

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Niveles séricos de litio y aparición de efectos
adversos durante la fase de mantenimiento en el
tratamiento de trastorno afectivo bipolar: una
revisión sistemática**

Carlos Guillermo Rico Castrellón

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría
Bogotá, Colombia 2024

Niveles séricos de litio y aparición de efectos adversos durante la fase de mantenimiento en el tratamiento de trastorno afectivo bipolar: una revisión sistemática

Carlos Guillermo Rico Castrellón

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al
título

de:

Especialista en psiquiatría

Director (a):

Luis Eduardo Jaramillo González

Coinvestigador (a):

María Teresa Vallejo Ortega

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría

Bogotá, Colombia 2024

Dedicatoria

A mis padres, mis hermanos, mis sobrinos, mis amigos, mis gatos, y a todos aquellos que hicieron del trasegar durante estos años una experiencia enriquecedora y feliz; así como entonan en cada partido en el mítico estadio de Anfield: “nunca caminarás solo”.

Agradecimientos

Le agradezco muy profundamente a la doctora María Teresa Vallejo por su acompañamiento durante estos últimos meses; sin su conocimiento, su apoyo, sus correcciones y su calidez quizá no habría alcanzado este logro.

Del mismo modo quiero agradecer al profesor Ricardo Sánchez Pedraza, quien siempre estuvo pendiente del progreso de este proyecto en los momentos más cruciales, presto a aportar su conocimiento al desarrollo de esta tesis.

Finalmente, me encuentro muy agradecido con el director de este proyecto y profesor, el doctor Luis Eduardo Jaramillo González, por su paciencia y confianza de que este proyecto alcanzar buen puerto.

Resumen

Niveles séricos de litio y aparición de efectos adversos durante la fase de mantenimiento en el tratamiento de trastorno afectivo bipolar: una revisión sistemática

Introducción. El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica que cursa con periodos de recaída y remisión que tienen un impacto significativo a nivel de morbimortalidad y de salud pública. Desde el auge de la psicofarmacología y el desarrollo psicofármacos se ha disminuido las tasas de recaída y el impacto a nivel de morbimortalidad de los pacientes, y si bien el arsenal terapéutico ha aumentado, el litio sigue siendo el tratamiento de elección en la gran mayoría de guías de práctica clínica desarrolladas para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, su prescripción ha venido disminuyendo en parte como consecuencia de su perfil de seguridad.

Si bien los efectos adversos y la toxicidad del litio son frecuente motivo de estudio y son bien conocidos, no hay evidencia precisa respecto al riesgo de aparición de estos dependiendo de los niveles séricos de litio aún en dosis terapéuticas.

Objetivo. Evaluar el rol pronóstico de los niveles séricos de litio en la aparición de efectos adversos en pacientes con trastorno afectivo bipolar en fase de mantenimiento.

Métodos. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en múltiples bases de datos incluyendo estudios de carácter observacional longitudinal y experimental en los que se hizo seguimiento a los niveles séricos de litio de los participantes, y en los que se evaluó la aparición de efectos adversos con relación al uso de este en el tratamiento de trastorno afectivo bipolar a nivel renal, endocrino-metabólico, gastrointestinal, neurológicos, dermatológicos y otros. Así mismo, se realizó un análisis de subgrupos en función de la polaridad de la enfermedad afectiva, el sexo, y la discontinuación como consecuencia de los efectos adversos del litio.

Resultados. 14 estudios completaron los criterios de inclusión y de exclusión. Efectos adversos como la poliuria, temblor, molestias gastrointestinales y aumento de peso se relacionan con mayores niveles séricos de litio, pero la frecuencia de estos disminuye tras los primeros seis meses de tratamiento; y tienden a sobrerrepresentarse en pacientes con tendencia a la polaridad depresiva con relación a la eutimia o la polaridad maniaca. Con relación a la asociación entre los niveles séricos de litio y el desarrollo de enfermedad renal crónica, así como de hipotiroidismo, los resultados fueron concluyentes, y parece tener más importancia la edad de inicio del tratamiento y el tiempo de exposición al litio. Salvo por el hipotiroidismo y el aumento de peso, que son más frecuentes en mujeres, no parece haber diferencias significativas en la aparición de efectos adversos por sexo. No parece haber diferencias significativas en la tasa de discontinuación del tratamiento en relación con los niveles séricos de litio.

Conclusión. En nuestra revisión no hay evidencia contundente que permita establecer que, al menos a dosis terapéuticas (niveles séricos de litio entre 0,4-1,2mmol/L) exista una asociación entre el aumento de los niveles séricos de litio y el aumento en la frecuencia de efectos adversos. Efectos adversos de autorreporte (poliuria, polidipsia, temblor, ganancia de peso, y quejas gastrointestinales) parecen tener asociación con mayores niveles séricos de litio; sin embargo, su frecuencia disminuye tras los primeros meses de tratamiento. Se requieren de estudios con manejo adecuado de los sesgos de selección y medición y con un adecuado control de variables de confusión, como la presencia de comorbilidades, la edad, la edad de inicio del tratamiento con litio, el tiempo de exposición, el uso de otros medicamentos, entre otros.

Palabras clave: trastorno bipolar, litio, niveles séricos, tratamiento de mantenimiento, efectos adversos.

Abstract

Serum lithium levels and occurrence of adverse effects during the maintenance phase in the treatment of bipolar affective disorder: a systematic review

Introduction. Bipolar disorder (BD) is a chronic illness characterized by periods of relapse and remission that have a significant impact on morbidity, mortality, and public health. With the rise of psychopharmacology and the development of psychotropic drugs, relapse rates and the impact on patient morbidity and mortality have decreased. Although the therapeutic arsenal has expanded, lithium remains the treatment of choice in most clinical practice guidelines developed for the treatment of this disease. However, its prescription has been decreasing in part due to its safety profile. While the adverse effects and toxicity of lithium are well known, there is no precise evidence regarding the risk of these effects occurring depending on serum lithium levels, even at therapeutic doses.

Objective. To evaluate the prognostic role of serum lithium levels in the occurrence of adverse effects in patients with bipolar affective disorder in the maintenance phase.

Methods. A systematic review of literature was researched in multiple databases, including longitudinal observational and experimental studies that monitored participant's serum lithium levels and evaluated the occurrence of adverse effects related to its use in the treatment of bipolar affective disorder in renal, endocrine-metabolic, gastrointestinal, neurological, dermatological, and other aspects. Subgroup analysis was also performed based on the polarity of affective illness, sex, and discontinuation due to lithium's adverse effects.

Results. Fourteen studies met the inclusion and exclusion criteria. Adverse effects such as polyuria, tremor, gastrointestinal discomfort, and weight gain are related to higher serum levels of lithium, but the frequency of these effects decreases after the

first six months of treatment; and they tend to be overrepresented in patients with a tendency to depressive polarity compared to euthymia or manic polarity. Regarding the association between serum lithium levels and the development of chronic kidney disease as well as hypothyroidism, the results were contradictory and insufficient for metabolic diseases, and the age at the start of treatment and the exposure time to lithium seem to be more important. Except for hypothyroidism and weight gain, which are more frequent in women, there do not seem to be significant differences in the occurrence of adverse effects by sex. There do not seem to be significant differences in the treatment discontinuation rate in relation to serum lithium levels.

Conclusion. In our review there was no evidence to establish that, at least at therapeutic doses (serum lithium levels between 0.4-1.2mmol/L), there is an association between the increase in serum lithium levels and the increase in the frequency of adverse effects. Self-reported adverse effects (polyuria, polydipsia, tremor, weight gain, and gastrointestinal complaints) appear to be associated with higher serum lithium levels; however, their frequency decreases after the first months of treatment. Studies with proper management of selection and measurement biases are needed, as well as adequate control of confounding variables, such as the presence of comorbidities, age, age at the start of lithium treatment, exposure time, use of other medications, among others.

Keywords: bipolar disorder, lithium, serum levels, maintenance treatment, adverse effects.

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| 1. Introducción..... | 1 |
| 2. Justificación..... | 2 |
| 3. Objetivos | 3 |
| 3.1 Objetivo General | 3 |
| 3.2 Objetivos Secundarios | 3 |
| 4. Marco conceptual | 4 |
| 4.1 Efectos adversos renales..... | 5 |
| 4.2 Efectos adversos endocrino-metabólicos..... | 5 |
| 4.3 Efectos adversos cardiacos | 6 |
| 4.4 Efectos adversos gastrointestinales..... | 7 |
| 4.5 Efectos adversos neurológicos | 7 |
| 4.6 Efectos adversos dermatológicos | 8 |
| 4.7 Efectos adversos teratogénicos | 8 |
| 5. Metodología..... | 8 |
| 5.1 tipo y diseño de estudio | 9 |
| 5.2 Pregunta de investigación..... | 9 |
| 5.3 Criterios de inclusión..... | 9 |
| 5.3.1 Tipo de estudios..... | 9 |
| 5.3.2 Tipo de participantes..... | 9 |
| 5.3.3 Tipo de intervenciones..... | 9 |
| 5.3.4 Tipo de desenlaces..... | 10 |
| 5.4 Criterios de exclusión..... | 10 |
| 5.5 Estrategias de búsqueda para la identificación de estudios..... | 11 |
| 5.6 Recolección, análisis de datos y evaluación de sesgos..... | 11 |
| 5.7 Consideraciones éticas | 12 |
| 6. Resultados | 12 |
| 6.1 Selección de la literatura..... | 13 |
| 6.2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos..... | 15 |
| 6.3 Características de los estudios incluidos | 15 |
| 6.3.1 Características generales de los estudios incluidos..... | 16 |

| | |
|---|----|
| 6.3.2 Características de la población en los estudios incluidos | 17 |
| 6.2.3 Características de la medición de litemia en los estudios incluidos3..... | 18 |
| 6.4 Hallazgos de los estudios..... | 18 |
| 6.4.1 Niveles séricos de litio y efectos adversos renales | 19 |
| 6.4.2 Niveles séricos de litio y efectos adversos endocrino-metabólicos..... | 21 |
| 6.4.3 Niveles séricos de litio y efectos adversos cardiacos | 22 |
| 6.4.4 Niveles séricos de litio y efectos adversos gastrointestinales..... | 23 |
| 6.4.5 Niveles séricos de litio y efectos adversos neurológicos | 23 |
| 6.4.6 Niveles séricos de litio y efectos adversos dermatológicos | 24 |
| 6.4.7 Niveles séricos de litio y efectos adversos varios | 25 |
| 6.5 Análisis de subgrupos | 25 |
| 6.5.1 Efectos adversos en función de la polaridad afectiva | 25 |
| 6.5.2 Efectos adversos en función del sexo..... | 26 |
| 6.5.3 Descontinuación del tratamiento por efectos adversos..... | 27 |
| 7. Discusión..... | 28 |
| 7.1. Resumen de los resultados más relevantes..... | 28 |
| 7.2. Comparación y hallazgos con estudios similares..... | 30 |
| 7.3. Fortalezas y limitaciones..... | 31 |
| 7.4. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación..... | 32 |
| 8. Conclusiones..... | 33 |
| 9. Anexos | 34 |
| Anexo 1: Resumen evaluación de sesgos de estudios de cohortes | 34 |
| ANEXO 2: Resumen evaluación de sesgos de estudios de casos y controles .. | 35 |
| ANEXO 3: Resumen evaluación de sesgos de ensayos clínicos..... | 36 |
| 10. Bibliografía | 37 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Características de los estudios incluidos..... | 18 |
|---|----|

1. Introducción

El trastorno bipolar es una patología que se caracteriza por la presencia de episodios de manía y/o hipomanía, y depresión¹, afecta alrededor del 1% de la población mundial, y es la 17° causa que mayor carga de enfermedad produce², dando cuenta de un gasto en salud de más de 195 mil millones de dólares en Estados Unidos³, y 6,43 mil millones de libras en el Reino Unido⁴.

