

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



PREVALENCIA DE DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
UTILIZANDO CARBONATO DE LITIO EN HOSPITAL POLICLINICO ARCE EN EL
PERIODO DE JULIO A DICIEMBRE DE 2012

Informe Final de Tesis de Grado Presentado por:
Ana Laura Vides Arévalo

Para Optar al Título de Especialista en:
Psiquiatría

Asesor Temático:
Dr. Francisco Paniagua

Asesor metodológico:
Dr. Rafael Alfredo Jule

SAN SALVADOR, EL SALVADOR DICIEMBRE DE 2012

CONTENIDO

CAPITULO.	PAGINA
Resumen del Proyecto	iii
I. Introducción	1
Antecedentes	2
Justificación	15
II. Objetivos	16
Pregunta de investigación	16
Hipótesis	16
III. Aplicabilidad y utilidad de los resultados	17
IV. Diseño y métodos	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	18
Operacionalización de variables	19
Método de recolección de datos	20
Presentación de resultados	20
V. Limitaciones y sesgos del estudio	21
VI. Problemas éticos	22
VII. Organización del estudio	23
VIII. Resultados	24
IX. Discusión de resultados	33
X. Conclusiones	37
XI. Recomendaciones	38
XII. Referencias	39
XIII. Anexos	40

RESUMEN DE PROYECTO

El presente trabajo se ha realizado debido a la conocida eficacia de el carbonato de litio para el manejo de trastornos afectivos llegando a reducir el riesgo suicida en los pacientes. A pesar de ser conocidos los beneficios, en muchas ocasiones suelen tener mayor peso para el médico tratante los efectos adversos que se han observado con su uso, entre estos, es de especial relevancia los efectos sobre la función renal, que si bien son importantes, los estudios realizados han demostrado que hay pocos pacientes que presentan dicha complicación y aún menos los que llegan a desarrollar una enfermedad renal crónica. El estudio pretende identificar si los resultados obtenidos en estudios internacionales son extrapolables a la población local, específicamente a los pacientes que consultan en Hospital Policlínico Arce que se encuentran utilizando el medicamento, para lo cual se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes que consultaron en el Hospital en un periodo de Julio a Diciembre de 2011, identificando pacientes que tenían pruebas de función renal en sus expedientes y en caso de no tenerlas citándolos para la toma de éstas. Se contó con una población de 24 pacientes observando cómo mayor rango etario los 30 a 39 años; 25% de los pacientes tenían entre 16-20 años de uso del medicamento, 8% entre 11- 16, 21% entre 6-10 y 46% entre 1-5 años. El diagnóstico por el cual era más frecuentemente indicado era trastorno bipolar. La mayor parte de los pacientes carecían de co-morbilidades, únicamente 3 las pacientes presentaron siendo éstas hipertensión arterial, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedades nefrourológicas. Solo se encontró el uso de medicamentos utilizados para el manejo de dichas patologías y levotiroxina. Como medicamentos psiquiátrico más frecuentemente utilizados se encontraron las benzodiazepinas, principalmente el clonazepam. Solamente el 8% de los pacientes presentaba exámenes completos en su expediente antes de ser citados. Los valores de sodio, creatinina y densidad urinaria fueron normales en todos los pacientes. No se encontró ningún paciente con presencia de proteinuria o hematuria. Se obtuvo una prevalencia de 16% de deterioro de la función renal basándose en el valor de filtrado glomerular, sin embargo en la mayor parte de los pacientes, a pesar de presentar valores inferiores al normal para la mayoría de la población, al comparar los datos obtenidos con la edad del paciente éstos valores se encontraban dentro de lo esperado por el deterioro normal del

riñon con el aumento de la edad, siendo únicamente un paciente el que presentó un deterioro que no era el esperado para la edad.

PREVALENCIA DE DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES UTILIZANDO CARBONATO DE LITIO EN HOSPITAL POLICLINICO ARCE EN EL PERIODO DE JULIO A DICIEMBRE DE 2012

I. INTRODUCCIÓN

El litio es uno de los medicamentos más efectivos en el manejo a largo plazo de los trastornos afectivos siendo confirmado en estudios randomizados[1]. Ha sido considerado uno de los fármacos de elección en el manejo de el trastorno bipolar previniendo la recurrencia de intentos suicidas. Su uso ha logrado reducir síntomas de manía o depresión en 70 a 80% de los pacientes[1].

