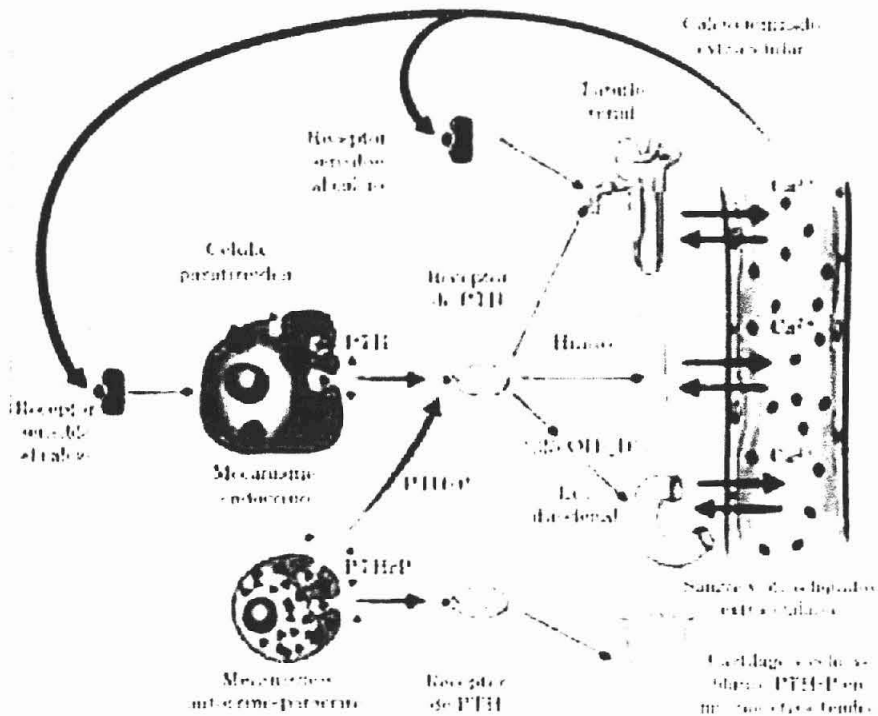


Figura 9. Metabolismo del calcio³⁷

CAPÍTULO III

HIPERCALCEMIA

Es el exceso de calcio en la sangre.

La prevalencia, que se ha notificado de la hipercalcemia, en la población va de 0.1 a 1%. Es más probable que esta enfermedad se presente en mujeres mayores de 50 años, generalmente debido al hiperparatiroidismo primario.¹²

3.1 Etiología

1. Relacionada con la glándula paratiroides:

a) Hiperparatiroidismo primario.

El aumento de la parathormona puede causar hipercalcemia e hipofosfatemia, que puede traducirse clínicamente en fenómenos como nefrolitiasis recidivante o úlcera péptica, pero en la mayoría de los casos es asintomática y se descubre sólo como un hallazgo de laboratorio. Esta es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ambulatorios jóvenes. Dentro de las causas, se pueden mencionar:

⊗ Adenoma solitario. En este caso, una glándula paratiroidea presenta un nódulo hiperfuncionante. En un 80% de los casos es sólo una paratiroides hipertrófica, debido frecuentemente a un adenoma benigno, y muy raras veces a una neoplasia maligna primaria. En un 15%

de los casos todas las glándulas se hipertrofian. En el 5% restante, puede ser extraparatiroideo, y pueden ubicarse en el timo, la tiroides, el pericardio o en la cara posterior del esófago. Por otro lado, el carcinoma paratiroideo no suele ser muy agresivo, y presenta un buen pronóstico si no hay ruptura de la cápsula durante la extirpación.

⊗ Neoplasia endocrina múltiple. La hiperfunción paratiroidea puede estar inserta dentro de este conjunto de alteraciones metabólicas: el trastorno Neoplasia Endocrina Múltiple se presenta en varios tipos, el tipo 1 incluye hiperparatiroidismo asociado a tumores hipofisarios, de las células de los islotes pancreáticos y úlcera péptica. La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 se hereda en forma autosómica dominante, y comprende hiperparatiroidismo, feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides. Los síntomas de cada una de estas alteraciones pueden aparecer en distintos momentos, con grandes intervalos de tiempo.

b) Tratamiento con litio.

El litio, usado en psiquiatría para el manejo de trastornos bipolares.

c) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Esta enfermedad se transmite en forma autosómica dominante. La diferencia con el hiperparatiroidismo primario es difícil de establecer clínicamente, pero al laboratorio la diferencia está en la calciuria: mientras que en los pacientes con hiperparatiroidismo primario la reabsorción renal de calcio es menor al 99%, en los pacientes con hipercalcemia e hipocalciúrica familiar tienen una reabsorción de calcio mayor al 99%.

2. Relacionada con enfermedades malignas.

La hipercalcemia es la alteración metabólica más frecuente en los pacientes con procesos neoplásicos, presentándose en un 10 a 20% de todas las personas con neoplasias. Es más frecuente en ciertos tipos de procesos, como en el mieloma múltiple y en el cáncer de pulmón. En pacientes ancianos y en hospitalizados encamados por periodos prolongados, ésta es la causa más frecuente de hipercalcemia.

3.- Relacionadas con la vitamina D

a) Intoxicación por vitamina D.

Para que se produzca intoxicación por vitamina D, debe existir una ingesta crónica de grandes cantidades de vitamina D, 50 a 100 veces superior a los requerimientos diarios (más de 50.000 a 100.000 U diario). Por un aumento del sustrato, aumentaría la actividad de la 1-hidroxilasa, consecuentemente el 1,25-dihidroxicolecalciferol, y con esto la reabsorción de calcio en el intestino y la resorción ósea. El manejo se debe hacer suspendiendo la administración de vitamina D, restringiendo el calcio dietario y en los casos más severos se administra hidrocortisona en dosis de 3 a 4 mg/kg/día por vía oral o IV que produce una disminución en la concentración sérica de calcio en 24-48 horas, La absorción intestinal de calcio se disminuye con ayuda de corticosteroides

b) Aumento de 1,25(OH)₂ D: en la sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas

En la sarcoidosis, la tuberculosis y otras enfermedades granulomatosas, existe un aumento de la 1,25 (OH)₂ D₃, dada por su producción en los macrófagos de los granulomas. A diferencia del control de la 1-hidroxilasa renal, en los macrófagos de los granulomas

no existe sensibilidad a los niveles de PTH y 1,25 (OH) 2D3, existiendo una producción descontrolada de este metabolito.

c) Hipercalcemia idiopática de la primera infancia.

Esta es una alteración congénita rara, llamada también Síndrome De Williams, en la que se conjugan además estenosis de la aorta y retraso mental. En esta enfermedad, existe una hipersensibilidad al aporte de vitamina D. Su manejo debe hacerse con restricción de la vitamina D, del calcio dietario y con glucocorticoides.

4.- Asociadas a un aumento del recambio óseo

a) Hipertiroidismo.

La hipercalcemia en pacientes hipertiroideos se da hasta en un 20% de ellos. Probablemente, la causa sea una tasa catabólica ósea más alta que la anabólica, lo que da un aumento leve de la calcemia. Su manejo se hace corrigiendo el hipertiroidismo.

b) Inmovilización.