El litio es el principal modulador del estado de ánimo y es el medicamento de elección en la fase de mantenimiento del trastorno afectivo bipolar en múltiples guías de práctica clínica⁵⁻¹⁰, no sólo por la prevención de recaídas, sino por otros desenlaces significativos como la prevención de suicidio¹¹⁻¹² incluso a concentraciones mínimas¹³, aunque esto es cada vez más controvertido; así como factores neuroprotectores mediante modulación de factores de crecimiento neuronal, modulación de la neuroinflamación, de la función mitocondrial, del estrés oxidativo y de mecanismos de muerte celular programada¹⁴⁻¹⁵. Sin embargo, dado su estrecho índice terapéutico¹⁶⁻¹⁸ y por ende su perfil de efectos adversos, cada vez está siendo más relegado en su uso.

Se entiende por efecto adverso de un medicamento un resultado desfavorable que ocurre después de la administración de este en la cual la relación causal entre la intervención y el resultado es al menos una posibilidad razonable¹⁹; en el contexto del litio se sabe que pueden ir desde molestias gastrointestinales, temblor y síntomas urinarios, hasta condiciones más complejas como nefropatía inducida por litio, alteraciones tiroideas²⁰⁻²¹, entre otras; y aunque las recomendaciones se centran principalmente en usar las mínimas dosis efectivas para prevenir la aparición de la mayoría de estos efectos, así como en realizar un seguimiento continuo de los niveles séricos de litio, de función renal, función tiroidea de forma periódica²²⁻²³, no hay evidencia robusta respecto al riesgo de aparición de estos dependiendo de los niveles séricos de litio aún en dosis terapéuticas.

2. Justificación

El tratamiento con litio para el trastorno afectivo bipolar es una intervención que ha mejorado de manera significativa la calidad de vida de los pacientes con trastorno bipolar, así como la carga de enfermedad a nivel económico²⁻⁴. Sin embargo, debido a su estrecho índice terapéutico y su perfil de efectos secundarios, no es infrecuente que el tratamiento deba discontinuarse, o que se opte por otras estrategias de tratamiento menos eficaces tras alcanzar ciertos niveles séricos de litio establecidos en guías de práctica clínica a pesar de no haberse aún desarrollado efectos adversos en el paciente^{17,20,24}.

Por las anteriores razones, la prescripción de litio ha venido disminuyendo en contraste con el aumento de la prescripción de otras opciones farmacológicas, como los antipsicóticos atípicos y los anticonvulsivantes, tanto en Estados Unidos como en Europa²⁵⁻²⁶; siendo una de las causas la suspensión por la presencia de efectos adversos, que fluctúan entre el 20-40%²⁷⁻²⁸, y llegando en algunos reportes hasta el 62,4%²⁹; así como el temor por la aparición de estos (3%)²⁹.

Es necesario evaluar la evidencia disponible en la literatura que permita establecer de manera más precisa cuál es el riesgo de aparición de los principales efectos adversos a lo largo del tratamiento dependiendo de los niveles séricos de litio, lo que a su vez podría permitir establecer recomendaciones más efectivas respecto a la titulación del tratamiento, así como el seguimiento paraclínico en pacientes recibiendo litio como estrategia farmacológica en fase de mantenimiento en trastorno afectivo bipolar.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Evaluar la relación entre los niveles séricos de litio en la aparición de efectos adversos en pacientes con trastorno afectivo bipolar en fase de mantenimiento.

3.2 Objetivos Secundarios

Realizar una caracterización de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Determinar si existen diferencias en la aparición de efectos adversos y los niveles séricos de litio según la polaridad del trastorno afectivo bipolar durante la fase de mantenimiento.

Evaluar si existen diferencias en la aparición de efectos adversos con relación a los niveles séricos de litio y el sexo del paciente en fase de mantenimiento de tratamiento de trastorno afectivo bipolar.

Determinar si existe relación entre la aparición de efectos adversos relacionados con el uso de litio y la discontinuación del tratamiento.

4. Marco conceptual

Los niveles séricos de litio recomendados en las múltiples guías de práctica clínica tienden a oscilar entre los 0,4 y 1,2mmol/L^{5-10,30}, rango terapéutico que ha venido estrechándose como consecuencia del potencial de efectos secundarios, principalmente aquellos a nivel renal y neurológico^{31,33}; a pesar que muchas de estas recomendaciones iniciales se hicieron a partir de estudios con un bajo nivel de evidencia, como reportes de casos y series pequeñas de población^{24,32}. Por otro lado, no son numerosos los estudios realizados respecto a la incidencia de estos efectos aún a niveles séricos bajos al compararse con niveles altos, y por ello las recomendaciones respecto al seguimiento paraclínico no difiere entre diferentes rangos de niveles séricos²³.

Existen revisiones sistemáticas que describen el riesgo de efectos adversos, así como estudios de cohortes retrospectivas, sin embargo, el análisis de la información se realiza de forma general, sin diferenciar los resultados dependiendo de los niveles séricos de litio en los que aparecen dichos efectos³⁴⁻³⁵. Se ha encontrado una prevalencia de entre el 67% y el 90% de efectos adversos en pacientes que reciben terapia farmacológica con litio³⁶. Los más frecuentes efectos adversos incluyen efectos gastrointestinales leves, temblor, poliuria o polidipsia y en menor medida ganancia de peso. Estos usualmente aparecen durante las primeras semanas de tratamiento. Así mismo, es bien conocida su relación con alteraciones renales (nefropatía inducida por litio, diabetes insípida nefrogénica), alteraciones tiroideas (hipo e hipertiroidismo), alteraciones en el metabolismo del calcio (hiperparatiroidismo), alteraciones en la conducción cardíaca, alteraciones neurológicas, teratogenicidad, y alteraciones dermatológicas; la mayoría de estos relacionados con los niveles séricos de litio, el tiempo de exposición, y en menor medida la edad del paciente²³.

4.1 Efectos adversos renales

A nivel renal, un efecto adverso común es la poliuria (excreción urinaria mayor a 3L/día), que ocurre entre el 15-40% de los pacientes que reciben litio³⁷, y que tiende a ocurrir dentro de las primeras semanas del tratamiento. En estudios animales se ha descrito que el litio disminuye la densidad de receptores de acuaporina-2 en los túbulos colectores, lo que se considera la etiología de esta condición, así como del desarrollo de diabetes insípida nefrogénica inducida por litio³⁸. Del mismo modo, y en relación estrecha con la poliuria se encuentra la polidipsia.

De forma más sistémica se puede presentar una nefropatía inducida por litio (NIL), con una prevalencia del 40% en los pacientes que lo reciben de forma crónica. Esta patología se manifiesta como una nefritis tubulointersticial crónica, que aunque en los primeros años no se evidencia un deterioro significativo³⁹, el grado de afectación se relaciona con el tiempo de exposición, generándose en promedio una reducción de entre 0-5cc/min al año⁴², siendo este descenso mucho mayor con niveles séricos por encima de 1mmol/L⁴⁰; llevando al desarrollo de enfermedad renal crónica en cerca de un quinto de los pacientes⁴¹, y a requerimiento de terapia de reemplazo renal hasta 6 veces más que en la población renal⁴². Por otro lado, el litio es la primer causa de diabetes insípida nefrogénica (DIN)²², con una prevalencia de entre un 50-73% de los pacientes en tratamiento a largo plazo con litio^{41,43}. Estos efectos son más frecuentes cuando se asocia el uso de litio a otros medicamentos con potencial efecto nefrotóxico como los AINES, o antihipertensivos tipo IECA y tiazidas⁴⁴.

4.2 Efectos adversos endocrino-metabólicos

La terapia a largo plazo con litio se ha relacionado con ganancia de peso, la cual tiende a ocurrir dentro del primer año de tratamiento⁴⁵. La media de ganancia de peso varía entre diferentes estudios, siendo significativamente mayor en pacientes obesos. Algunos estudios muestran similar ganancia de peso de hombres y mujeres (3,8Kg y 4,0Kg), mientras otros muestran que la ganancia es mayor en mujeres⁴⁶⁻⁴⁷, y otros no reportan diferencias⁴⁵. Se ha propuesto como posibles causas de esta

ganancia de peso la relación que tiene el uso de litio con la aparición de hipotiroidismo⁴⁸; el aumento de ingesta de bebidas azucaradas (en relación con la polidipsia)⁴⁵; el desarrollo de edemas⁴⁹; y alteraciones intrínsecas en el metabolismo de los carbohidratos⁵⁰⁻⁵¹.

A nivel tiroideo se ha descrito un riesgo alto de desarrollar hipotiroidismo (RR: 6,05; IC95%: 2,72-13,37)³⁴, debido a una inhibición en la captación de yodo e inhibición en la liberación de hormona tiroidea²¹. Se ha descrito una relación entre el tiempo de exposición al tratamiento con litio y el desarrollo de hipotiroidismo, así como asociación de otros factores, como la presencia de anticuerpos antitiroideos, antecedentes familiares y la edad con un mayor riesgo de desarrollar la condición⁵². Se ha observado que los pacientes desarrollan hipotiroidismo durante los primeros años de tratamiento⁵³. El riesgo es mayor en mujeres que en hombres⁵⁴.

Por otro lado, si bien hay casos descritos en la literatura⁵⁵⁻⁵⁶, no hay evidencia concluyente respecto al riesgo de desarrollar hipertiroidismo en relación con el uso de litio.

Se ha observado un incremento de hasta un 10% de los niveles séricos de calcio en pacientes que reciben litio respecto a los que no. Uno de los mecanismos descritos para la aparición de aumento en el metabolismo del calcio es el aumento de la reabsorción renal del calcio y una estimulación directa en la liberación de PTH inducida por litio, por una disminución de la sensibilidad de la glándula a los niveles séricos de litio⁵⁷, aunque su mecanismo aún no está completamente estudiado; motivo por el cual se recomienda medición de niveles séricos de calcio antes y durante el tratamiento con litio³⁴.

4.3 Efectos adversos cardiacos

Existen varias hipótesis respecto a la inducción de cambios electrocardiográficos en relación con el uso de litio, relacionadas a su vez a los efectos endocrino-metabólicos del lito: alteraciones en los niveles de electrolitos en las células miocárdicas y los cambios en la actividad tiroidea⁵⁸.

Una revisión sistemática evaluando los riesgos cardiovasculares señaló la presencia de alteraciones en la conducción cardiaca tales como: disfunción del nodo sinusal, bradicardia, flutter auricular, síndrome del seno enfermo, asistolia, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares, bloqueos de rama, alteraciones de la onda T, prolongación del QTc, entre otros a niveles séricos de litio de entre 0,6mmol/L a 1,2mmol/L, con presencia de alteraciones potencialmente fatales cuando los niveles séricos sobrepasaban los 1,5mmol/L⁵⁹.