Sin embargo a pesar de los buenos efectos obtenidos, su estrecho índice terapéutico, con niveles séricos entre 0.6 and 1.5 mEq/L, y los serios efectos adversos asociados son unos de los problemas que se ha tenido con éste fármaco. En las fases iniciales del tratamiento se ha observado sed excesiva, diarrea, dolor epigástrico, debilidad muscular, temblor.

La nefrotoxicidad inducida por el litio es una complicación conocida desde el inicio del tratamiento con éste. Las complicaciones renales incluyen la afectación de la función renal (particularmente el desarrollo de diabetes insípida nefrogénica y acidosis túbulo renal) y la enfermedad renal crónica progresiva (secundaria a la nefritis túbulo intersticial crónica inducida por el litio). El daño tubular puede volverse irreversible en 15% de los pacientes expuestos por largo tiempo al litio[1].

El presente estudio pretende identificar pacientes que durante el uso de carbonato de litio presenten deterioro de la función renal. Con lo cual se busca aportar datos sobre la situación actual de los pacientes que consultan en la institución.

A pesar del notable beneficio que se adquiere con el uso de éste medicamento, se ha observado una tendencia a la reducción de su uso siendo sustituido por los anticonvulsivantes y el uso de algunos antipsicóticos de segunda generación a pesar de tener limitada evidencia sobre su eficacia. No está claro la razón de esta reducción, algunas posibles razones son la falta de entrenamiento en el uso del medicamento, mayor comercialización de otros fármacos y los potenciales riesgos con el uso del litio

ANTECEDENTES

Actualmente en la institución, no existen estudios que identifiquen daño renal en pacientes que se encuentran utilizando carbonato de litio. A nivel internacional se han realizado varios estudios que pretenden identificar la relación que existe entre el uso crónico de litio con el deterioro de la función renal encontrando resultados variables, en algunos de estos se ha estimado que la prevalencia de reducción del filtrado glomerular presenta una prevalencia de 15% siendo esta notada luego de varios años de tratamiento[1]. El efecto adverso a nivel renal más común observado tras el consumo de el medicamento es la diabetes insípida que afecta a 20-40% de los pacientes observándose solo semanas después del inicio del medicamento [2]. A pesar de las precauciones que se tiene con su uso debido a la posibilidad de presentar deterioro renal que progrese hasta Enfermedad Renal Crónica (ERC), en un meta-análisis realizado se ha observado que únicamente 0.2-0.5% de los pacientes presentaron dicha patología requiriendo trasplante renal[5].

Historia del litio

Las sales de litio fueron utilizadas inicialmente para tratar la gota y el reumatismo en el siglo 19 y esto llevó a su introducción en la medicina convencional. El descubrimiento de sus efectos psicotrópicos culminó eventualmente en su uso para el tratamiento de trastornos del humor, específicamente el trastorno bipolar [4].

Fue en 1949 que el psiquiatra australiano John Cade describió los efectos del litio para el tratamiento de pacientes maníacos, Sin embargo, debido a los temores que despertaba este elemento por su toxicidad, fue hasta 1970 que la FDA aprobó su uso en los Estados Unidos. Aún ahora, mas de medio siglo después de su aparición, el mecanismo de su acción como estabilizador del estado de ánimo permanece sin explicación

El litio es el medicamento más eficaz para el manejo a largo plazo del trastorno bipolar, protegiendo contra la depresión y la manía y reduciendo del riesgo de suicidio y la mortalidad a corto plazo. A pesar de su eficacia, el litio tiene algunas desventajas clínicas: tiene un índice terapéutico estrecho que requiere la vigilancia continua de las concentraciones sérica, el sistema endocrino y la función renal, un inicio de acción lento en la manía aguda, y efectos adversos desagradables como sed excesiva y el temblor[5].