Se da más que en el adulto, en adolescentes y niños con un reposo prolongado (para o tetraplejia). El aumento de calcio es moderado, y se corrige con la reanudación de la marcha.

c) Tiacidas

El efecto hipercalcemiante es complejo, aunque en principio las tiacidas alterarían la excreción renal del calcio, el recambio óseo y la elevación de la parathormona. En pacientes voluntarios sanos, la administración de tiacidas produce un discreto aumento de la calcemia hacia los límites normales superiores.

d) Intoxicación por vitamina A.

Esta es una causa rara de hipercalcemia, y ocurre después de la administración de dosis de 50.000 a 100.000 U/día. Los pacientes muestran las manifestaciones típicas de hipercalcemia: fatiga, anorexia, dolores musculares y óseos, con niveles de calcio entre 12 y 14 mg/dl. Al igual que en la intoxicación por vitamina D.

5.- Asociada a insuficiencia renal

a) Hiperparatiroidismo secundario grave.

La insuficiencia renal produce una resistencia periférica a la acción de la parathormona, esto lleva a una hipocalcemia que a su vez eleva los niveles de parathormona, lo que causa finalmente la hipercalcemia.

b) Intoxicación por aluminio

c) Síndrome de leche y alcalinos

3.2 Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia

Existe una baja correlación entre la magnitud de los síntomas y los niveles de calcio sérico. El diagnóstico rápido de hipercalcemia suele ser difícil, puesto que los síntomas son inespecíficos y pueden ser atribuidos a otras condiciones (pacientes con cáncer terminal o insuficiencia renal crónica).

Además, pocos pacientes presentan todos los síntomas de hipercalcemia. Los pacientes suelen presentar síntomas con niveles sanguíneos superiores a los 14 mg/dl de calcemia, aunque otros presentan signos severos con leves elevaciones y otros pueden tolerar hasta 13 mg/dl de calcio sérico sin presentar síntomas

FRECUENCIA DE SÍNTOMAS DE LA HIPERCALCEMIA

SINTOMAS	PORCENTAJE
Astenia, adinamia	65 % - 50 %
Dolor muscular y/u óseo	51 % - 35 %
Anorexia	47 % - 59 %
Síntomas neurológicos	41 % - 80 %
Poliuria y/o polidipsia	34 % - 35 %
Náusea y/o vómito	22 % - 30 %
Constipación	21 % - 25 %

1.- Síntomas neurológicos.

El aumento del calcio circulante causa una disminución de la excitabilidad neuromuscular, que se relaciona directamente con los niveles de calcio sérico y las manifestaciones clínicas (hipotonicidad y debilidad muscular). Puede verse afectada incluso la musculatura respiratoria, causando una disminución de la capacidad vital funcional. A nivel del sistema nervioso central, la hipercalcemia puede causar alteraciones de conciencia tanto cualitativas (cambio de personalidad, disfunciones cognitivas, desorientación, conductas psicóticas y alucinaciones) como cuantitativas (estupor, obnubilación y coma). La hipercalcemia también da alteraciones electroencefalográficas como las trifásicas simétricas y simultáneas.

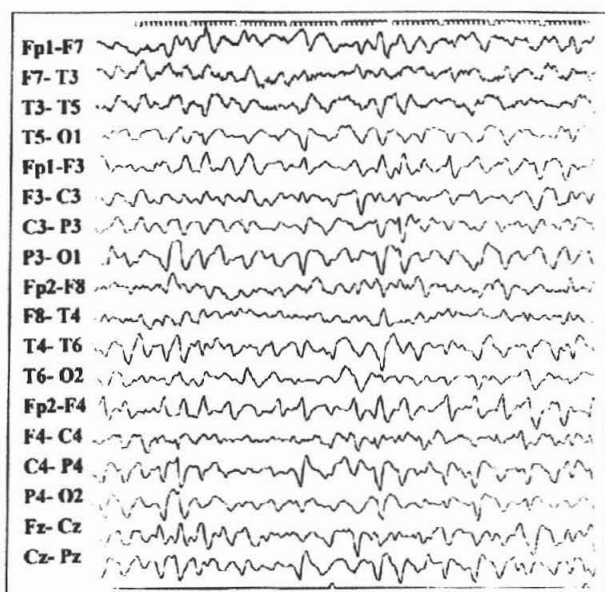


Figura 10. Cambios electroencefalográficos en hipercalcemia.³⁸

2.- Síntomas cardiovasculares.

La hipercalcemia se asocia con el aumento de contractibilidad miocárdica. Los cambios electrocardiográficos se caracterizan por disminución de la velocidad de conducción, incluida la prolongación de los intervalos PR, ensanchamiento del complejo QRS, acortamiento del intervalo QT y del ST, y la parte inicial de la onda T puede bajar abruptamente y culminar de manera temprana se ve en la intoxicación por digitálicos. Cuando el calcio sérico sobrepasa los 16 mg/dl la onda T se hace más ancha, secundariamente aumentando el intervalo QT. También se pueden presentar arritmias y bloqueos de rama, así como bloqueos AV completos o incompletos y progresar incluso a paro cardíaco.

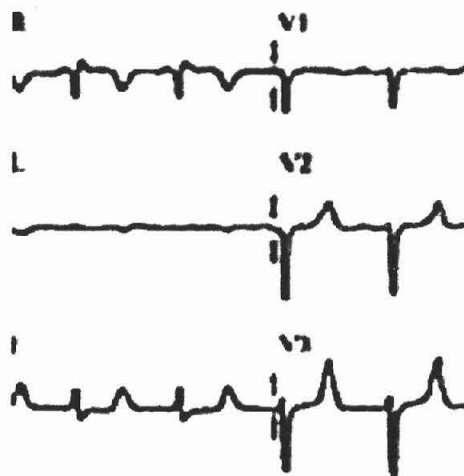


Figura 11. Cambios electrocardiográficos en hipercalcemia.³⁹

3.- Síntomas gastrointestinales.

Los síntomas gastrointestinales están probablemente relacionados con la depresión del sistema nervioso autónomo, que provoca hipomotilidad intestinal e hipersecreción ácida gástrica. Los vómitos, la náusea y la anorexia, se explican por un aumento del volumen gástrico residual. La constipación, agrava la deshidratación que acompaña a la hipercalcemia. Todos estos factores contribuyen al dolor abdominal, que a veces es tan intenso que puede simular un síndrome de abdomen agudo.

4.- Síntomas renales.

La hipercalcemia causa un defecto tubular reversible, que causa una incapacidad en concentrar la orina, lo que se manifiesta como poliuria, que contribuye a la deshidratación. Este defecto en la reabsorción tubular de sodio, agua y potasio determina una depleción de agua y sodio, que causa deshidratación intracelular e hipotensión, e incluso

puede llegar a comprometer la misma perfusión renal causando una insuficiencia renal aguda. Por otra parte, la nefrolitiasis no está muy relacionada con la hipercalcemia de origen maligno; sí lo está con las causadas por hiperparatiroidismo porque éstas cursan con hipercalciuria.

5.- Síntomas óseos.

La hipercalcemia de origen metastásico, puede dar reblandecimiento óseo, con fracturas patológicas, deformidad esquelética y dolor.