4.4 Efectos adversos gastrointestinales

Entre un 20-50% de los pacientes en terapia con litio describen síntomas gastrointestinales⁶⁰ como vómito, náusea, sialorrea y dispepsia, y suelen aparecer durante las primeras semanas de tratamiento. Se relacionan principalmente a los picos de concentración del medicamento, y en muchos casos resuelven de manera espontánea⁶⁰.

4.5 Efectos adversos neurológicos

La aparición de temblor es uno de los síntomas más frecuentes hasta en un 65% de los pacientes que reciben tratamiento con litio⁶¹. Al igual que otros síntomas tiende a aparecer y a resolver dentro de las primeras semanas de tratamiento; sin embargo, puede llegar a cronificarse, presentando características similares a un temblor extrapiramidal⁶².

Una condición potencialmente mortal consiste en la encefalopatía por litio, que se ha reportado cuando los niveles de litio se encuentran por encima de 1,5mmol/L. Esta condición se manifiesta en tres presentaciones clínicas dependiendo de su severidad: leve (1,5mmol/L-2,5mmol/L): náuseas, vómito, letargo, temblor y fatiga; moderado (2,5mmol/L-3,5mmol/L): confusión, agitación, delirium, taquicardia e hipertensión; y severo (\leq 3,5mmol/L): coma, convulsiones, hipertermia e hipotensión⁶³⁻⁶⁴. Se trata de una condición que si no se identifica de manera oportuna puede ser fatal. Del mismo modo, la intoxicación puede ocurrir de manera crónica, aún en presencia de niveles terapéuticos de litemia, y puede conllevar al desarrollo de

condiciones neurológicas irreversibles, como el síndrome SILENT (*Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity* por sus siglas en inglés)⁶⁵.

4.6 Efectos adversos dermatológicos

Se ha observado la aparición de acné y psoriasis, así como otras condiciones dermatológicas en hasta un 45% de los pacientes que reciben litio⁶⁶, aunque no hay claridad de si se trata de una condición idiosincrática o si depende de la dosis y el tiempo de exposición. La pérdida de cabello puede verse hasta en un 10% de los pacientes⁶⁶.

4.7 Efectos adversos teratogénicos

A partir de varios estudios realizados en décadas pasadas se ha considerado el litio como un posible medicamento teratígeno, ocasionando defectos cardiovasculares y especialmente anomalía de Ebstein, se ha descrito un riesgo hasta 400 veces mayor en mujeres que reciben litio en el primer trimestre del embarazo comparado con mujeres que no lo reciben⁶⁷. Sin embargo, nueva evidencia ha mostrado que es posible que este riesgo haya sido sobreestimado, pues en metaanálisis más recientes no se han observado diferencias estadísticamente significativas (OR: 2,62; IC95%: 0,74-9,2) en relación con la exposición durante el embarazo al litio^{34,68}. En estudios animales, a dosis mayores a las terapéuticas, se ha observado el desarrollo de anomalías congénitas, tales como exencefalia, deformidades craneofaciales, esqueléticas y cardíacas⁶⁹.

5. Metodología

5.1 tipo y diseño de estudio

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, con el fin de detectar estudios que evalúen la presencia de efectos adversos en función de los niveles séricos de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en fase de mantenimiento

5.2 Pregunta de investigación

¿Cuál es el rol pronóstico de los niveles séricos de litio y la aparición de efectos adversos en pacientes con trastorno afectivo bipolar durante la fase de mantenimiento del tratamiento?

5.3 Criterios de inclusión

5.3.1 Tipo de estudios

Cualquier tipo de estudio de carácter observacional longitudinal o experimental en el que se hayan descrito niveles séricos de litio, y se haya evaluado la aparición de efectos adversos con relación al uso de este en el tratamiento de trastorno afectivo bipolar.

5.3.2 Tipo de participantes

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar que se encuentren en tratamiento con litio en fase de mantenimiento.

5.3.3 Tipo de intervenciones

- Estudios en los que se haya hecho seguimiento de los niveles séricos de litio antes del desarrollo del evento adverso.

- Estudios en los que no haya habido fluctuaciones mayores a 0,3mmol/L en los participantes durante la fase de mantenimiento del tratamiento.
- Estudios en que se hayan documentado alguno de los efectos adversos descritos en los desenlaces.
- Estudios en los que se haya hecho además mención de discontinuación del uso de litio como consecuencia de los efectos adversos.

5.3.4 Tipo de desenlaces

5.3.4.1 Desenlaces primarios

Cualquier efecto adverso a nivel renal, endocrino-metabólico, cardíaco, gastrointestinal, neurológico, dermatológico o de otro tipo en relación con los niveles séricos de litio al momento de su aparición

5.3.4.2 Desenlaces secundarios

Relación entre la polaridad de la enfermedad bipolar y la aparición de efectos adversos, la relación entre el sexo y la aparición de efectos adversos, y la discontinuación del tratamiento como consecuencia de los efectos adversos.

5.4 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico psiquiátrico diferente a trastorno bipolar.
- Población menor de 18 años o mujeres en estado de embarazo o lactancia.
- Efectos adversos que aparezcan como consecuencia de una intoxicación aguda.
- Estudios en idiomas diferentes al español o inglés.

- Otro tipo de publicaciones diferentes a los definidos en los tipos de estudios, así como resúmenes de congresos, comentarios, cartas al editor.

5.5 Estrategias de búsqueda para la identificación de estudios

Se consultaron como fuentes de información las bases de datos de Medline y Embase, así como Google Scholar, mediante el uso de términos MeSH y lenguaje libre, incluyendo sinónimos, abreviaturas, acrónimos y variaciones ortográficas. La sintaxis se culminó con el uso de operadores de proximidad y booleanos, diseñada por la coinvestigadora y experta en metodología y diseño de revisiones sistemáticas y metaanálisis. No hubo restricciones por fecha de publicación ni por tipo de diseño siempre que cumpliesen con los criterios de inclusión del estudio. Se adicionaron a la búsqueda referencias de los artículos encontrados que no aparecieron mediante los métodos de búsqueda antes mencionados.

5.6 Recolección, análisis de datos y evaluación de sesgos

Una vez se concretó la búsqueda, se procedió a descartar artículos repetidos. Posterior a ello se continuó con la criba por títulos y resúmenes con el fin de obtener los estudios que serían evaluados para lectura completa, rechazando aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión de la revisión. Todo el proceso fue verificado por un segundo investigador con amplia experiencia en desarrollo de revisiones sistemáticas.

Posterior a haber escogido los estudios que se incluyeron en la revisión, se realizó la extracción de información de manera textual en una tabla en formato. xlsx (Libro de Excel). La información obtenida de cada artículo fue: autor; año de publicación; tipo de diseño; país donde se diseñó el estudio; centro de referencia en que se realizó el estudio; características de la población; diagnósticos relacionados con el uso de litio; criterios de diagnóstico usado (para trastorno bipolar y relacionados); periodo de recolección de la muestra; características relacionadas con el uso de litio

(uso de litio previo al inicio del estudio, duración del tratamiento, obtención de litemia, frecuencia de medición, manera de reportar la litemia al interior del estudio, litemia reportada), y financiación. Para facilitar la descripción de los resultados se dividieron estos con relación a los órganos o sistemas afectados reportados en los estudios: renales, endocrino-metabólicos, cardiacos, gastrointestinales, neurológicos, dermatológicos, y otros. Finalmente se incluyeron datos respecto a análisis de subgrupos en función de la polaridad afectiva, el sexo, y la discontinuación del tratamiento como consecuencia directa de efectos adversos.

Para la evaluación de sesgos en estudios de casos y controles se hizo uso de la escala Newcastle-Ottawa⁷⁰; y para los ensayos clínicos aleatorizados se hizo uso de la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane en su versión 2.0⁷¹.

Luego de la extracción y la evaluación de sesgos, se realizó la síntesis de la evidencia de manera textual narrativa, resumiendo los hallazgos encontrados en cada estudio, agrupándolos en función de los sistemas afectados.

5.7 Consideraciones éticas

Este estudio está clasificado según la Resolución 8430 de 1993 artículo 11, numeral a “sin riesgo” puesto que se trató de una revisión sistemática, sin intervenciones o modificaciones de variables de individuos, ya que se realizó únicamente análisis de datos de investigaciones ya realizadas.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia en el acta 018 (B.FM.1.002- CE-0184-22) en su sesión del día 10 de noviembre de 2022.

Ningún miembro del equipo de investigación reporta conflictos de interés.

6. Resultados

6.1 Selección de la literatura

Los resultados de la búsqueda de literatura se presentan en la figura 1. La búsqueda se llevó a cabo hasta el 19 de septiembre de 2023 en bases de datos electrónicas usando palabras clave y de búsqueda libre, se obtuvieron 436 artículos. En búsquedas por otras fuentes se obtuvieron 44 estudios. De los 480 estudios se descartaron cinco estudios repetidos. Tras la lectura de título y resumen se obtuvieron 154 estudios para lectura completa. 70 artículos fueron descartados porque no fue posible acceder de forma gratuita al documento completo. De los 84 artículos restantes en los que se realizó lectura del documento completo se rechazaron 70 por las siguientes razones: uno fue rechazado por tratarse de otra población, siete estudios que incluían sólo pacientes con niveles séricos de litio mayores a 1,5mmol/L, uno estudio de un idioma diferente a español e inglés, 17 estudios no cumplían los criterios de inclusión/exclusión, 26 estudios no reportaban litemia, en diez estudios no se realizaba un adecuado seguimiento de litemia que permitiese establecer niveles séricos estables, cinco estudios sólo describían efectos adversos, y tres estudios se trataban de estudios preliminares sin información completa. Finalmente 14 estudios cumplieron criterios de inclusión y de exclusión para ingresar a la revisión.