También existe un riesgo teratogénico con el uso del medicamento, no se recomienda para uso rutinario en el embarazo, especialmente durante el primer trimestre y durante la lactancia materna, pero en algunas circunstancias puede ser prescrito después de una cuidadosa consideración de los beneficios y los riesgos. La exposición de litio puede estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, defectos del corazón durante el primer trimestre del embarazo y toxicidad neonatal (síndrome de floppy baby). La magnitud de este riesgo sigue siendo poco clara y tiene que ser balanceados con los riesgos para la madre y el bebé de la recaída [4]

Aspectos farmacológicos de litio

El litio es un catión monovalente, con un peso molecular de 7 daltones, de la familia de los metales alcalinos. Por lo general, su concentración en los fluidos corporales no es significativa ($<0,2$ mEq / l). Cuando se administra por vía oral, el litio es completamente absorbido en el tracto gastrointestinal superior en cerca de ocho horas. Los niveles plasmáticos máximos se producen una o dos horas tras la administración oral de preparaciones estándar y unas cuatro horas después de la administración de preparados de liberación sostenida, en la que estos niveles pueden continuar aumentando de tres a cuatro días en caso de intoxicación aguda.

La unión de litio a las proteínas séricas es menor que 10%, siendo distribuido en el agua corporal total con un volumen de distribución de 0,7 a 0,9 l / kg. La distribución tisular de litio ocurre con la captación preferencial en ciertos tejidos. Por ejemplo, se observan demoras significativas en alcanzar concentraciones en estado estable en el cerebro en comparación con las concentraciones plasmáticas.

La vida media de litio en plasma varía considerablemente de paciente a paciente. En los individuos con una tasa de filtración glomerular normal (TFG), el litio tiene una vida media de eliminación de 12 a 27 horas después de una dosis única. En personas de edad avanzada y en pacientes en tratamiento crónico con litio, su vida media de eliminación puede aumentar considerablemente a aproximadamente 60 horas.

El litio se excreta casi en su totalidad por los riñones y se filtra libremente por el glomérulo. La excreción fraccional de litio es de 20%, y el 60% del litio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y el 20% en el asa de Henle y en los túbulos colectores. En el túbulo proximal, el litio es reabsorbido de manera similar al sodio. Así, los estados en los que se aumenta la necesidad de sodio (como poliuria, diarrea, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, y el uso de los AINES) conduce a un aumento de la fracción de litio reabsorbida, resultando en niveles séricos elevados. Incluso a niveles terapéuticos, el litio mismo puede facilitar su retención mediante la inducción de la poliuria y la depleción de volumen.

Por el contrario, cualquier insulto que reduce la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, aminofilina, y diuréticos osmóticos, estimula la excreción renal de litio, lo que lleva a la disminución de la concentración plasmática de litio.

La Tabla 1 resume los principales aspectos farmacológicos de litio

Aspectos farmacológicos del litio	
Peso molecular	7 daltons
Niveles plasmáticos terapéuticos	0.6 - 1.5 mEq/L
Pico de niveles plasmáticos	0.5 - 2 horas; arriba de 72 horas después de una sobredosis
Volumen de distribución	0.7 - 0.9 L/kg
Biodisponibilidad	95%
Unión a proteínas plasmáticas	10%
Vida media de eliminación	24 horas; mas de 60 horas durante la terapia crónica con litio

Fuente: Lopes de Oliveira J y cols, Lithium nephrotoxicity

El litio tiene un índice terapéutico estrecho, con niveles terapéuticos en suero entre 0,6 y 1,5 mEq/L^{3, 4}. En la fase inicial del tratamiento, sed excesiva, náuseas, diarrea, dolor epigástrico, debilidad muscular y la fatiga son síntomas que causan muchas molestias a los pacientes, a menudo llevando a la baja adhesión del medicamento. El síntoma neurológico

más común es el temblor, afectando 20-50% de los usuarios. El litio también puede a menudo causar aplanamiento o inversión de ondas T en el electrocardiograma (ECG), pero los efectos cardiovasculares clínicamente importantes son poco frecuentes, excepto en los casos de intoxicación. Los síntomas de toxicidad generalmente se correlacionan con la concentración de litio en suero en la intoxicación aguda, pero puede variar en pacientes tratados con litio crónicamente, lo que lleva a la necesidad de hemodiálisis en niveles severos. Los factores de riesgo para el desarrollo de la intoxicación por litio son la edad avanzada, la sobredosis, la insuficiencia renal, fármacos que afectan la función renal (antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], diuréticos tiazidas), disminución del volumen de sangre circulante (cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico), aumento de la ingesta de sodio en la dieta, la diabetes mellitus y diabetes insípida inducidas por el tratamiento crónico con litio