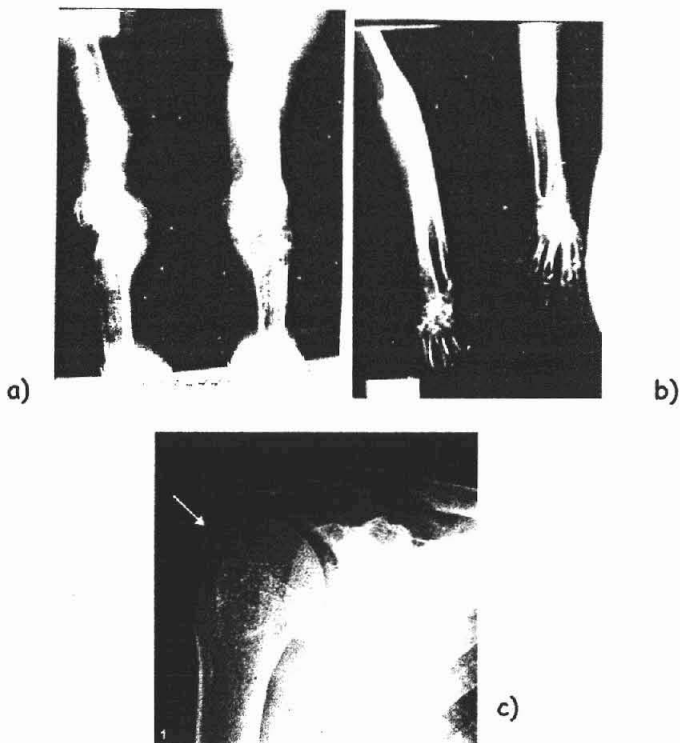


Figura 12. a) Descalcificación de los huesos largos, b) osteólisis de las falanges, c) osteólisis del extremo distal de la clavícula.⁴⁰

3.3 Diagnóstico de la hipercalcemia

1.- Historia clínica.

Ésta debe ser completa

- Velocidad de aparición de los síntomas (la hipercalcemia de origen maligno tiene una aparición más rápida que la del hiperparatiroidismo)
- Ingesta de medicamentos: tamoxifeno, esteroides sexuales, digoxina, tiacidas, litio, vitaminas A o D
- Antecedentes de cáncer actual o antiguo (por el primario, las metástasis o ambos)
- Antecedentes de alimentación parenteral o aporte exógeno de calcio.
- Factores predisponentes: insuficiencia renal crónica, inmovilización prolongada

2.- Exámen físico

- Musculares: evaluar fuerza y tono muscular, disminución de los reflejos en tendones
- Neurológicos: compromiso de conciencia, confusión, fatiga, apatía
- Cardiovasculares: hipertensión, cambios electrocardiográficos
- Gastrointestinales: náuseas, dolor abdominal, constipación, disminución de los ruidos hidroaéreos, distensión abdominal

3.- Laboratorio

Los valores normales de calcemia van entre 9 y 10,5 mg/dl. Estos valores son los del calcio total.

Otra variable que afecta la interpretación de los valores de calcemia es el pH sanguíneo, ya que la disminución de pH disminuye la fracción de calcio unido a las proteínas el pH alcalino aumenta dicha unión

produciendo disminución de la fracción ionizada mientras que el calcio sérico permanece estable.¹³

En el estudio de una hipercalcemia, deben considerarse dentro de lo posible estudios como:

- Mediciones de creatinina y nitrógeno ureico para estimar la función renal
- Mediciones de la parathormona
- Concentraciones de 1,25(OH₂)D₃ en el plasma
- Concentración de otros electrolitos (fosfato, magnesio, potasio, sodio)

3.4 Tratamiento de la hipercalcemia

1.-Prevención de la hipercalcemia

En los pacientes con riesgo de hipercalcemia (con cánceres terminales o metástasis óseas), se debe enseñar a reconocer síntomas precoces como astenia, adinamia y náuseas. Conductas protectoras serían una buena ingesta de agua (3 - 4 lts/día), de sal y evitar la ingesta de alimentos ricos en calcio y de suplementos alimenticios que contengan calcio y vitaminas A o D.

2.- Manejo de hipercalcemia.

El primer objetivo es corregir la deshidratación y aumentar la excreción renal de calcio, seguido por agentes que disminuyen la resorción ósea (calcitonina, bifosfonatos, nitrato de galio y plicamicina). El tratamiento definitivo es la corrección de la causa de base.

a) Hipercalcemia leve (calcemia hasta 12 mg/dl). El enfrentamiento inicial comprende la rehidratación del paciente, con suero fisiológico, hasta lograr una calcemia inferior a 11,5 mg/dl. El manejo debe hacerse incluso en pacientes asintomáticos, pues no se puede asegurar que ese paciente no va a incrementar sus calcemias posteriormente.

b) Hipercalcemia moderada (calcemia entre 12 y 14 mg/dl). En estos pacientes se debe hacer un manejo más intensivo, considerando la restitución del volumen intracelular y extracelular, y lograr una diuresis salina. La rehidratación adecuada puede requerir infusión de entre 3 y 6 lts. de NaCl al 0,9% en las primeras 24 hrs. para lograr esta diuresis se necesita además del uso de diuréticos de asa, como la furosemida en dosis de entre 20 a 40 mg cada 12 hrs. Este manejo debe ser vigilado por el riesgo de edema pulmonar agudo, descompensación cardíaca y alteraciones hidroelectrolíticas (hipernatremia, hipokalemia, hipomagnesemia)

c) Hipercalcemia severa (más de 14 mg/dl). Se debe manejar con las medidas ya descritas (hidratación y diuresis salina) en combinación con corticoides. El efecto de los corticoides se ejerce a nivel renal e intestinal inhibiendo la reabsorción de calcio, por lo que el efecto es lento, entre 1 a dos semanas después del inicio de la administración. La dosis es de 100 a 300 mg de hidrocortisona.

3.- Inhibidores de la resorción ósea

Estos fármacos logran una disminución de la actividad osteoclástica

a) Bifosfonatos. Son la alternativa farmacológica más efectiva para el control de la hipercalcemia. Su mecanismo de acción es la unión a los cristales de hidroxiapatita del hueso mineralizado, impidiendo la

resorción ósea. Ejemplos de estos fármacos son el etidronato, pamidronato y alendronato.

b) Calcitonina. Es un péptido secretado por la tiroides con un efecto antagónico al de la HPT, disminuyendo la resorción ósea y la reabsorción de calcio a nivel renal. La calcitonina usada en clínica es la obtenida de salmón, que tiene una mayor potencia que la humana. Se usa en dosis crecientes de 4 UI/kg/día fraccionadas cada 12hrs. hasta llegar a dosis de 8 UI/kg/día cada 6 hrs. En general la calcitonina es bien tolerada, las reacciones adversas pueden ser náuseas y dolor abdominal.

c) Plicamicina (también llamada mitramicina). Es un antibiótico citotóxico, que disminuye la síntesis de RNA en los osteoclastos. Una sola dosis de hasta 25 μ g/kg por vía IV normaliza la calcemia en un 75% de los pacientes en un lapso de 48 hrs.

d) Nitrato de galio. El mecanismo de acción de este antineoplásico es intervenir en la bomba Na - K ATPasa de los osteoclastos.