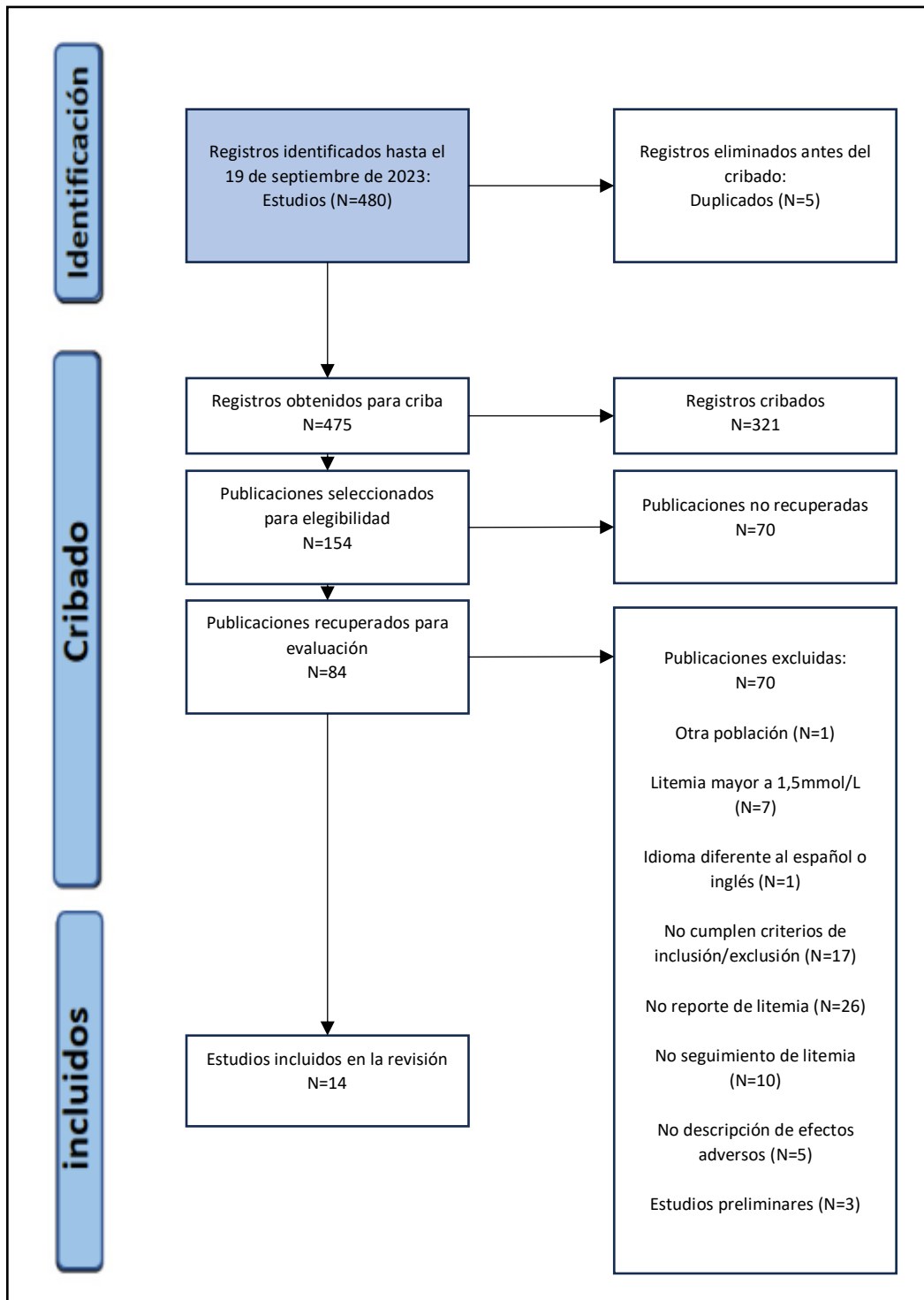


Figura 1: diagrama prisma de la selección de estudios.

6.2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En los anexos 1, 2 y 3 se encuentra resumido el riesgo de sesgo para cada tipo de estudio.

Para los ensayos clínicos aleatorizados, se identificó un riesgo incierto de sesgo de selección en dos estudios^{73,76} y un riesgo alto en un estudio⁸¹. En uno de los estudios se encuentra un bajo riesgo de sesgo de realización⁷⁶ y un riesgo incierto de sesgo en los otros dos estudios^{73,81}. Tres estudios muestran un riesgo incierto de sesgo de detección^{73,76,81}. Uno de los estudios muestra un riesgo bajo de sesgo de desgaste⁷⁶, otro muestra un riesgo incierto⁷³, y otro un riesgo alto de sesgo de desgaste⁸¹. En cuanto a riesgo de sesgo de notificación, dos de los tres estudios muestran un riesgo bajo^{73,76}, y uno de ellos un riesgo incierto⁸¹. Por último, se identifica un bajo riesgo de sesgo por otras causas en los tres estudios^{73,76,81}.

Para los estudios observacionales, se identificaron cinco estudios con un riesgo de sesgo global bajo^{74-75,79-80}; mientras los seis estudios restantes un riesgo de sesgo global medio^{72,77-78,82-85}. Las principales discrepancias entre los estudios se encontraron en la selección de los participantes.

6.3 Características de los estudios incluidos

En la tabla 1 se realiza un resumen de las características de los estudios incluidos:

| TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO | | | |
|---|-----------------------|--------------------|--|
| Autor (año) | Tipo de diseño | País de desarrollo | Objetivo del estudio |
| Page C, Benaim S, Lappin F (1987) ⁷² | Cohorte prospectiva | Reino Unido | Evaluar la eficacia del tratamiento profiláctico con litio en términos de respuesta completa, parcial o insignificante |
| Vestergaard P, Wentzer Licht R, Brodersen A, Rasmussen N-A, Christensen, H, Arnglim T, Gronvall B, Kristensen E, Poulstrup I (1998) ⁷³ | ECA | Dinamarca | Comparar la eficacia en el tratamiento de trastornos afectivos en pacientes con niveles séricos de litio altos (0,8-1,0mmol/L) y bajos (0,5-0,8mmol/L) |
| Wilting I, Heerdink E, Mersch P, den Boer J, Egberts A, Nolen W (2009) ⁷⁴ | Cohorte prospectiva | Países Bajos | Evaluar la asociación entre el estado de ánimo y la prevalencia y severidad de las reacciones adversas al litio |
| Van Alphen A, Bosch T, Jupka R Hoekstra R (2021) ⁷⁵ | Cohorte retrospectiva | Países Bajos | Establecer la incidencia de enfermedad renal crónica y la tasa de disminución de la función |

| | | | |
|---|-----------------------|----------------|--|
| | | | renal en pacientes usando litio e identificar factores de riesgo |
| Gelenberg A, Kane J, Keller M, Lavori P, Rosenbaum J, Cole K, Lavelle J (1989) ⁷⁶ | ECA | Estados Unidos | Comparar la eficacia en el tratamiento de trastornos afectivos en pacientes con niveles séricos de litio estándar (0,8-1,0mmol/L) y bajo (0,4-0,6mmol/L) |
| Peselow E, Dunner D, Fieve R, Rubinsen M (1981) ⁷⁷ | Cohorte prospectiva | Estados Unidos | Determinar la relación entre los niveles séricos de litio y la ocurrencia de efectos adversos en función del tiempo |
| Bucht G, Smigan L, Wahlin A, Eriksson P (1984) ⁷⁸ | Cohorte prospectiva | Suecia | Examinar la influencia del tratamiento a largo plazo con litio en el ECG y su relación con cambios en el estado psiquiátrico, función tiroidea y electrolitos séricos |
| Dineen R, Bogdanet D, Thompson CJ, Beha L, McJay A, Boran G, Wall C, Gibney J, O'Keane V, Sherlock M (2017) ⁷⁹ | Cohorte retrospectiva | Irlanda | Evaluar el impacto del litio, especialmente de la toxicidad por litio en el desarrollo de trastornos renales y endocrinos |
| Boivin E, Le Daré B, Bellay R, Vigneau C, Merceroles M, Bacle A (2023) ⁸⁰ | Cohorte retrospectiva | Francia | Determinar si la terapia a largo plazo con litio está asociada con una disminución en la función renal e hiperparatiroidismo e identificar los factores de riesgo relacionados con nefrotoxicidad inducida por litio |
| Maj, M, Starace F, Nolf G, Kemali D (1986) ⁸¹ | ECA | Italia | Comparar la respuesta clínica en diferentes grupos en función de los niveles séricos de litio y buscar factores asociados con respuesta favorable en pacientes con niveles séricos de litio entre 0,3-0,5mmol/L |
| Schou M, Vestergaard P (1988) ⁸² | Cohorte prospectiva | Dinamarca | Determinar los cambios en la función renal y la reabsorción de agua y electrolitos relacionados con el uso a largo plazo de litio |
| Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M (1988) ⁸³ | Cohorte prospectiva | Dinamarca | Determinar la ocurrencia de efectos secundarios en pacientes con uso a largo plazo de litio |
| De Paulo R, Correa E, Sapir D (1986) ⁸⁴ | Cohorte prospectiva | Estados Unidos | Evaluar la función renal tras 6-18 meses de tratamiento con litio |
| Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann O, Adli M, Baethge C, Bschor T, Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A (2007) ⁸⁵ | Casos y controles | Alemania | Determinar el volumen de la glándula tiroidea y la prevalencia de bocio en pacientes recibiendo tratamiento con litio por largo plazo en comparación con controles |

6.3.1 Características generales de los estudios incluidos

En total fueron catorce estudios los incluidos dentro de la revisión sistemática (Page et al., 1987; Vestergaard et al., 1998; Wilting et al., 2009; Van Alphen et al., 2021; Gelenberg et al., 1989; Peselow et al., 1981; Bucht et al., 1984; Dineen et al., 2017; Boivin et al., 2023; Maj et al., 1986; Schou et al., 1988; Vestergaard et al., 1988; De Paulo et al., 1986; Bauer et al., 2007)⁷²⁻⁷⁶.

Respecto a los tipos de diseño de los estudios, diez estudios fueron de cohortes^{72,74-75,77-80,82-84}; tres fueron ensayos clínicos aleatorizados^{73,76,81}; y uno corresponde a

casos y controles⁸⁵. Con relación al país en que fueron desarrollados los estudios, tres fueron desarrollados en Estados Unidos^{76-77,84}; tres en Dinamarca^{73,82-83}; dos en países bajos⁷⁴⁻⁷⁵; un estudio en Reino Unido⁷²; un estudio en Alemania⁸⁵; un estudio en Irlanda⁷⁹; un estudio en Italia⁸¹; un estudio fue realizado en Suecia⁷⁸; y un estudio en Francia⁸⁰. De los catorce estudios incluidos, cinco de ellos mencionan la presencia o no de fuentes de financiación^{74-75,79-81}; en los nueve restantes no hay información^{72-73,76-78,82-85}.

6.3.2 Características de la población en los estudios incluidos

Un total de 3204 participantes corresponden a la muestra de los catorce estudios incluidos, con un rango de edad de entre los 18 y 76 años. Ningún estudio incluyó menores de edad o mujeres en estado de embarazo, y sólo un estudio no hizo distinción entre el número de hombres y de mujeres⁷⁷.

De los catorce estudios, once describieron los diagnósticos de las personas que recibían litio^{72-73,76-78,80-85}, dentro de los cuales el diagnósticos relacionados trastorno bipolar (trastorno bipolar tipo I, trastorno bipolar tipo II, trastorno unipolar) fueron el motivo para recibir litio en un rango del 27% al 100%. Un total de nueve estudios reportaron los criterios diagnósticos con que definieron el trastorno bipolar: tres con criterios del DSM-III^{73,76,81}; tres con criterios de Feighner^{77,82-83}; uno con criterios del DSM-III-R⁸⁵; uno con criterios de Perris, Brockington y Leff⁷⁸; y uno con criterios definidos por el autor sin especificar⁷².

Nueve de los catorce estudios reportaron que dentro del estudio había pacientes que recibían litio previo al inicio del estudio^{72,74-76,79-81,84-85}. Respecto a la duración total del tratamiento (incluido el tiempo dentro del estudio), doce estudios describen la duración total del tratamiento con litio (incluyendo el tiempo de duración del estudio^{72-75,77-80,82-85}, encontrándose en un rango de 1 mes a 30 años.