La nefrotoxicidad inducida es una complicación conocida desde que el litio se introdujo en el tratamiento del estado de ánimo. Complicaciones renales incluyen el deterioro de la función tubular (en particular el desarrollo de la diabetes insípida nefrogénica y la acidosis tubular renal) la cual es relativamente común y ocurre tempranamente durante el tratamiento, puede ser irreversible en 15% de los pacientes después de una larga exposición al medicamento; y la progresión de la enfermedad renal crónica (secundaria a el daño glomerular que afecta la habilidad de aclaramiento y la filtración renal) es rara y ocurre tardíamente, usualmente décadas después del tratamiento. El hiperparatiroidismo y la hipercalcemia son también efectos adversos del tratamiento crónico con litio.

Eficacia del litio

El litio es muy eficaz en el tratamiento de la manía aguda en comparación con otros medicamentos o con placebo en los ensayos controlados aleatorios y por lo tanto, en la mayoría de clínica actual guías de práctica es una recomendación de primera línea. Sin embargo, su efecto antimaníaco es comparativamente más lento y puede tardar hasta 6-10 días para iniciar. Por lo tanto, en la práctica, el litio se administra generalmente en conjunto

con otros agentes para el tratamiento de la manía aguda [6]. En el tratamiento de la depresión aguda el efecto del litio es menos impresionante que en la manía aguda y, clínicamente, otros medicamentos suelen tener preferencia. Esto es en parte porque la monoterapia con litio puede tomar de 6-8 semanas para lograr un efecto antidepresivo discernible. En contraste, el litio ha demostrado eficacia en la prevención de la manía, la depresión y el comportamiento suicida para la fase de mantenimiento del trastorno bipolar.

Preparaciones

Clínicamente, el litio se administra como una sal en forma de carbonato de litio, citrato de litio, cloruro de litio o sulfato de litio. Las preparaciones son similares con respecto al volumen de la distribución, la biodisponibilidad y vida media. Sin embargo, la conjugación de litio en estas diversas formas altera algunos aspectos importantes de su farmacocinética. Por ejemplo, sulfato de litio y los preparados de cloruro de litio logran las máximas concentraciones plasmáticas dentro de una hora después de su administración, en comparación con 4 horas con el carbonato de litio. Esto es porque el último es menos soluble en agua formulación y por ello se absorbe más lentamente por el tracto gastrointestinal.

Para uso clínico, las formulaciones de litio se fabrican para lograr ya sea inmediata o sostenida liberación lenta. Ésta última produce niveles séricos más estables mientras que las de liberación inmediata tienden a presentar más picos y valles.

Dosificación

En términos generales, las pautas de tratamiento abogan por las concentraciones plasmáticas de litio de entre 0,6 y 1,0 mmol / l para la profilaxis de trastorno bipolar pero que concentraciones puede ser mayores, hasta 1,2 mmol / L, al iniciar el tratamiento o para manejar los síntomas de una recurrencia [6]. Es importante señalar, sin embargo, que debido al estrecho índice terapéutico los pacientes con concentraciones más altas tienen para ser estrechamente monitorizados para detectar efectos adversos y toxicidad. Por lo tanto, el principal reto por los médicos es la vigilancia de las concentraciones para minimizar los efectos adversos, y no llegar a comprometer el beneficio terapéutico.