4.- Otras medidas hipocalcemiantes

a) Fosfatos. El uso de fosfatos orales, en una dosis de 1 a 1,5 grs. de fósforo elemental al día, es una muy buena alternativa de tratamiento crónico de la hipercalcemia.

b) Diálisis. Es una opción en hipercalcemias complicadas con compromiso renal. Tanto la hemo como la peritoneodiálisis, son capaces de retirar grandes cantidades de calcio del plasma (de 200 a 2.000 mg).

c) Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos pueden ser útiles en el manejo de

hipercalcemias inducidas por cáncer, dado que la prostaglandina E media la resorción ósea.^{11,14}

CAPÍTULO IV

CARBONATO DE LITIO

4.1 Estructura Química

El litio pertenece al grupo de metales alcalinos; es el más liviano de ellos. Comparte el grupo I en la tabla de Mendeleiev con el sodio y el potasio. Es abundante en algunas aguas minerales de manantiales alcalinos. Su estructura electrónica y la alta densidad de carga positiva en su núcleo hacen que sea una sustancia extremadamente activa. Como metal, no se halla libre en la naturaleza, sino como compuesto de sales. Es activo en forma de ion Li^+ , por lo que todas las sales tienen la misma acción farmacológica. Se desconoce su función en el organismo, pero se lo halla en concentración de 10 a 40 microgramos/litro.

Historia

Se atribuye el descubrimiento del litio al químico Johann August Afwerdson en Suecia, en 1817. Durante todo el siglo XIX fue utilizado para el tratamiento de la enfermedad artrítica. A partir de 1900 se lo utilizó en la profilaxis de la depresión y como antiepiléptico o hipnótico. El antecedente más nefasto de la historia del litio se remonta a los años 1940, cuando se lo indicaba como sustituto de la sal común en pacientes cardíopatas, con innumerables casos de intoxicaciones y muertes, por lo que su venta fue prohibida en Estados Unidos. Cade en 1940, en Australia, descubre el efecto antimaniaco del litio, al tratar de solubilizar los uratos urinarios de animales de

laboratorio, a los cuales se les había administrado orina de enfermos que padecían diferentes trastornos mentales.

Pudo comprobarse que después de ingerir litio, los animales entraban en un letargo muy especial, sin cambios notorios en el comportamiento.

Desde entonces, el interés por el litio ha aumentado de manera explosiva a partir de la década del 60. En Estados Unidos, su uso fue permitido por la FDA solo a partir de 1970 para el tratamiento de la manía aguda y, desde 1974, como profiláctico del Trastorno Bipolar.

4.2 Indicaciones del carbonato de litio

Tiempo para el comienzo del efecto terapéutico: 2 - 3 semanas.

En individuos normales: no hay efecto en los estados de ánimo, ya que no es un sedante, no es depresor ni euforizante.¹⁷

No se utiliza como único medicamento al inicio del tratamiento.

Habitualmente se le combina con neurolépticos o con benzodiazepinas.

La corriente terapéutica actual consiste en el retiro gradual de los neurolépticos o benzodiazepinas luego de la estabilización de la sintomatología aguda.

Se recomienda un plazo de 3 semanas para juzgar si existe o no, respuesta al litio. En los casos de respuesta parcial se recomienda agregar ácido valproico.

Se indica principalmente para:

1. Episodio Maníaco (efecto antimaníaco)

El litio posee un efecto antimaniaco muy efectivo y específico, con el único inconveniente de presentar un periodo de latencia de 7 a 14 días desde el comienzo de su acción. Por lo tanto, ante un episodio maniaco severo es conveniente combinarlo con antipsicóticos.

2. Trastorno Bipolar mixto, maniaco o depresivo (efecto anticíclico)

Actualmente se distinguen los siguientes tipos de trastorno bipolar:

- a) Tipo I. Episodio depresivo mayor asociado a manía.
- b) Tipo II. Episodio depresivo mayor asociado a hipomanía.
- c) Ciclotimia (síntomas depresivos e hipomaniacos frecuentes).
- d) Trastorno maniaco debido a condiciones médicas generales o inducido por sustancias.

Un episodio depresivo, en un paciente con antecedentes de manía o hipomanía, indica el tratamiento con litio solo o asociado a antidepresivos.

Un 20 a 30 % de los pacientes no responden al litio, sea como consecuencia de la aparición de efectos secundarios o bien por pertenecer al grupo de los cicladores rápidos. Se llaman así a aquellos pacientes que presentan un mínimo de 4 episodios al año de enfermedad.

3. Profilaxis de la Depresión Mayor

La eficacia del litio en la prevención de los episodios depresivos mayores oscila entre 60 y 80 %. El término profilaxis implica tanto la reducción de la frecuencia a lo largo del tiempo como de la gravedad de la sintomatología durante la crisis.

4. Depresión resistente

5. Trastorno esquizo-afectivo
6. Trastornos fronterizos (borderlines)
7. Agresividad e impulsividad
8. Alcoholismo
9. Síndrome de tensión premenstrual
10. Granulocitopenias

4.3 Mecanismos de acción

Entra a la célula por los canales de Na^+ cuando se produce la despolarización. Se acumula en las células porque la Na^+/K^+ ATPasa lo saca con baja velocidad.

El aumento intracelular de Li^+ provoca:

- Pérdida parcial de K^+ , provocando ligera despolarización de la membrana.
- Se reduce la producción de AMPc - disminuye la respuesta tubular renal a la hormona antidiurética y la de tiroides a la TSH.¹⁴

Hoy se acepta que este medicamento tiene una multiplicidad de sitios de acción a través de los cuales produce modificaciones en la transducción.⁵

Los mecanismos de acción del litio pueden agruparse de la siguiente manera:

A. Efecto sobre el ritmo circadiano

Los distintos ritmos circadianos (ciclo sueño- vigilia, temperatura corporal, secreción de cortisol, etc.) se encuentran alterados en los trastornos afectivos.

El litio lentifica el ciclo sueño-vigilia en sujetos sanos, por lo que se cree que la acción sobre estos ritmos podría ser, en parte, responsable de su eficacia clínica.

B. Efecto sobre la neurotransmisión

SISTEMA COLINÉRGICO: Existe un incremento en la concentración, en la síntesis y en el ciclo de recambio de la acetilcolina en el cerebro.

SISTEMA CATECOLAMINÉRGICO: Disminuye la concentración, almacenamiento y liberación de dopamina y noradrenalina en el SNC.

SISTEMA SEROTONINÉRGICO: Inicialmente se produce un incremento de la captación del triptófano en las sinapsis. Luego, aumenta la síntesis de serotonina. Algunos autores sugieren que existe una relación entre el efecto antiagresivo del litio y los niveles incrementados de serotonina, evidenciada por un aumento de los niveles de 5-HIAA (Ácido 5-hidroxi-indolacético).

C. Efectos Neuroendócrinos

El litio disminuye los niveles de testosterona. Este efecto se ha relacionado con su acción antiagresiva. Actúa, además, al nivel de las hormonas tiroideas, disminuyendo los niveles séricos, y de la glándula pineal, produciendo una hiperplasia parenquimatosa con aumento de los niveles de melatonina.

D. Efectos Post-sinápticos

El litio inhibe a la adenilciclase noradrenalina sensible. Ello disminuye la síntesis de AMP cíclico (segundo mensajero), alterando así la cadena de neurotransmisión.

4.4 Farmacocinética.

La única vía de utilización del litio es la oral como carbonato de litio. Su absorción se realiza de forma completa en la mucosa digestiva como iones libres, completándose al cabo de 8 horas. Su biodisponibilidad es del 100%. El pico de concentración plasmática se alcanza entre 1 a 4 horas, atribuyéndosele la aparición de ciertos efectos secundarios (náuseas, irritación gastrointestinal, tenesmo rectal, temblor).⁹

La dosificación debe ajustarse con relación a los niveles séricos del mismo (litemias) que pueden ser expresados en milimoles por litro o miliequivalentes por litro puesto que el litio es un ion monovalente.³

El litio se difunde en forma relativamente lenta a través de las membranas celulares. No se une a las proteínas plasmáticas. El pasaje de la barrera hematoencefálica es lento y por difusión pasiva. En el Líquido Céfalo-Raquideo, el litio tiene una concentración 40-50 % menor que la plasmática. La vida media en el adulto es de 24 horas, y de 36 en el anciano, aproximadamente. El equilibrio en la distribución se alcanza entre 5 y 7 días, luego de instaurado el tratamiento en forma continuada.