6.2.3 Características de la medición de litemia en los estudios incluidos³

Once de los catorce estudios reportan el momento del día en que se obtenían los niveles séricos de litio de los participantes: en siete estudios la obtenían a las 12 horas posterior a la última dosis de litio^{72-74,76,78,81,84}; 2 estudios entre las 10 y 12 horas posterior a la última dosis de litio⁸²⁻⁸³; en un estudio la obtenían entre 8 y 12 horas posterior a la última dosis de litio⁷⁷; y en un estudio entre 12 y 24 horas posterior a la última dosis de litio⁸⁰. En referencia a la frecuencia de medición de la litemia, tres reportaban mediciones anuales^{79,82-83}; dos estudios reportaban mediciones mensuales^{74,77}; dos reportaban mediciones bimensuales^{76,81}; uno reportaba mediciones trimestrales⁸³; uno reportaba mediciones a los 6 y 18 meses⁸⁴ (De Paulo et al., 1986); y un estudio reportaba mediciones a los 4 y 12 meses⁷⁸.

Los catorce estudios reportaron los niveles séricos de litio dentro de los que se encontraban los pacientes durante las valoraciones, encontrándose un rango entre 0,3mmol/L y 1,2mmol/L. Únicamente dos estudios⁷⁹⁻⁸⁰ informaron que un grupo de pacientes dentro del estudio presentaron niveles séricos de litio por encima de 1,2mmol/L (7,26% y 12,07% de los participantes).

Con respecto a la forma de reportar los niveles séricos de litio, un total de seis estudios los reportan con media y desviación estándar^{73,75,78,80,84-85}; tres estudios con media y rango^{72,82-83}; dos estudios con rango únicamente^{74,81}; un estudio con media y error estándar de la media⁷⁶; un estudio con media, desviación estándar y rango⁷⁷; y un estudio con mediana y rango intercuartílico⁷⁹.

6.4 Hallazgos de los estudios

De los catorce estudios incluidos, solo uno reportó la frecuencia global de eventos adversos, la cual fue 40,0%⁷³, mientras que los estudios restantes reportaron frecuencias por tipo de evento; y un estudio reportó la frecuencia de pacientes que presentaron más de un evento adverso⁷⁷. Otro estudio realizando análisis de regresión lineal encontró una asociación estadísticamente significativa entre los

niveles séricos de litio y la prevalencia de efectos adversos ($R^2=0,031$; $p<0,05$), aun cuando se ajustaba por estado de ánimo ($R^2=0,021$; $p<0,05$)⁷⁴.

Además de la heterogeneidad en el reporte de frecuencia, se encontraron múltiples formas de detección de eventos adversos (autorreporte, parámetros fisiológicos o pruebas de laboratorio), y, asimismo, estas formas de detección variaron según el tipo de evento a medir. Uno de los estudios⁷⁷ que utilizó el autorreporte encontró que la probabilidad de tener cualquier efecto adverso era mayor durante el primer mes de tratamiento, comparado con los siguientes meses (1° mes de tratamiento=77,5%; 4° mes=51,0%; $p<0,01$; 5° mes=53,1%; $p<0,02$; 6° mes:=53,1%; $\chi^2=4,57$; $p<0,05$)⁷⁷.

6.4.1 Niveles séricos de litio y efectos adversos renales

Diez estudios evaluaron la presencia de al menos un efecto adverso a nivel renal^{72-76,79-82,84}.

La manifestación renal más comúnmente reportada fue la poliuria, cuya frecuencia absoluta osciló entre el 10,0% y el 36,0% (cinco estudios; $N=762$)^{72-73,76,82,84}. Uno de los estudios ($N=94$)⁷⁶ reportó que la frecuencia de poliuria fue menor en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,4-0,6mmol/L (17,0%) que en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,8-1,0mmol/L (34,0%). Otra manifestación renal reportada fue la polidipsia, con una frecuencia absoluta que osciló entre el 10,0% y el 60,0% (tres estudios; $N=630$)^{72-73,82}. La nicturia sólo fue reportada en un estudio ($N=480$)⁸², con una frecuencia absoluta del 16,0%. En relación con la aparición de enfermedad renal crónica, entendida como una tasa de filtración glomerular estimada menor a 60cc/min/1,73m² ($eTFG<60cc/min/1,73m^2$), se encontró una frecuencia absoluta entre el 12,0% y el 51,4% (dos estudios; $N=1592$)^{75,79}. Un estudio informó que los cambios en el volumen y la densidad urinaria se presentaron durante los primeros dos años, posterior a lo cual no hubo más progresión⁸².

Al evaluar enfermedad renal crónica, se encontraron dos estudios con resultados complementario; uno de ellos encontró que la frecuencia de enfermedad renal crónica era de 24,5% en pacientes con niveles séricos de litio menores a 1,2mmol/L, y de 51,4% en pacientes con niveles séricos de litio mayores a 1,2mmol/L ($p < 0,0001$)⁷⁹; mientras que un segundo estudio no identificó diferencia en los niveles séricos de litio de los pacientes que desarrollaron enfermedad renal crónica (N=118; 0,71mmol/L; DE 0,12) y los que no desarrollaron enfermedad renal crónica (N=894; 0,70mmol/L; DE 0,11, valores de significancia no reportados)⁷⁵.

Un estudio en específico⁷⁴ evaluó los niveles séricos de litio en relación con la aparición de efectos adversos, encontrando que los niveles séricos de litio se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar poliuria (OR=4,63; IC95%=3,47 a 6,18; N=186) y polidipsia (OR=4,99; IC95%3,73 a 6,68; N=186). Otro estudio⁸¹ comparó puntajes de reporte severidad de poliuria (puntuación del 1 al 5) con relación a los niveles séricos de litio de los participantes, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la severidad de la poliuria reportada en los pacientes que manejaban niveles séricos de litio entre 0,3-0,45mmol/L (puntaje de severidad de poliuria=0,33+-0,40) con respecto a los que manejaban niveles séricos de 0,46-0,6mmol/L (puntaje de severidad de poliuria=0,47+-0,47), de 0,61-0,75mmol/L (puntaje de severidad de poliuria=0,50+-0,48) y 0,76-0,9mmol/L (puntaje de severidad de poliuria=0,72+-0,49) ($p < 0,05$).

Tres estudios evaluaron la correlación entre los niveles séricos de litio y diferentes variables fisiológicas^{82,84}. Uno de los dos estudios no encontró correlación entre los niveles séricos de litio y los niveles de creatinina sérica (valores de significancia no reportados)⁸⁴, mientras que el otro una correlación positiva ($r=0,19$; $p < 0,001$)⁸². Por el contrario, un estudio encontró una correlación positiva entre los niveles séricos de litio y el volumen urinario ($r=0,39$; $p=0,015$)⁸⁴, y el otro no encontró correlación (valores de significancia no reportados)⁸². Adicionalmente, uno de los dos estudios encontró una correlación negativa entre los niveles séricos de litio y la densidad urinaria ($r=-0,16$); no así entre los niveles séricos de litio y los niveles de proteinuria (valores de significancia no reportados)⁸².

En otro sentido, un estudio por su parte identificó que el clearance de creatinina se correlaciona de forma inversa con la duración de tratamiento con litio ($R^2=0,5864$; $p<0,0001$) y la dosis acumulativa de litio durante el tiempo de tratamiento ($R^2=0,1616$; $p<0,0001$)⁸⁰. Usando regresión lineal múltiple, este mismo estudio encontró asociación entre la alteración en la función renal con la edad (HR=-0,7379; IC95%=-0,9579 a -0,5179; 248 pacientes) y el tiempo de exposición al litio (HR=-1,295; IC95%=-1,668 a -0,9220; $p<0,0001$), no así con otras variables como el sexo (HR=6,648; IC95%=-0,4863 a 13,78; $p=0,0676$), la presencia de comorbilidades como la diabetes (HR=-2,604; IC95%=-12,96 a 7,748; $p=0,6200$), hipertensión (HR=-7,630; IC95%=-16,27 a 1,016; $p=0,0833$), o el uso de otros medicamentos con potencial nefrotóxico (HR=-0,8984; IC95%=-4,481 a 2,684; $p=0,6211$)⁸⁰; estos datos fueron similares en otro estudio⁷⁵ en el que la edad al inicio de la terapia con litio (OR=1,03; IC95%=1,007 a 1,06; $p=0,014$) y la duración de exposición al litio se asociaron a un detrimento de la función renal (OR=1,03; IC95%=1,01 a 1,05)⁷⁵. En este sentido, uno de los estudios reportó que la mediana de tiempo en que los participantes desarrollaron enfermedad renal crónica estadio 3 fue 15,2 +- 9,6 años⁸⁰.

6.4.2 Niveles séricos de litio y efectos adversos endocrino-metabólicos

Un total de siete estudios evaluaron la presencia de al menos un efecto adverso a nivel endocrino-metabólico^{72-73,76,79-80,83,85}.

Los efectos adversos reportados incluyen la ganancia de peso, cuya frecuencia absoluta se encontró entre el 9,0% y el 73,0% (cuatro estudios; N=724)^{72-73,76,83}. Uno de los estudios (N=94)⁷⁶ reportó que la frecuencia de ganancia de peso fue menor en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,4-0,6mmol/L (13,0%) que en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,8-1,0mmol/L (28,0%). El hipotiroidismo fue reportado con una frecuencia absoluta entre 16,9% y 44,3% (dos estudios; N= 639)^{72,79}. La hipercalcemia fue identificada en dos estudio con una frecuencia absoluta de entre 5,1% y 17,6% (N=828)⁸⁰. Un estudio reportó una serie de efectos adversos endocrino-metabólicos (N=580)⁷⁹ en función de si los

participantes habían presentado al menos una litemia por encima de 1,2mmol/L, encontrando hipotiroidismo con una frecuencia absoluta de 28,2% a 44,3% ($p=0,0124$); hipertiroidismo con una frecuencia absoluta de 8,4% a 15,7% ($p=0,0750$); hiponatremia con una frecuencia absoluta de 14,1% a 31,4% ($p=0,0003$); hipernatremia con una frecuencia absoluta de 17,5% a 40,0% ($p=0,0008$); hipocalcemia con una frecuencia absoluta de 2,9% a 8,6% ($p=0,0309$); e hipercalcemia con una frecuencia absoluta de 5,1% y 15,7% ($p=0,0024$). Finalmente, un estudio reportó la frecuencia absoluta de bocio entre los pacientes que recibían litio, siendo esta del 55,0% ($N=192$)⁸⁵.

Sólo un estudio evaluó de manera analítica riesgo de presentar efectos adversos endocrino-metabólicos en relación con los niveles séricos de litio, siendo estos el aumento del volumen tiroideo ($OR=14,81$; $IC95\%=8,56$ a $21,07$; $N=63$), así como los niveles de TSH ($p<0,001$)⁸⁵, ajustado por el uso de levotiroxina.

Sólo un estudio evaluó correlación entre niveles séricos de litio y eventos adversos, reportando ausencia de correlación con la ganancia de peso (valores de significancia no reportados)⁸³. Este mismo estudio encontró que la ganancia de peso era mayor durante los dos primeros años de tratamiento, y posteriormente se estabilizaba. Otro estudio no encontró relación entre la duración del tratamiento con litio y el volumen tiroideo ($p=0,098$)⁸⁵. Finalmente, un estudio identificó correlación entre el número de años de tratamiento con litio y el incremento en los niveles séricos de calcio ($p=0,0049$) y de PTH ($p=0,0063$)⁸⁰.