Disfunción tubular inducida por litio

La forma más frecuente de la lesión renal inducida por litio es disfunción en la habilidad de concentración urinaria, que puede ser detectada cerca de ocho semanas después de iniciado el tratamiento con litio [1]. En un estudio con 1.172 pacientes en tratamiento crónico con litio, Boton y cols.[2] encontraron que el deterioro de la capacidad de concentración urinaria estuvo presente en al menos 54% de los 1.105 individuos seleccionados. Inicialmente reversibles tras la interrupción del litio, se traduce en disfunción tubular y poliuria y polidipsia irreversible con la continuación del tratamiento, afectando 20 al 40% de los pacientes. Este es el cuadro clínico típico de la diabetes insípida nefrogénica, que es resistente a la acción de la arginina vasopresina (AVP)

Fisiología de los mecanismos de concentración urinaria

Dos procesos clave son la base de la capacidad de concentración urinaria . El primer factor es la generación de un intersticio hipertónico y la segunda es la inserción de los canales de agua, las acuaporinas, en las membranas apicales (AQP2) y basolateral (AQP3 y AQP4) del conducto colector, permitiendo la reabsorción de agua tubular a través de un gradiente de concentración entre el lumen del túbulo colector y el intersticio hiperosmótico. En respuesta a la osmolaridad sérica elevada, la hormona antidiurética es liberada por la hipófisis posterior, se une a los receptores V2 en la membrana basolateral de las células de los conductos colectores, a través de la activación de la adenilciclase, desencadena una serie de eventos intracelulares que culminan en la inserción de moléculas AQP2 en la membrana apical, que se enfrenta a la luz tubular. Este proceso resulta en aumento de la permeabilidad al agua en este segmento de la nefrona, proporcionando un efecto antidiurético.

Además de regular la concentración final de la orina, el conducto colector es también importante en la regulación de fluido y el equilibrio de los electrolitos. Aproximadamente el 5% del sodio filtrado se reabsorbe en este segmento de la nefrona. En las células de los conductos colectores principales, el sodio cruza pasivamente la membrana apical a través del canal de sodio sensible a amilorida epitelial (ENaC) a lo largo de un gradiente electroquímico mantenido por la Na / K-ATPasa de la membrana basolateral. Además,

estas células también secretan potasio a través de un canal de K de la membrana apical. Todo el proceso está controlado por la aldosterona.

Patogénesis de litio inducida por la diabetes insípida nefrogénica

Los mecanismos moleculares que llevan a la diabetes insípida en pacientes utilizando litio aún no han sido bien definidos. Los mecanismos postulados incluyen la inhibición de la adenilil ciclasa, disminución de la densidad de los receptores de AVP, y la reducción de expresión de AQP26. Sin embargo, en un estudio se demostró que el desarrollo de diabetes insípida nefrogénica inducida por litio esta desligada de la actividad de la adenilciclasa. Un estudio en voluntarios sanos que recibieron carbonato de litio durante cuatro semanas mostraron una reducción significativa en la excreción urinaria AQP2 y en la desmopresina (DDAVP). En la médula de riñones de rata, la administración de litio durante 25 días produjo un descenso en la expresión de AQP2.

Litio filtrado entra en la recolección de células a través del conducto ENaC, que tiene permeabilidad al litio 1,5-2 veces mayor que al sodio. Sin embargo, a diferencia de sodio, litio no se exporta de la célula por la Na / K-ATPasa, por lo tanto se acumula intracelularmente. El litio promueve la inhibición de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), una enzima que controla el transporte de agua y sodio a través de AQP2 y ENAC, respectivamente. Como resultado de los efectos de litio, la célula se vuelve menos sensible a los efectos de la aldosterona y AVP7.

Otra hipótesis para explicar el desarrollo de la diabetes insípida nefrogénica surgió de la observación de que el litio puede inducir la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en el riñón a través de la inhibición de GSK-3. Tanto la COX-1 y COX-2 se expresan por los riñones, y las prostaglandinas sintetizadas por ellos se han propuesto para desempeñar un papel importante en la poliuria inducida por litio.

El tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica inducida por litio

La amilorida es el tratamiento de elección para el litio inducidos por la diabetes insípida nefrogénica. Esta droga no sólo la entrada de sodio a través de el bloqueo del conducto ENAC, sino que también inhibe la entrada de litio en la recogida de células de los

conductos principales. Amilorida restaura parcialmente la capacidad de concentración urinaria, y esto se asocia con un aumento de la excreción urinaria AQP2

Nefropatía inducida por litio

La nefritis tubulointersticial inducida por litio está caracterizada por la presencia de fibrosis intersticial medular y cortical y atrofia tubular

La proteinuria no es un hallazgo común, siendo generalmente de baja severidad (< 1 g/día).