La eliminación se realiza en dos fases: una inicial, cuya duración es de 6 y 12 horas (30-60%) y una lenta de 10-14 días.¹⁵

Se postula que el litio compite con el sodio para ingresar a las células a través de canales de sodio dependientes de voltajes solamente en neuronas activas, por lo que se producen grandes concentraciones de litio intracelular. La actividad de la bomba sodio-potasio-ATPasa

parece estar disminuida en pacientes con trastorno bipolar conduciendo a una retención de sodio y calcio intraneuronal. Con la administración del litio se produce un incremento en la actividad de la bomba.

En cuanto a los neurotransmisores, los efectos antidepresivos del litio están en relación con el incremento de la serotonina a las 2 o 3 semanas en el Sistema Nervioso Central. El litio disminuye y modula, los efectos de la estimulación de receptores beta-adrenérgicos, aumenta el recambio de dopamina, pero disminuye la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, estas acciones no son efectuadas directamente sobre los receptores sino a través de mecanismos intracelulares.

Este catión actúa sobre mecanismos de transducción intraneuronal que participan en la vía del fosfatidil inositol y el AMPc, e involucran niveles de proteína G acopladas a la adenilciclase o a la fosfolipasa C.

El litio ejerce un efecto opuesto en la proteína G_i (inhibitoria ligada a la vía del AMPc), incrementándola. En síntesis, el litio administrado, disminuye la actividad de la vía del AMPc por disminución de la actividad de la proteína G estimuladora y por aumento en la concentración de la proteína G inhibitoria, esto se relaciona con los efectos del litio sobre las hormonas que actúan por la vía de la adenilciclase.

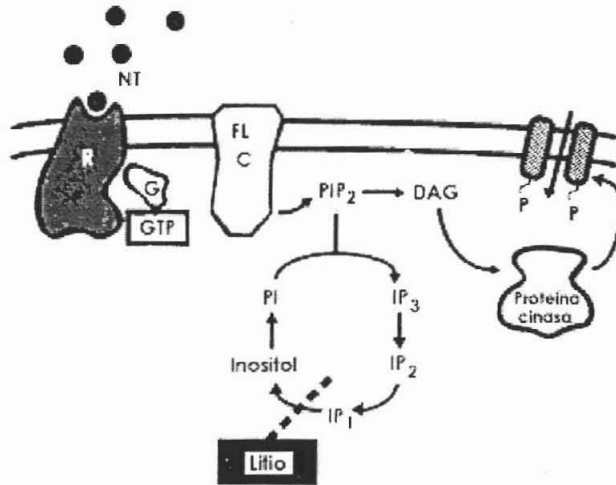


Figura 13. Sitio de acción del litio

La exposición aguda al litio facilita las respuestas mediadas por la proteína quinasa C como lo es la liberación de catecolaminas y serotonina, mientras que la exposición crónica conducirá a una disminución de la transmisión sináptica. La función de varias proteínas G puede ser modificada por el litio a través de la fosforilación inducida por proteína quinasa C. La administración crónica lleva a la disminución de los ARNm de varias proteínas G^{16,17}

Durante mucho tiempo se pensó que los cambios climáticos, la deshidratación y la pérdida de sodio incrementaban los valores séricos de litio. Algunos pacientes que toman regularmente litio y practican deportes incrementan marcadamente la sudoración con disminución de sus litemias. La eliminación de litio en el sudor es mayor que la de sodio. Por lo tanto, en condiciones de intensa sudoración, la concentración sanguínea de litio tiende a declinar.

A diferencia de la mayoría de los psicofármacos, el litio no presenta metabolitos activos. La eliminación es renal en el 95%, el 5% restante se elimina por la saliva, heces y sudoración. Se ha intentado correlacionar los niveles de litio en la saliva con su concentración plasmática, pero los resultados han sido controvertidos ya que en saliva han sido más altos los niveles que los registrados en sangre.¹⁵

En cuanto a la reabsorción en el túbulo contorneado proximal existe competencia entre el litio y el sodio por lo que situaciones como restricción sódica en la dieta o deshidratación de cualquier etiología que produzca déficit de sodio conducirán a una reabsorción competitiva del litio que incrementará los niveles séricos del mismo.³

Cuando se interrumpe un tratamiento, el litio se elimina de forma rápida, los niveles plasmáticos caen en las primeras 12-24 horas, manteniéndose este ritmo de eliminación por 5-6 días.

En síntesis, la farmacocinética del litio es variable, pero es estable en un mismo individuo. Se deben siempre tener en cuenta las modificaciones por cambios hidroeléctricos y las posibles interacciones con los otros fármacos.

Efectos terapéuticos

- Actividad: disminuye, sobre todo la actividad originada por la curiosidad (exploratoria), y menos la actividad ambulatoria (espontánea).
- Conducta social: produce inhibición sobre todo tipo de relaciones y actúa especialmente sobre los actos agresivos mayores.

- Aprendizaje y memoria: limita el funcionamiento de la memoria reciente.
- Sueño: restablece el modelo normal en los pacientes maníacos depresivos con restitución del sueño MOR y prolonga la etapa de despertar.

Interacciones del litio con otros medicamentos:

◦Con diuréticos:

La hiponatremia que provocan las tiazidas aumenta la concentración plasmática del litio. Los diuréticos osmóticos como el manitol, aumentan la excreción del litio.

◦Con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (excepto aspirina):

Aumentan la concentración plasmática del litio por disminución de la excreción renal.

◦Con Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina:

Aumentan la concentración plasmática del litio.

◦Con antidepresivos tricíclicos:

Incrementa la incidencia de temblores.

◦Con betabloqueantes:

Enmascaramiento del temblor de la intoxicación con Li^+ .

◦Con carbamazepina:

Riesgo de neurotoxicidad.

◦Con diazepam:

Hipotermia.

◦Con Inhibidores de la Monoaminoxidasa:

Hipercinesia y discinesia tardía. Neurotoxicidad.¹³

En cuanto al incremento de los valores séricos producidos por drogas deben considerarse además. Espironolactona, Triamterene, Metronidazol y Tetraciclinas. Entre las drogas que disminuyen los niveles séricos se encuentran la Acetazolamida, Teofilina, Aminofilina y Cafeína (con moderado efecto).³

4.5 Efectos adversos y toxicidad

El Litio presenta un bajo índice terapéutico que hace que aún dentro del rango terapéutico el 75% a 80% de los pacientes presenten efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes son sed, poliuria, molestias gastrointestinales (al inicio), temblor y aumento de peso. Los mismos se encuentran relacionados con los niveles séricos, evidenciándose síntomas de intoxicación con un nivel de 1.5 mmol/l, siendo éstos marcados al llegar a 2mmol/l.