6.4.3 Niveles séricos de litio y efectos adversos cardiacos

Sólo uno de los estudios evaluó la presencia de al menos un efecto adverso a nivel cardiaco⁷⁸. En este estudio se reportó la presencia de inversión de la onda T en el electrocardiograma con una frecuencia absoluta de 21,0% ($N=53$); sin embargo, no logran establecer una correlación entre estos cambios en la onda T y los niveles séricos de litio. Por otro lado, no se evidenciaron cambios significativos en la amplitud del complejo QRS, el segmento ST o el QT corregido (QT-c).

6.4.4 Niveles séricos de litio y efectos adversos gastrointestinales

Cuatro estudios evaluaron la presencia de al menos un efecto adverso a nivel gastrointestinal^{72,74,76,83}.

Dentro de los efectos adversos reportados se encuentra la diarrea, de la cual se encontró una frecuencia absoluta entre los 6,0% y 34,0% (tres estudios; N=533)^{72,76,83}. Uno de los estudios (N=94)⁷⁶ reportó que la frecuencia de diarrea fue menor en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,4-0,6mmol/L (17,0%) que en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,8-1,0mmol/L (34,0%). Otros efectos adversos reportados fueron las náuseas y el dolor abdominal, con una frecuencia de 8,5% y 6,8% respectivamente (un estudio; N=59)⁷². Las quejas gastrointestinales disminuyeron luego de seis meses de tratamiento según reportó uno de los estudios⁸³.

Dos estudios evaluaron la asociación entre los niveles séricos de litio y la aparición de diarrea^{74,83}, ambos reportaron asociación entre estas dos variables (OR=3,66; IC95%=2,81 a 4,77; N=186). En referencia a otros efectos adversos, uno de los dos estudios reportó un aumento del riesgo de desarrollar náuseas en relación con los niveles séricos de litio (OR=1,51; IC95%=1,07 a 2,11; N=186), así como de desarrollar vómito (OR=2,06; IC=1,16 a 3,67; N=186); pero no encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de litio y dolor abdominal (OR=0,95; IC95%=0,67-1,33; N=186)⁷⁴.

6.4.5 Niveles séricos de litio y efectos adversos neurológicos

Seis estudios evaluaron la presencia de al menos un efecto adverso a nivel neurológico^{72-74,76,81,83}.

El temblor fue el efecto secundario más frecuentemente reportado, con una frecuencia absoluta que se encontraba dentro del rango de 3,0% y 39,0% (cuatro estudios; N=724)^{72,73,76,83}. Uno de esos estudios (N=94)⁷⁶ reportó que la frecuencia de temblor fue menor en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,4-

0,6mmol/L (15,0%) que en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,8-1,0mmol/L (32,0%). Por otro lado, la frecuencia de pérdida de memoria fue reportada sólo en un estudio, con una frecuencia absoluta del 39,0% (N=59)⁷². Un estudio reportó que el temblor disminuyó tras el primer año de tratamiento⁸³.

Sólo un estudio evaluó el riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos en función de los niveles séricos de litio⁷⁴, encontrando un riesgo estadísticamente significativo en la aparición de temblor (OR=1,96; IC-95%=1,52 a 2,53; N=186), y de problemas de concentración (OR=1,82; IC 1,42 a 2,35; N=186). Otro estudio⁸¹ comparó puntajes de reporte severidad del temblor (puntuación del 1 al 5) con relación a los niveles séricos de litio de los participantes, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la severidad del temblor reportado en los pacientes que manejaban niveles séricos de litio entre 0,3-0,45mmol/L (puntaje de severidad de temblor=0,22+-0,35) con respecto a los que manejaban niveles séricos de 0,46-0,6mmol/L (puntaje de severidad de temblor=0,23+-0,40), de 0,61-0,75mmol/L (puntaje de severidad de temblor=0,33+-0,38) y 0,76-0,9mmol/L (puntaje de severidad de temblor=0,48+-0,39) (valores de significancia no reportados).

Un estudio evaluó correlación entre los niveles séricos de litio y la frecuencia de algunos eventos adversos, encontrando una correlación entre los niveles séricos de litio y la frecuencia de temblor ($r=0,14$; $p<0,001$); sin embargo, no encontraron correlación entre los niveles séricos de litio y la frecuencia de problemas de memoria, ni de concentración (valores de significancia no reportados)⁸³.

6.4.6 Niveles séricos de litio y efectos adversos dermatológicos

Sólo un estudio evaluó la presencia de al menos un efecto adverso a nivel dermatológico⁷². En dicho estudio se reportó psoriasis con una frecuencia absoluta de 3,9% (N=101).

6.4.7 Niveles séricos de litio y efectos adversos varios

Cuatro estudios la presencia de al menos un síntoma adicional, que no fuesen incluidos en los anteriores grupos^{72,74,76,83}. Un quinto estudio reporta la presencia de otros síntomas⁷³, sin embargo, no describe cuáles fueron.

Uno de los efectos adversos reportados fue la impotencia sexual, encontrada con una frecuencia absoluta de 8,5% (un estudio; N=59)⁷². Otro estudio (N=94)⁷⁶ reportó que la frecuencia de sabor metálico en la boca fue menor en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,4-0,6mmol/L (16,0%) que en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,8-1,0mmol/L (0,0%); y, por el contrario, la presencia de insomnio fue mayor en el grupo de niveles séricos de 0,4-0,6mmol/L (21,0%) que en el grupo de participantes con niveles séricos de 0,8-1,0mmol/L (32,0%).

Adicionalmente, con relación a estudios de asociación, uno de los estudios encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de fatiga y el aumento en los niveles séricos de litio (OR=1,33; IC 1,04 a 1,70; N=186)⁷⁴.

Con relación a esto último, un único estudio no encontró correlación entre los niveles séricos de litio y la frecuencia de fatiga (valores de significancia no reportados)⁸³.

6.5 Análisis de subgrupos

6.5.1 Efectos adversos en función de la polaridad afectiva

Dos estudios realizaron además un análisis en relación con la aparición de efectos adversos en función de la polaridad afectiva en que se encontraban los participantes al momento de realización de los estudios^{74,78}.

Uno de los dos estudios reportó que en relación con presentar polaridad maníaca existe un menor riesgo de referir alguno de los siguientes síntomas (N=186): náusea (OR=0,61; IC95%=0,55 a 0,67), diarrea (OR=0,90; IC95%=0,83 a 0,98), vómito (OR=0,71; IC95%=0,60 a 0,84), dolor abdominal (OR=0,63; IC95%=0,57 a 0,69),

fatiga (OR=0,37; IC95%=0,34 a 0,41), problemas de concentración (OR=0,43; IC95%=0,39 a 0,47), y temblor (OR=0,63; IC95%=0,58 a 0,69)⁷⁴. Sin embargo, en este mismo estudio no encontraron resultados estadísticamente significativos en relación con poliuria (OR=0,92; IC95%=0,84 a 1,01); y polidipsia (OR=0,91; IC95%=0,83 a 1,00). Por su parte, el otro estudio encontró una correlación positiva entre la disminución en puntajes de depresión (usando la *comprehensive psychopathological rating scale*) y la disminución de la frecuencia cardíaca ($r=0,32$; $p<0,01$)⁷⁸.

6.5.2 Efectos adversos en función del sexo

Seis estudios incorporaron información con respecto a la presencia de diferencias en la presencia de efectos adversos en función del sexo de los participantes^{75,79-80,82-83,85}.

Dos estudios reportaron de forma individual la frecuencia de enfermedad renal crónica para hombres y para mujeres, encontrando una frecuencia absoluta de 4,8% a 23,5% en hombres y de 7,2% a 30,9% en mujeres (N hombres=698; N mujeres=894)^{75,79}. Adicionalmente, un estudio hizo distinción en la frecuencia de otros efectos adversos en función del sexo (N hombres=243; N mujeres=337), describiendo una frecuencia absoluta de hipotiroidismo en hombres de 26,0% y de 34,1% en mujeres; hipertiroidismo en hombres de 7,0% y en mujeres de 11,0%; hiponatremia en hombres de 19,3% y en mujeres de 20,8%; hipernatremia en hombres de 16,0% y en mujeres de 16,3%; hipocalcemia en hombres de 4,5% y en mujeres de 3,0%; e hipercalcemia en hombres de 4,5% y en mujeres de 7,7%⁷⁹.

Por otro lado, un estudio encontró que el volumen tiroideo en las mujeres que reciben litio es significativamente menor al de los hombres ($p<0,0001$)⁸⁵; y otro estudio encontró que la ganancia de peso, tanto en términos de peso en kilos como en porcentaje de peso corporal, es significativamente mayor en mujeres que en hombres (valores de significancia no reportados)⁸³.

Finalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de enfermedad renal crónica⁸⁰, el aumento del volumen urinario⁸², y la presencia de temblor⁸³ entre hombres y mujeres (valor de significancia no reportado).

6.5.3 Descontinuación del tratamiento por efectos adversos

Únicamente tres estudios reportan la salida de participantes del estudio como consecuencia directa de efectos adversos^{72-73,76}, con una frecuencia absoluta entre el 8,0% y el 18,6%; sólo uno de ellos refiriendo que la frecuencia era mayor entre los pacientes que tenían mayores niveles séricos de litio (0,4mmol/L a 0,6mmol/L vs. 0,8mmol/L a 1,0mmol/L, valor de significancia no reportado)⁷⁶.

7. Discusión

7.1. Resumen de los resultados más relevantes

No fue posible establecer la frecuencia global de efectos adversos, debido a que todos los estudios reportaban de manera independiente efectos adversos por órgano afectado; y salvo un sólo estudio, ninguno describió los participantes que presentaron más de un evento adverso (cuando se medía más de un evento adverso). Se encontró una frecuencia del 77,5% en el primer mes⁷⁷, que se encuentra dentro del rango reportado por Gitlin et al. (2016)³⁶. Sin embargo, la forma de reportar estos eventos adversos es susceptible de sesgo por la forma de medición realizada (autorreporte). En cualquier caso, se describió que estos efectos adversos, dentro de los que se incluye la poliuria, el temblor, las molestias gastrointestinales y el aumento de peso, se relacionan con niveles séricos de litio mayores; aunque parece que la frecuencia de estos efectos adversos tiende a disminuir durante los primeros meses de tratamiento; y además tienden a estar sobrerrepresentados cuando los pacientes se encuentran dentro del espectro depresivo de la enfermedad bipolar.