El apareamiento de síndrome nefrótico es raro, y solo se han reportado 26 casos hasta la fecha [2]. En un estudio realizado por Markowitz y cols [2], examinando biopsias renales de pacientes con tratamiento prolongado con litio, se encontró una alta prevalencia de glomerulosclerosis segmental focal (50%) y glomerulosclerosis global (100%), a veces con severidad equivalente a el daño tubulointersticial crónico.

El mecanismo de daño glomerular podría ser secundario a la toxicidad celular directa del litio, resultando en enfermedad de cambio mínimo o glomerulosclerosis segmental secundaria, algunos pacientes se recuperan luego de el retiro del litio, sugiriendo fuerte relación etiológica.

Factores de riesgo para la nefropatía inducida por litio

El mayor riesgo para la progresión de la nefropatía inducida por litio es el tiempo de duración de la administración del medicamento. Los regímenes de una vez al día parecen ser menos deletéreos que los de varias veces al día. Otros factores de riesgo para la progresión de la injuria renal incluyen la terapia actual con litio, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, edad avanzada, episodios de intoxicación con litio y presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperparatiroidismo e hiperuricemia.

Patogénesis de la nefropatía inducida por litio.

El litio juega un rol como modulador de la vía del monofosfato de inositol, que resulta en reducción de los niveles de inositol y el ciclo celular. La acumulación del litio en las células de la nefrona distal podrían causar daño tubulointersticial crónico.

Enfermedad renal crónica (ERC) y nefropatía inducida por litio

La relación entre el uso prolongado de litio y el desarrollo de ERC ha sido controversial.

Un estudio comparando 107 pacientes con terapia de litio no mostró relación entre la aclaración de creatinina y la duración del tratamiento y las dosis de litio. El riesgo de desarrollar ERC en pacientes con uso prolongado de litio ahora ha sido bien establecido en varios estudios clínicos, epidemiológicos e histopatológicos. La progresión de la ERC inducida por litio es lenta, requiere un periodo de 10 a 20 años para progresar hasta falla renal terminal. Esto podría explicar porque la relación entre ERC y litio no era bien aceptada en el pasado.

Tratamiento de la nefropatía inducida por litio.

El monitoreo de la función renal de los pacientes usando litio es crucial para la detección temprana de la nefropatía inducida por litio. Los niveles de creatinina sérica deberían ser medidos cada dos meses durante los primeros seis meses de tratamiento y cada año después.

Casos en los cuales se detecta afectación implican un dilema. La terapia continua con litio reduce el riesgo suicida en pacientes con trastorno bipolar. El riesgo de una recaída parece aumentar después de la suspensión del litio. Algunos pacientes cuya enfermedad se ha logrado controlar con litio podrían reusarse a suspenderlo, por lo que la decisión de sustituir el medicamento debe ser una decisión que debe involucrar al paciente, el psiquiatra y el nefrólogo.

La probabilidad de recuperación de la función renal tras la retirada de litio aumenta cuando el aclaramiento de creatinina estimado es superior a 40 mL/min y cuando los niveles

séricos de creatinina son menos de 220 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁹. Un punto en el cual la discontinuación del litio ya no altera el curso de la enfermedad renal probablemente exista, esto es, la progresión de la fibrosis continua a pesar de la eliminación de el agente dañino.

Además de la función renal, otros predictores de mal pronóstico son la extensión de la fibrosis intersticial en la biopsia renal y la presencia de proteinuria.

Si Amilorida es capaz de prevenir los efectos a largo plazo de la nefropatía de litio se desconoce todavía. Si la acción preventiva, se identifica, este hallazgo podría sugerir fuertemente que el litio ejerce un efecto citotóxico primario que se limita a las células principales de los túbulos colectores y es mediada por la entrada de este catión a través ENaCs

Detección de enfermedad renal.

Para detectar ERC en la población identificada en riesgo, se debe evaluar la función renal (a través de la VFG) y buscar la presencia de daño renal. La VFG estimada (VFG_e), desde el valor de la creatinina sérica, es el mejor marcador actualmente disponible de laboratorio de función renal.