Numerosos efectos adversos son dependientes de las dosis, y pueden manejarse con una reducción de la misma o un aumento más gradual. Estos incluyen poliuria, polidipsia, ganancia de peso, problemas cognitivos (embotamiento, deterioro de memoria, pobre concentración, confusión y lentitud mental), temblor, sedación, letargo, trastornos en la coordinación, distrés gastrointestinal (náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea), pérdida de peso, acné y edema.³

El litio induce una leucocitosis selectiva que involucra eosinófilos, neutrófilos o monocitos y puede aumentar la formación de plaquetas, aumentando la proliferación de células en la sangre. Incluso el litio ha

sido empleado en la anemia aplásica, en leucemias linfoblásticas y en la trombocitopenia.¹⁷

El Litio puede causar cambios en el Electro Encefalograma asociados con la repolarización, agravamiento de arritmias o nuevas arritmias.

El efecto adverso renal más frecuente es el deterioro de la capacidad de concentración de la orina debida a una disminución de la respuesta a la hormona antidiurética (HAD). Esto se manifiesta en poliuria, nicturia y polidipsia, a tal punto que la terapéutica con Litio es la causa más frecuente de Diabetes Nefrogénica. El litio involucra niveles de proteína G acoplados a la adenilciclase y la vasopresina actúa por la vía de la adenilciclase.¹⁶

En cuanto a los síntomas neurológicos ya se ha mencionado al temblor. Existen informes de casos de pseudotumor, y en los casos de intoxicación, se destacan la ataxia, las alucinaciones, las convulsiones, el coma y la muerte.

El hipotiroidismo se presenta en el 5% al 35% de los pacientes tratados con Litio, es más frecuente en mujeres, aparece luego de 6 a 18 meses de tratamiento. En su mecanismo de producción interviene el Litio a nivel de la síntesis y liberación de la hormona, la disminución de la respuesta de la adenil- ciclase a la estimulación por la HST (con menor producción de AMPc) y la inhibición de la conversión de T4 a T3 (forma activa) tanto a nivel neuronal como periférico. El riesgo de progresión hacia un hipotiroidismo inducido por Litio es mayor en aquellos que presentan, previo al tratamiento, una disfunción tiroidea leve.

Antes de iniciar el tratamiento tiroideo deberá evaluarse la función cardíaca debido a que el aumento de la función tiroidea puede agravar

las arritmias existentes. Entre los efectos adversos comunes a la administración de hormonas tiroideas se describen: ansiedad, insomnio, taquicardia y transpiración. El clínico deberá tener presente que este tratamiento puede precipitar cuadros maníacos en pacientes bipolares sin cobertura con estabilizantes del ánimo. Además se han descrito casos de inducción de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con dosis supresivas sobre TSH, por lo que se evitará dicha situación salvo que exista ciclación rápida. En estos casos el beneficio de disminuir la frecuencia de ciclación supera los posibles riesgos de acelerar la aparición de menopausia.

Existen informes de normalización de función tiroidea luego de 1 o 2 años de tratamiento con Litio por lo que algunos especulan con intentar un lento retiro del suplemento tiroideo.

Algunos efectos adversos que se consideran idiosincrásicos son: agravamiento o precipitación de la psoriasis, acné pustular severo que responde solamente a la suspensión del Litio.

Litio y embarazo

Las mujeres con Trastorno Bipolar presentan un riesgo elevado de oscilaciones afectivas durante el embarazo; y de manías y depresiones en el post-parto. El uso de los estabilizantes del ánimo durante el primer trimestre del embarazo se asocia con riesgos de malformaciones. El uso de litio en el primer trimestre del embarazo se asocia con un riesgo aumentado de patología tricuspídea (malformación de Ebstein, donde la valvas de la válvula tricúspide son anormalmente largas, las valvas pueden estar soldadas produciendo la estenosis del orificio valvular tricuspídeo) del 0.1%. La incidencia es del 4-12% en

comparación al 2-4% de los grupos de control. Y con la presencia de labio-paladar hendido Además el manejo de la litemia es muy complejo debido a las modificaciones del volumen hídrico general en la mujer embarazada.³

El litio pasa a la leche materna entre un 30 y 100%.

Existen controversias entre suspender el tratamiento con litio o no por su efecto teratogénico, pero hay estudios que nos dicen que son de mayor magnitud los episodios de depresión posparto en las mujeres a las que se les fue retirado el tratamiento de manera drástica que aquellas a las que se les retiró de manera paulatina.¹⁸

Los efectos tóxicos del Litio aumentan al elevarse los niveles sanguíneos, los síntomas tóxicos con litemias de 1.5 meq/l, mientras que niveles por arriba de 2.0 se asocian con toxicidad de riesgo vital.

Los síntomas de intoxicación temprana (litemia superior a 1.5 meq/l) incluyen: temblor, náuseas, diarrea, visión borrosa, vértigo y confusión.

Con niveles superiores a 2.5 meq/l aparecerán complicaciones neurológicas más severas y eventualmente convulsiones, coma, arritmias cardíacas y daño neurológico permanente.

En el paciente alerta se inducirá el vómito o se procederá al lavado gástrico para evitar que continúe la absorción del medicamento. Se instrumentarán medidas de apoyo (ejemplo: mantenimiento del medio interno). En los casos de intoxicación severa se puede indicar hemodiálisis.³

CAPÍTULO V

HIPERCALCEMIA POR LITIO

Se presentan numerosos casos de la asociación entre la terapia del litio, el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia, con una prevalencia por arriba del 15 % comparada con el 1% de la población general.

Los mecanismos moleculares de la acción del litio no están bien establecidos pero se cree que la transducción se realiza en la proteína cinasa C y guanina unido a proteínas.¹⁸

El litio induce hipotiroidismo, hipercalcemia y adenomas paratiroides. Inhibe el sistema AMPc y disminuye la capacidad de la HPT y la calcitonina aumentando el nivel de calcio sérico.²⁰

El litio produce en un 10% de los casos una hipercalcemia. Esto por la capacidad del litio de disminuir la sensibilidad de las paratiroides al alza del calcio plasmático: se requieren mayores concentraciones de calcio para que se frene la producción de PTH. Generalmente es necesario sólo el manejo con hidratación para corregir la calcemia, pero si esto no fuera suficiente, es conveniente cambiar a un fármaco psicotrópico.¹²

Existen 2 principales mecanismos por los que el litio provoca la hipercalcemia:

- 1.- El litio agudiza una patología ya existente en las glándulas paratiroides ya sea una hiperplasia o un adenoma.

2.- El litio estimula la secreción de HPT, disminuye la captación del calcio intracelular, reduce la sensibilidad de las glándulas paratiroides para el calcio circulante y aumenta el nivel de la HPT.²¹

Las lesiones uniglandulares de las paratiroides se asocian a que el litio desencadena un hiperparatiroidismo ya existente.