Cabe resaltar que con respecto a la enfermedad renal crónica encontramos dos estudios que parecen sugerir un papel más importante del tiempo de exposición al litio y la edad de inicio del tratamiento, no tanto así de los niveles séricos de litio en que se encuentren los pacientes, ya que los resultados fueron contradictorios al encontrar asociación, incluso cuando se ajustaba por comorbilidades o el uso de otros medicamentos con potencial nefrotóxico; lo que coincide con los hallazgos de Bochetta et al. (2013), quienes en un estudio transversal encontraron una menor tasa de filtración glomerular en pacientes mayores (reducción de 0,73cc/min/1,73m² por año (IC95%=-0,82 a -0,65)), con tratamientos más largos con litio (reducción de 0,73cc/min/1,73m² por año de tratamiento (IC95%=-0,91 a -0,55))⁸⁶, y en mujeres (reducción de 3,47cc/min/1,73m² (IC95%=0,91 a 6,02)); y por Davis et al (2018), quienes en una revisión de la literatura indicaron que parece que la duración del

tratamiento y el aumento en la edad, así como la presencia de al menos una medición sérica de litio superior a 1,0mmol/L⁸⁷, aunque remitiéndonos al estudio original de Kirkham et al. (2014) estos cambios eran significativos durante los primeros 3 meses de tratamiento y a partir de los 6 meses no existía una diferencia detectable en la tasa de filtración glomerular estimada⁸⁸.

Con relación a las alteraciones endocrino-metabólicas, encontramos asociación entre los niveles séricos de litio y el desarrollo de bocio, así como con los niveles séricos de TSH; y encontramos un aumento de frecuencia de eventos adversos en función de si los pacientes habían presentado al menos un nivel sérico de litio por encima de 1,2mmol/L, sin embargo, con relación a este hallazgo no se realizaron pruebas de asociación ya que sólo se reportaron valores absolutos de frecuencia.

Al evaluar las diferencias entre hombres y mujeres se encontró que en general los efectos adversos en frecuencia son más frecuentes en mujeres que en hombres, sin embargo, para la gran mayoría de estos no se realizaron pruebas de asociación; sólo encontrándose asociación con relación a la ganancia de peso, sin encontrarse en función del desarrollo de enfermedad renal crónica. A pesar de que se identificó que el volumen tiroideo incrementa más en hombres que en mujeres, la frecuencia reportada fue mayor en mujeres que en hombres. Si bien nosotros no encontramos asociación directa (por la forma en que se reportaron los resultados en este aspecto), al remitirnos al estudio de Jhonston et al. (1999), en él también se identifica una mayor prevalencia de hipotiroidismo en mujeres que en hombres ($\chi^2=15,7$; d.f=1, $p<0,0001$), y con una mediana de inicio mucho menor (24 meses Vs. 59 meses)⁵³.

En relación con la discontinuación de eventos adversos, se reportó una frecuencia máxima de 18,6%, la cual fue mucho menor que la reportada en la literatura encontrada (Jaward et al., 2018; Mago et al., 2014); si bien identificamos que las quejas por efectos adversos fueron mayores en los participantes que recibían dosis altas, esto no necesariamente se tradujo en abandono del tratamiento. En este sentido, Nolen et al. (2013), no reportó diferencias en la tasa de abandono del

tratamiento en ninguno de los grupos del estudio (niveles séricos de litio menores a 0,6mmol/L; niveles séricos de litio entre 0,6-1,2mmol/L y placebo)²⁴.

7.2. Comparación y hallazgos con estudios similares

Sólo identificamos una revisión sistemática que también evaluaba la asociación de efectos adversos asociados a los niveles séricos de litio, aunque este se trataba de un objetivo secundario del estudio. Nolen et al. (2019) incluyó dos estudios con los que reportó que los efectos adversos eran más frecuentes a medida que incrementaban los niveles séricos de litio¹⁷. Nuestro estudio cuenta con más estudios evaluados, incluyendo los dos de la revisión sistemática de Nolen et al., y teniendo en cuenta que se tratan de dos estudios que evalúan sólo eventos adversos medidos por autorreporte, sin realización de pruebas de asociación, por lo que no hacen una especificación por tipo de evento adverso o por sistema afectado, como se ha intentado hacer en el presente estudio.

Como se ha mencionado, los efectos a nivel de ganancia de peso han sido contradictorios, y en este aspecto hemos identificado un estudio de farmacovigilancia de Greil et al. (2023) en el que se comparó la ganancia de peso reportada por el litio en comparación con otros medicamentos usados para la enfermedad bipolar, incluyendo anticonvulsivantes y antipsicóticos, encontrando que genera un aumento de peso mayor que la lamotrigina, sin ser estadísticamente significativo, y mucho menor que el de la olanzapina, quetiapina y risperidona⁸⁹, por lo que en este aspecto parece ser una alternativa más segura. Por su parte, Ambrosiani et al. (2018), no encontró asociación entre el litio y el desarrollo de tumores a nivel renal o tiroideo⁹⁰. Estos dos estudios a diferencia del nuestro no establecen relación en función de los niveles séricos de litio de los pacientes que conformaron las muestras.

7.3. Fortalezas y limitaciones

Este es la revisión sistemática con más estudios incluidos que aborda la relación entre los niveles séricos de litio y la aparición de efectos adversos que pudimos encontrar en la literatura, lo que ha permitido realizar una recopilación más exhaustiva de la evidencia existente, y es la primera que aborda este tema como objetivo principal de la investigación, pues en los demás encontrados se trataba más de un objetivo secundario o un hallazgo adicional. Adicional a ello, esta revisión permitió hacer descripción por tipo de desenlace, lo que permite desglosar la información de manera más efectiva y así establecer conclusiones y recomendaciones por evento adverso, en especial los más significativos en relación con el litio (desenlaces renales y metabólicos).

Una importante limitante del presente estudio consiste en la calidad de la evidencia, dado que muchos de los estudios incluidos cuentan con un riesgo alto de sesgos, no hay estandarización del reclutamiento de los participantes dado la modificación de los eventos adversos (hay al menos cuatro criterios diagnósticos diferentes entre los estudios); presentan formas de medición de los desenlaces muy heterogénea e incluyen métodos altamente susceptibles a sesgos de medición (el autorreporte de eventos adversos), desconociendo métodos de análisis de causalidad de efectos un poco más robustos y usados para este fin (como el algoritmo de Naranjo para la evaluación de una reacción adversa a un medicamento)⁹¹; el no realizar ajustes por factores de confusión y la alta heterogeneidad, que impidió la generación de estimadores resumidos e incluso de plantear la posibilidad de metaanalizar los resultados. Llama la atención la fecha de publicación de los estudios incluidos: el más antiguo fue publicado en 1981 y nueve de ellos son de antes del año 2000; esto puede reflejar una pérdida de interés en el estudio de este medicamento.

Otra limitación de nuestro estudio fue que muchos de los estudios seleccionados para elegibilidad no fueron recuperados, lo que supuso la pérdida de más del 45% de los estudios seleccionados, lo que probablemente pudo afectar la cantidad de estudios incluidos en la revisión, y así mismo la robustez de la información obtenida.

7.4. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación

Dado la calidad de la evidencia, no podríamos aseverar de manera certera que no existe una asociación entre los niveles séricos de litio y la aparición de eventos adversos, sí parece razonable siempre que se haya documentado una adecuada tolerancia al litio, en casos con pobre respuesta al tratamiento, titular los niveles séricos de litio hasta 1,0mmol/L o incluso hasta 1,2mmol/L; teniendo especial cuidado en la población mayor, en quienes la edad parece ser una variable independiente en el riesgo de desarrollar complicaciones, especialmente a nivel renal, y en aquellos pacientes que reciben de forma crónica litio.

En este mismo sentido, a nivel de investigación de este estudio resaltamos la necesidad de desarrollarse estudios con mejor calidad metodológica con la finalidad de fortalecer la evidencia en este tema: análisis basados en registros de farmacovigilancia, control de fuentes de sesgo (selección: uso de métodos de aleatorización, estandarización de los criterios diagnósticos de los participantes incluidos; medición: uso de instrumentos objetivos, análisis de causalidad de los casos; y análisis: ajuste de por variables de confusión).

8. Conclusiones

Basados en la información extraída de los estudios incluidos podemos concluir que los efectos adversos en relación con el litio son un problema frecuente entre los pacientes que lo toman, pero no hay evidencia contundente que permita establecer que, exista una relación dosis-respuesta entre los niveles séricos de litio dentro del rango terapéutico (entre 0,4 y 1,2mmol/L), y la probabilidad de presentar eventos adversos en pacientes con trastorno bipolar en fase de mantenimiento. La evidencia sugiere además que los eventos adversos tales como el temblor, la poliuria, o ganancia de peso, tienden a disminuir tras los primeros meses de tratamiento. En el caso de la enfermedad renal crónica, parece ser más relevante su asociación con la edad de inicio del litio y el tiempo de exposición al medicamento.

Es más probable que los pacientes se quejen de efectos adversos autorreportados cuando se encuentran hacia la polaridad afectiva depresiva que cuando se encuentra en polaridad afectiva maniforme. Las mujeres presentan con mayor frecuencia efectos adversos metabólicos, sin embargo, no hay evidencia contundente que establezca asociación entre el sexo y el riesgo de desarrollar efectos adversos, salvo para el aumento de peso. No hay suficiente información para determinar la influencia que tienen los efectos adversos en la discontinuación del tratamiento con litio.

Se requieren estudios con manejo adecuado de los sesgos de selección y medición y con un adecuado control de la confusión.

9. Anexos

Anexo 1: Resumen evaluación de sesgos de estudios de cohortes


| Escala Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|---------------|--------------------------|--|------------------|------------------|-------------------------|-------------|---------------------------|-------|-----------------|
| Estudio | Selección | | | | Comparabilidad | | Resultado | | | Total | Riesgo de sesgo |
| | Representatividad | Grupo control | Determinación exposición | Resultado de interés no estuvo al inicio | Factor principal | Factor adicional | Evaluación de resultado | Seguimiento | Adecuación de seguimiento | | |
| Page C. 1983 | - | - | * | * | * | - | * | - | - | 5 | Bajo |
| Wilting I. 2009 | * | - | * | * | * | - | * | * | - | 6 | Bajo |
| Van Alphen A. 2021 | * | * | * | * | * | - | * | * | * | 8 | Bajo |
| Peselow E. 1981 | - | - | * | * | * | - | * | - | - | 4 | Medio |
| Bucht G. 1984 | - | - | - | * | * | - | * | * | - | 4 | Medio |
| Dineen R. 2017 | * | - | * | * | * | - | * | * | - | 6 | Bajo |
| Boivin E. 2023 | * | * | * | * | * | - | * | * | - | 7 | Bajo |
| Schou M. 1988 | * | - | - | * | * | - | * | * | - | 5 | Medio |
| Vestergaard P. 1988 | * | - | - | * | * | - | * | * | - | 5 | Medio |
| De Paulo R. 1986 | - | * | - | * | * | - | * | * | - | 5 | Medio |

ANEXO 2: Resumen evaluación de sesgos de estudios de casos y controles

| Escala Newcastle-Ottawa para estudios de casos y controles | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------|------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|-------|-----------------|
| Estudio | Selección | | | | Comparabilidad | | Exposición | | | Total | Riesgo de sesgo |
| | Definición de caso | Representatividad | Selección controles | Definición controles | Factor principal | Factor adicional | Evaluación de exposición | Evaluación casos y controles | Tasa no respuesta | | |
| Bauer M. 2007 | * | - | * | * | * | - | * | - | - | 5 | Medio |

ANEXO 3: Resumen evaluación de sesgos de ensayos clínicos

| Herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane versión 2.0 | | | | | | |
|--|-----------------------------------|--|------------------------|------------------------|--|--------------|
| Estudios | Generación de secuencia aleatoria | Desviación de las intervenciones previstas | Resultados incompletos | Medición del resultado | Selección de los resultados reportados | Otros sesgos |
| Vestergaard P. 1998 | Yellow | Yellow | Yellow | Yellow | Green | Green |
| Gelenberg A. 1989 | Yellow | Green | Yellow | Green | Green | Green |
| Maj, M. 1986 | Red | Yellow | Yellow | Red | Yellow | Green |

 Bajo riesgo
 Riesgo incierto
 Alto riesgo

10. Bibliografía

1. Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. *et al.* bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4; 18008.
2. Vigo, D., Thornicroft, G. & Atun, R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3;171–178.
3. Bessonova L, Ogden K, Doane MJ, O'Sullivan AK, Tohen M. The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020; 12:481-497.
4. Simon J, Pari AAA, Wolstenholme J, Berger M, Goodwin GM, Geddes JR. The costs of bipolar disorder in the United Kingdom. *Brain Behav*. 2021;11(10): e2351.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159(4 Suppl):1-50.
6. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30(6):495-553.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
8. Malhi GS, Bell E, Bassett D, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021;55(1):7-117.
9. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; September 2014.
10. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(2):180-195.
11. Del Matto L, Muscas M, Murru A, et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020; 116:142-153.
12. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346: f3646.