- Valores persistentes de VFG <60 mL/min indican una reducción significativa en la función renal.
- Valores de VFG <60 mL/min en presencia de alteraciones en el examen de orina indican enfermedad renal, ya sea como condición aislada o como manifestación de una enfermedad sistémica.

Las mediciones de la creatinina sérica y las estimaciones de la VFG, pueden no ser confiables en las situaciones descritas en la tabla 2.

La VFG normal varía según edad, sexo y tamaño corporal. La velocidad normal en adultos jóvenes es 120-130 mL/min \times 1.73 m² y declina con la edad a razón de 1 mL/min año a partir de los 40 años. Una VFG <60 mL/min \times 1.73 m², representa una pérdida de más de la mitad de la función renal

Evaluación de daño renal

En población en riesgo de ERC, la evaluación del daño renal se basa principalmente en la pesquisa de proteinuria y albuminuria. Anormalidades del sedimento urinario, principalmente hematuria y de las imágenes renales, pueden indicar también daño renal y son estudios complementarios a la búsqueda de proteinuria.

Tabla 2. Situaciones clínicas en las que la estimación de la VFG mediante el uso de ecuaciones no sería confiable

Individuos que siguen dietas especiales: vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina.
Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular: amputaciones, pérdida de masa muscular, en enfermedades musculares, parálisis.
Individuos con un índice de la masa corporal inferior a 19 kg/m ² ó superior a 35 kg/m ² .
Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis
Edades extremas
Embarazo
Estudio en potenciales donantes de riñón
Paraplejia
Enfermedades del músculo esquelético

Fuente: Guía clínica prevención enfermedad renal, Ministerio de Salud de Chile 2010

Confirmación diagnóstica

El diagnóstico de ERC se establece basado en la presencia de daño renal y la velocidad de filtración glomerular (VFG), independiente de la etiología.

Definición ERC

1. VFG < 60 mL/min/1.73 m²,

y/o

2. Daño renal, definido por alguno de los siguientes hallazgos:

- A. Alteraciones urinarias (albuminuria, microhematuria)
- B. Anormalidades estructurales (imágenes)
- C. Enfermedad renal probada histológicamente (biopsia renal positiva)

Estos criterios definen ERC independiente de su causa y deben estar presentes por más de 3 meses. Un valor estimado de VFG inferior a 60 ml/min/1.73 m², debe ser confirmado con el resultado de un nuevo examen dentro de un plazo de un mes[7].

Evaluación del daño renal

La búsqueda de proteinuria, el examen del sedimento urinario y el análisis de las imágenes renales forma parte de la evaluación clínica del daño renal.

a. Proteinuria

Para detectar proteinuria, efectuar un examen de orina completo (utilizando tira reactiva estándar), en una muestra de orina aislada, de preferencia la primera orina de la mañana:

- a. Si es positiva (1 ó más +), confirmar mediante prueba cuantitativa: razón proteinuria/creatininuria en orina aislada.
- b. Si es negativa y sólo en pacientes diabéticos, buscar microalbuminuria,

b. Examen del sedimento urinario

El análisis del sedimento urinario, la búsqueda de microhematuria o leucocituria mediante tira reactiva, en conjunto con la proteinuria, es útil en la detección de ERC e identifica el tipo de enfermedad renal. La presencia de células en la orina (glóbulos rojos y blancos), asociadas o no a proteinuria, sugiere compromiso glomerular, tubulointersticial o vascular; enfermedades urológicas también debe ser descartadas.

c. Análisis de imágenes renales

Anormalidad de las imágenes renales, sugieren enfermedad urológica o nefropatía intrínseca parenquimatosa

Conducta a seguir según hallazgos encontrados en exámenes de laboratorio

- VFG <90 ml/min sin alteraciones examen de orina: Manejo factores de riesgo, control 1-2 años.
- VFG <60 ml/min y alteraciones examen de orina: Iniciar IECA o ARA II en presencia de proteinuria, intensificar control de factores de riesgo y referir para evaluación por especialista y co-manejo.
- VFG 30-60 ml/min: Iniciar tratamiento con IECA o ARA II y monitorear niveles de K plasmático, intensificar control de factores de riesgo y referir a especialista para co-manejo.
- VFG <30 ml/ min: Manejo especialista.
- Otras alteraciones examen de orina (ej. hematuria repetida) o ecotomografía alterada: referir a especialista.