Las lesiones multiglandulares se asocian a un tiempo prolongado con la terapia del litio.¹⁹

CAPÍTULO VI

REPERCUSIONES ORALES

6.1 Por hipercalcemia

El principal dato en la boca es la aparición de radiotransparencias quísticas bien definidas en la mandíbula, que pueden ser monoloculares o multiloculares, osteoporosis en el maxilar y en la mandíbula, se debe prever al realizar extracciones para evitar fracturas.²⁰

Se ha señalado también la aparición del tumor marrón del hiperparatiroidismo, tumor pardo u osteoclastoma, donde el hueso pobremente mineralizado es remplazado por tejido fibroso.^{3,22,23,25}



Figura 14. Tumor pardo del hiperparatiroidismo.²⁴



Figura 15. Tumor pardo del hiperparatiroidismo ²³

También puede ocurrir pérdida prematura de los dientes, desaparición de la trama trabecular y adelgazamiento cortical. En algunos pacientes se observa pérdida parcial de la lámina dura. Se puede perder el margen del canal del dentario inferior, así como, la línea del antrum en el maxilar.²⁶

Se ha llegado a observar obliteración de la pulpa con calcificaciones completas de la cámara pulpar y los conductos, y en algunos casos radiográficamente se han observado resorciones internas y externas.^{27, 28}

En el caso de las resorciones radicales está indicado el tratamiento de conductos y el uso de hidróxido de calcio.^{29, 30}

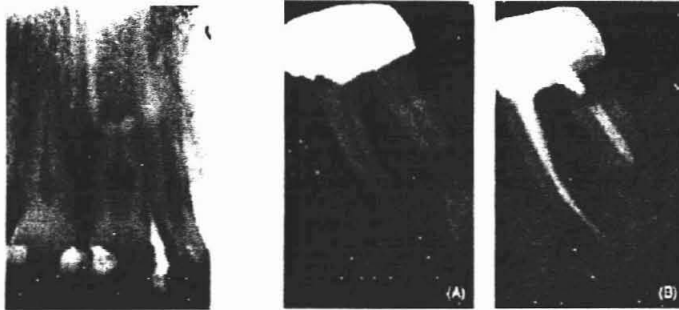


Figura 16. Resorciones radiculares³⁰

Se pueden también observar calcificación de la apófisis estiloides, lengua y labios agrandados y pálidos, alteraciones en el sentido del gusto, los pacientes se quejan de sabor metálico.²⁷

Es común la polidipsia a causa de la xerostomía, se pueden presentar espasmos faciales y parálisis facial pasajera especialmente de la mandíbula y calcificaciones en el conducto de la glándula sublingual.³¹



Figura 17. Sialolitos en la glándula sublingual

Dentro de los efectos teratogénicos en embarazadas se ha observado labio y paladar hendido en el producto.¹⁷



Figura 18. labio-paladar hendido

6.2 Por causa del trastorno psicológico

En este tipo de pacientes podemos encontrar: tics (p.ej. sacar o morderse la lengua), contracturas musculares, bruxismo, síndrome temporomandibular, morsicatio buccarum (mucosa mordisqueada), glosodineas (dolor orolingual idiopático), cacogeusia (mal sabor de boca), neuralgias, intolerancia a prótesis, odontalgia o anestesia idiopática, lengua geográfica (tiene 6 veces mayor grado de presentarse que en pacientes normales) y enfermedades ficticias (lesiones traumáticas provocadas tanto conciente como inconcientemente).²⁷



Figura 19. Bruxismo



Figura 20. Lengua geográfica

La caries radicular, la pérdida de dientes y/o afecciones como la celulitis y destrucción del hueso alveolar son también algunas de las patologías que presentan los pacientes con trastornos psiquiátricos debida a falta de higiene oral.

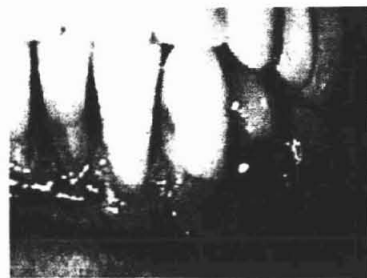


Figura 21. Caries radicular

Durante la fase de manía puede presentar una higiene oral excesiva provocando abrasiones cervicales y laceraciones en la mucosa.^{32, 33}

Los trastornos psiquiátricos tienden a alterar los hábitos de higiene, además de que la toma de medicamentos puede repercutir en la cavidad oral, el exceso de tabaco y cafeína más la hipo-salivación facilitan la aparición de infecciones oportunistas como la candidiasis y estomatitis dando como resultado alteraciones en los tejidos blandos.³³

En un estudio realizado en el hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" las lesiones que se presentaron con mayor frecuencia fueron: lengua geográfica, lengua saburral, queilitis angular y las hiperqueratosis.³⁴

6.3 Problemas relacionados con el tratamiento dental de estos pacientes

- 1.- Puede ser difícil comunicarse con el paciente.
- 2.-El paciente no coopera o suele ser agresivo.
- 3.-Pueden aparecer efectos secundarios importantes en pacientes que están tomando medicamentos neurolépticos, antidepresivos o ansiolíticos. Como lo son el agrandamiento gingival que dificulta una buena higiene, xerostomía que favorece el desarrollo de caries.

Se recomienda el uso de clorhexidina para el tratamiento de la gingivitis, sustitutos de saliva, aplicaciones de flúor y la reducción de comidas azucaradas ^{33, 35}

4.-Pueden aparecer interacciones farmacológicas importantes como aumentar la concentración plasmática del litio por el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (piroxicam, ibuprofeno), el uso de tetraciclinas o metronidazol.³³

5.-Los pacientes pueden mostrar poco interés por mantener una buena higiene oral.

6.-El paciente puede no ser capaz de mantener una buena higiene debido a su condición de episodios depresivos.

7.-Los pacientes que abusan de la cocaína pueden presentar un riesgo si se tratan cuando la han consumido; hay peligro de isquemias miocárdicas y de arritmias cardiacas secundarias a la cocaína, que puede verse agravado por los medicamentos empleados en el tratamiento dental, como por ejemplo la adrenalina.

8.-El paciente que es un adicto a drogas parenterales tiene más riesgo de padecer hepatitis (VHB, VHC, VHD) y SIDA.

6.4 Prevención de las Complicaciones

✕ Identifique los pacientes con trastornos psiquiátricos o del comportamiento:

a) Historia: enfermedad que haya sido diagnosticada por un médico; revisar la toma de medicamento para controlar el trastorno del comportamiento o mental.

b) Hallazgos de la exploración:

1.-Lesiones que podrían ser autoprovocadas.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

2.-Observación de un comportamiento raro que podría asociarse a un trastorno mental no diagnosticado.

✕ Remitir al paciente para un diagnóstico y tratamiento adecuado: paciente identificado que puede presentar un trastorno de comportamiento o mental.

✕ Consultar con el médico del paciente para confirmar su tratamiento, determinar su estado actual y revisar el plan de tratamiento dental.

✕ No se debe practicar ningún tratamiento dental a un paciente que haya consumido cocaína: al menos deben pasar 6 horas desde la última administración de cocaína antes de considerar el tratamiento dental

✕ Se debe tener en cuenta los procedimientos adecuados para controlar la infección cuando se trata a cualquier paciente, pero este hecho toma particular interés cuando hay historia de abuso de drogas intravenosas: el personal sanitario dental debe estar vacunado contra la hepatitis B.

✕ Si el paciente parece estar muy deprimido:

a) Los pacientes que son candidatos al suicidio se deben remitir inmediatamente para su hospitalización médica.

b) Debe auxiliar algún miembro de la familia.³⁵

CONCLUSIONES

La profesión de la odontología, se dirige como otra profesión de la salud, a la prevención y tratamiento de padecimientos bucales en cualquier ser humano sin importar su condición social, económica, cultural o étnica y sin importar su integridad mental.

El trastorno bipolar es una enfermedad que compromete a los pacientes tanto emocional como físicamente y su prevalencia dentro de la población va en aumento.