13. Araya P, Martínez C, Barros J. Lithium in Drinking Water as a Public Policy for Suicide Prevention: Relevance and Considerations. *Front Public Health*. 2022.
14. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2679.
15. Ochoa ELM. Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(1):85-97.
16. Severus WE, Kleindienst N, Seemüller F, Frangou S, Möller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder--a review? *Bipolar Disord*. 2008;10(2):231-237.
17. Nolen WA, Licht RW, Young AH, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disord*. 2019;21(5):394-409.
18. Hsu CW, Carvalho AF, Tsai SY, et al. Lithium concentration and recurrence risk during maintenance treatment of bipolar disorder: Multicenter cohort and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(4):368-378.
19. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
20. Bendz H, Aurell M, Balldin J, et al. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9: 1250–1254.
21. Fairbrother F, Petzl N, Scott JG, Kisely S. Lithium can cause hyperthyroidism as well as hypothyroidism: A systematic review of an under-recognised association. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(5):384-402.
22. Schoot TS, Molmans THJ, Grootens KP, Kerckhoffs APM. Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020; 31:16-32.
23. Taylor D, Barnes T, Young A. Bipolar Disorder. En: *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. Fourteenth Edition. Wiley Blackwell. 2018; p. 247-304.
24. Nolen WA, Weisler RH. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144). *Bipolar Disord*. 2013;15(1):100-109.
25. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016;18(2):174-182.

26. Hooshmand F, Miller S, Dore J, et al. Trends in pharmacotherapy in patients referred to a bipolar specialty clinic, 2000-2011. *J Affect Disord.* 2014; 155:283-287.
27. Jawad I, Watson S, Haddad PM, Talbot PS, McAllister-Williams RH. Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018; 16;8(12):349-363.
28. Mago R, Borra D, Mahajan R. Role of adverse effects in medication nonadherence in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014 Nov-Dec;22(6):363-6.
29. Öhlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M, Salander Renberg E, Werneke U. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry.* 2018 Feb 7;18(1):37.
30. Malhi GS, Berk M. Is the safety of lithium no longer in the balance? *Lancet.* 2012;379(9817):690-692.
31. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant.* 2009;18(9):951-75.
32. Lang EJ, Davis SM. Lithium neurotoxicity: the development of irreversible neurological impairment despite standard monitoring of serum lithium levels. *J Clin Neurosci.* 2002 May;9(3):308-9.
33. Gitlin MJ. Lithium: serum levels, renal effects, and dosing strategies. *Community Ment Health J.* 1992 Aug;28(4):355-62.
34. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9817):721-728.
35. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet.* 2015;386(9992):461-468.
36. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016 Dec;4(1):27.
37. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:329–45.
38. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced downregulation of Aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest* 1995; 95:1838–45.
39. Paul R, Minay J, Cardwell C, Fogarty D, Kelly C. Review: Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. *Journal of Psychopharmacology.* 2010;24(10):1425-1431.

40. Łukawska E, Frankiewicz D, Izak M, Woźniak A, Dworacki G, Niemir ZI. Lithium toxicity and the kidney with special focus on nephrotic syndrome associated with the acute kidney injury: A case-based systematic analysis. *J Appl Toxicol*. 2021;41(12):1896-1909.
41. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathé AA, Sjödin I. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(9):1250-1254.
42. Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry*. 2001;16(4):199-206.
43. Van Melick EJ, Meinders A, Hoffman T, Egberts T. Renal effects of long-term lithium therapy in the elderly: a cross-sectional study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008;23(3):685-692.
44. Scherf-Clavel M, Treiber S, Deckert J, Unterecker S, Hommers L. Drug-Drug Interactions Between Lithium and Cardiovascular as Well as Anti-Inflammatory Drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(5):229-234.
45. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53:139–47.
46. Be Haack S, Seeringer A, Thürmann PA, Becker T, Kirchheiner J. Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: genes or gender? *Pharmacogenomics*. 2009;10(9):1511-1526.
47. Teixeira NA, Karniol IG. The influence of age and sex on weight variation in rats treated chronically with lithium chloride. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1982; 51:1–5.37.
48. Sussman N, Ginsberg D. Effects of psychotropic drugs on weight. *Psychiatr Ann* 1999; 29:580–94.
49. Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *South Med J* 1989; 82:611–7.
50. Vendsborg PB, Rafaelsen OJ. Lithium in man: effect on glucose tolerance and serum electrolytes. *Acta Psychiatr Scand* 1973; 49:601–10.
51. Vendsborg PB, Prytz S. Glucose tolerance and serum lipids in man after long-term lithium administration. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53:64–9.
52. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its adverse metabolic effects. *J Psychopharmacol* 2006; 20:347–55.
53. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175:336–9.

54. Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27:104–7.
55. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3):313-317.
56. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(4):501-508.
57. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G. el-H Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2844.
58. Bucht G, Smigan L, Wahlin A, Eriksson P. ECG changes during lithium therapy. A prospective study. *Acta Med Scand.* 1984;216(1):101-4.
59. Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clin Cardiol.* 2017;40(12):1363-1367.
60. Bowden CL. Acute and maintenance treatment with mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:269-75.
61. Gelenberg AJ JJ. Lithium tremor. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:283–7.
62. Dols A, Sienaert P, Gerven H Van, Schouws S, Stevens A, Kupka R, et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilisers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28:287-96.
63. Boltan DD, Fenves AZ. Effectiveness of normal saline diuresis in treating lithium overdose. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008 Jul;21(3):261-3.
64. Dunne FJ. Lithium toxicity: the importance of clinical signs. *Br J Hosp Med.* 2010 Apr;71(4):206-10.
65. Cuigniez M, Audenaert K, Santens P, Heylens G. SILENT: The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity: A case report with two years follow-up. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 195:106057.
66. Yeung CK, Chan HHL. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:3–8.
67. Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Letter: lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet.* 1974; 2:594–595.
68. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(8):644-652.

69. Giles JJ, Bannigan JG. Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des.* 2006;12(12):1531-1541.
70. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. 2020 [consultado el 13 de octubre de 2023]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
71. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898.
72. Page C, Benaim S, Lappin F. A long-term retrospective follow-up study of patients treated with prophylactic lithium carbonate. *Br J Psychiatry.* 1987 Feb; 150:175-9.
73. Vestergaard P, Licht RW, Brodersen A, Rasmussen NA, Christensen H, Arngrim T, Grønvald B, Kristensen E, Poulstrup I. Outcome of lithium prophylaxis: a prospective follow-up of affective disorder patients assigned to high and low serum lithium levels. *Acta Psychiatr Scand.* 1998 Oct;98(4):310-5.
74. Wilting I, Heerdink ER, Mersch PP, den Boer JA, Egberts AC, Nolen WA. Association between lithium serum level, mood state, and patient-reported adverse drug reactions during long-term lithium treatment: a naturalistic follow-up study. *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11(4):434-40.
75. Van Alphen AM, Bosch TM, Kupka RW, Hoekstra R. Chronic kidney disease in lithium-treated patients, incidence and rate of decline. *Int J Bipolar Disord.* 2021 Jan 4;9(1):1.
76. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, Lavelle J. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med.* 1989 Nov 30;321(22):1489-93.
77. Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Rubinstein ME. Course and relationship of lithium side effects to plasma lithium levels. *Psychiatr Clin (Basel).* 1981;14(3):178-83.
78. Bucht G, Smigan L, Wahlin A, Eriksson P. ECG changes during lithium therapy. A prospective study. *Acta Med Scand.* 1984;216(1):101-4.
79. Dineen R, Bogdanet D, Thompson D, Thompson CJ, Behan LA, McKay AP, Boran G, Wall C, Gibney J, O'Keane V, Sherlock M. Endocrinopathies and renal outcomes in lithium therapy: impact of lithium toxicity. *QJM.* 2017 Dec 1;110(12):821-827.

80. Boivin E, Le Daré B, Bellay R, Vigneau C, Merceroles M, Bacle A. Long-term lithium therapy and risk of chronic kidney disease, hyperparathyroidism and hypercalcemia: a cohort study. *Int J Bipolar Disord*. 2023 Jan 29;11(1):4.
81. Maj M, Starace F, Nolfe G, Kemali D. Minimum plasma lithium levels required for effective prophylaxis in DSM III bipolar disorder: a prospective study. *Pharmacopsychiatry*. 1986 Nov;19(6):420-3.
82. Schou M, Vestergaard P. Prospective studies on a lithium cohort. 2. Renal function. Water and electrolyte metabolism. *Acta Psychiatr Scand*. 1988 Oct;78(4):427-33.
83. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand*. 1988 Oct;78(4):434-41.
84. DePaulo JR Jr, Correa EI, Sapir DG. Renal function and lithium: a longitudinal study. *Am J Psychiatry*. 1986 Jul;143(7):892-5.
85. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C, Bschor T, Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord*. 2007 Dec;104(1-3):45-51.
86. Bocchetta A, Ardau R, Carta P, Ligas F, Sardu C, Pani A, et al. Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study. *BMC Med*. 2013; 11:33.
87. Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):305.
88. Kirkham E, Skinner J, Anderson T, Bazire S, Twigg MJ, Desborough JA. One lithium level >1.0 mmol/L causes an acute decline in eGFR: findings from a retrospective analysis of a monitoring database. *BMJ Open*. 2014 Nov 7;4(11):e006020.
89. Greil W, de Bardeci M, Müller-Oerlinghausen B, Nievergelt N, Stassen H, Hasler G, Erfurth A, Cattapan K, Rüter E, Seifert J, Toto S, Bleich S, Schoretsanitis G. Controversies regarding lithium-associated weight gain: case-control study of real-world drug safety data. *Int J Bipolar Disord*. 2023 Oct 15;11(1):34.
90. Ambrosiani L, Pisanu C, Deidda A, Chillotti C, Stochino ME, Bocchetta A. Thyroid and renal tumors in patients treated with long-term lithium: case series from a lithium clinic, review of the literature and international pharmacovigilance reports. *Int J Bipolar Disord*. 2018 Aug 6;6(1):17.

91. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.