Se debe tomar conciencia de que los pacientes con trastorno bipolar no solo tienen un problema emocional si no que presentan además múltiples complicaciones sistémicas.

Y si bien el carbonato de litio es el medicamento de primera elección para tratar este trastorno, hay que tener también en cuenta sus repercusiones en el organismo, en la cavidad oral y la interacción que tiene con otros medicamentos.

En el caso de la hipercalcemia causa del tratamiento con carbonato de litio el paciente puede presentar complicaciones como las neurológicas, gastrointestinales, cardiovasculares, renales y óseas, estas se encuentran ampliamente documentadas.

Pero en cuestión de las manifestaciones orales aún no hay mucha información y debe ser importante ampliar la información ya que al ser la hipercalcemia una enfermedad de inicio asintomático, dentro de la cavidad oral se pueden identificar signos y síntomas tempranos de la enfermedad.

Por ello el cirujano dentista debe de estar informado de estos riesgos, conocer las manifestaciones orales de las enfermedades sistémicas; informarse sobre los medicamentos que se utilizan para tratar diferentes problemas emocionales, sus interacciones con los medicamentos de uso cotidiano como antibióticos y analgésicos. Y darle la importancia que se merece a la historia clínica, ya que de ella se obtendrá la información necesaria para evitar complicaciones en la consulta.

Además se cuenta con muy pocos programas de salud dental para pacientes con trastornos afectivos a pesar de que estos pacientes presentan un gran número de complicaciones buco-dentales.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Cruz Y. *Trastorno bipolar*. Medline Plus. www.nlm.nih.gov
Noviembre 2004
2. Bilanakis N. Gibiriti M. *Lithium intoxication, hypercalcemia and accidentally induced food and water aversion: a case report*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2004; 28(1), Pp. 200-203.
3. Morales G. Pichardo R. *Hiperparatiroidismo primario: características clínicas e histopatológicas. Revisión basada en evidencias*. Revista Médica Sur 2003. 10 (1). Pp. 4-17.
4. Otero J., Roche A., Miranda R.M. *Cambios estructurales cerebrales en correlación con trastorno bipolar*. Psiquis 2000; 9:6, Pp. 129-132.
5. Toro E. *Tratamiento psiquiátrico del trastorno bipolar*. Rev. Arg. Clin. Neurop. 2000;11, 9-1.
6. Soares M. 1997. *Trastorno bipolar etiología*. www.brainexplorer.org. Marzo,2005

7. Benazzi F. *Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice.* J of Affective Disorders 1997, 43; Pp. 163-166.
8. Chávez L. E., *Tratamiento farmacológico de la fase depresiva del trastorno bipolar.* Salud Mental 2004, 27 (5), Pp. 33-43.
9. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N. *Lithium versus carbamazepine in maintenance treatment of bipolar disorders - a randomized study.* J Affect Disorders 1997, 43, Pp. 151 - 161.
10. Vick, R. *Fisiología médica contemporánea.* México: McGraw Hill. Pp. 886 - 900.
11. Basáez E, Rodríguez P, Martínez J. *Hipercalcemia.* Rev. Med. de Santiago. 2000; 3:11
12. Tood T, Brown M.D. *Hipercalcemia inducida por hormonas.* Medline Plus. www.nlm.nih.gov. Noviembre 2004
13. García A. De la Torre M. Poulet A. *Trastornos del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio.* 2004. www.uninet.edu Febrero, 2004.
14. Velázquez D. Gamino R. Reza A. Herrera M. *Características Clínicas y evolución de la hipercalcemia grave por*

- hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos quirúrgicamente*. Rev. de investigación clínica 2000; 52(6); Pp. 618-624.
15. Laffue A. *Carbonato de litio*. 2000. www.eutimia.com.
Noviembre, 2004
16. Tamayo J. *Eutimizantes*. 1999. www.psicofarmacologiaonline.com
Enero, 2005
17. Yagiela J. Neidle E. Dowd F. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 4ª edición, USA; editorial Mosby; 1998; Pp. 407.
18. Viguera A, Nonacs R, Cohen L. *Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance*. Am. J. Psychiatry 2000; 157:2; Pp. 179-184.
19. Dwight T, Kytölä S, Teh B. *Genetic analysis of lithium-associated parathyroid tumors*. E. J. Endocrinology 2002; 146; Pp. 619-627.
20. Kusalic M, Engelsmann F. *Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function*. J. Psychiatry Neurosci, 1999; 24(3); Pp. 227-236

21. Gama R. Wright J. Ferns G. *An unusual case of hypercalcemia.* Postgrad Med J 1999; 75, Pp. 769-770.
22. Regezi J, Sciubba J. *Patología Bucal.* 3ª ed. Philadelphia. Edit. McGraw-Hill Interamericana, 2000. Pp. 421-426.
23. Peña L. Soriano F. Díaz L. Robles A. *Tumor pardo del hiperparatiroidismo en maxilar y mandíbula. Reporte de un caso.* Rev. ADM 2002; 59 (2), Pp. 63-66.
24. Arredondo M, García O, Villalonga Y. *Tumor marrón del hiperparatiroidismo. A propósito de un caso.* Rev. Cubana de Estomatología 2002; 39,3.
25. Gutiérrez E, Rodríguez H, Torres E, Cruz H. *Hiperparatiroidismo primario.* Rev. Fac. Med. UNAM 2001; 44(1), Pp. 32-34.
26. Jones H. Mason D. *Oral Manifestations of Systemic Disease,* 2ª edición; London, England. Edit. Baillière Tindall, 1990; Pp. 599-634.
27. Grinspan D. *Enfermedades de la boca, semiología, patología, clínica y terapéutica de la mucosa bucal,* tomo III. Argentina. Edit. Mundi, 1983; Pp. 2303-2396.

28. Ramírez L. Bóveda C. *Etiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las resorciones internas perforantes y no perforantes*. U.C.V. 2002.
29. Carrotte P. *Calcium Hydroxide, root resorption, endo-perio lesions*. British Dental Journal 2004; 197, Pp. 735-743.
30. Sikri V. Sikri P. *Root resorption- An Endodontic Enigma*. J. Endodontology 1993, Pp. 11-16.
31. Rindal B, Rush W, Peters D, Maupome G. *Antidepressant xerogenic medications and restoration rates*. Community Dentistry and Oral Epidemiology 2005. 33(1). Pp. 74-85.
32. Hernández F. Vivanco B. *Caries en pacientes con enfermedad mental en un hospital de atención psiquiátrica*. Rev. ADM 2002; 59 (3), Pp. 87-93.
33. Clark D: *Dental care for the patient with bipolar disorder*. Journal of the Canadian Dental Association. 2003. 69(1). Pp. 20-24.
34. Freyre J. Vivanco B. Lozano L. Martínez L. López M. *Lesiones de tejidos blandos bucodentales en pacientes psiquiátricos hospitalizados*, México 1999. Rev. ADM 2001; 58 (3); Pp. 90-97.

35. Mora J. *Psiquiatría en odontología*. 2001. www.hiddenplece.org.
Marzo 2005
36. www.amazonpitkennel.tripodi.com marzo 2005
37. Marx, SJ. *Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders*.
N. Engl. J, med. 2000. 343. Pp. 1867-1875
38. *Eletrencefalografia*. www.fleury.com.br. Marzo, 2005
39. *Electrocardiograma del día*. www.indexmedico.com. Marzo 2005
40. Aguilar G. *Caso radiológico*. www.diagnostico.com. Marzo 2005