Diagnóstico de diabetes insípida

La diabetes insípida se caracteriza por grandes volúmenes de orina hipotónica ocasionando hiperosmolaridad en el plasma. Su diagnóstico se basa en la presencia de cuatro elementos[8]:

- Poliuria >30 cc/kg/hora o una diuresis mayor de 200 cc/hora, por dos horas
- Densidad urinaria <1.005
- Sodio sérico mayor de 145 mEq/L
- Osmolaridad sérica >3 300 mOsm por kg

JUSTIFICACIÓN

Debido, probablemente, a que es asociado a varios efectos adversos y que requiere un control estricto durante su utilización, se ha observado la tendencia de bajo uso de carbonato de litio en comparación a otros medicamentos. Teniendo en consideración los beneficios obtenidos, se vuelve una herramienta importante en el manejo de patologías afectivas. Los estudios realizados actualmente identificando efectos adversos del medicamento han sido elaborados en poblaciones extranjeras, teniendo que extrapolar datos a la población de el país, que en algunos casos presenta características diferentes que podrían implicar un sesgo en los resultados brindados por dichos estudios, razón por la cual es importante realizar investigaciones en nuestra población para confirmar o negar lo observado en las internacionales. Además el hecho de tener datos locales puede aportar información respecto a la situación renal actual de los pacientes que, en caso de ser positiva, podría dar más seguridad a los médicos que contarían con datos más objetivos para valorar el potencial riesgo y los beneficios que se aportarían al paciente con dicho medicamento.

II. OBJETIVOS

Objetivos generales

- Determinar cual es la prevalencia de deterioro en la función renal de pacientes que consultan en Hospital Policlínico Arce quienes se encuentren utilizando carbonato de litio
- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes utilizando carbonato de litio

Objetivos específicos

- Identificar los pacientes que presentan reducción en el filtrado glomerular.
- Detectar pacientes que presenten alteración en datos de laboratorio asociados a patologías renales que se podrían desencadenar por el consumo de litio.
- Detectar comorbilidades que podrían acelerar deterioro de la función renal.
- Identificar los pacientes que carecían de pruebas para detección de deterioro renal.
- Identificar los diagnósticos de los pacientes que se encuentran utilizando carbonato de litio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cual es la prevalencia de deterioro en la función renal de los pacientes que se encuentran utilizando carbonato de litio en Hospital Policlínico Arce?

HIPÓTESIS

- Existe similar prevalencia de deterioro en la función renal en los pacientes que se encuentran usando carbonato de litio en el hospital Policlínico Arce en comparación a la reportada por la literatura.

III. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

El presente estudio pretende brindar datos locales sobre el estado actual de la función renal de los pacientes que se encuentran en control en el Hospital Policlínico Arce siendo manejados con carbonato de litio ya que a pesar de los riesgos potenciales de el medicamento, se ha logrado observar buenos resultados terapéuticos, y precisamente al considerar el posible riesgo de el medicamento, en algunas ocasiones se tiende a buscar alternativas terapéuticas que no siempre tiene óptimos resultados como los que se pueden ver con el medicamento en estudio.

IV. DISEÑO Y MÉTODOS

Tipo de estudio Descriptivo transversal

Se utilizó como sujetos de estudio el universo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión debido a que la población de pacientes que cumplen con estos criterios es escasa.

Se incluyeron en el estudio pacientes que consultaron en Hospital Policlínico Arce en el período de Julio a Diciembre de 2011 que se encontraban siendo manejados con carbonato de litio, independientemente de el diagnóstico por el cual se les haya indicado dicho medicamento, se utilizó este período debido a que no se cuentan datos confiables de los pacientes que han utilizado carbonato de litio durante el presente año, además en el período de tiempo que se abarcó en el estudio se espera que la mayor parte de pacientes con uso del medicamento hayan asistido recientemente a control.

No fueron excluidos del estudio pacientes con comorbilidades como diabetes e hipertensión arterial, a pesar de saber que podrían dar cierto sesgo en los datos ya a que por sí mismas podrían causar deterioro de la función renal, debido a que es poco usual encontrar pacientes dentro de la población general que no padezcan o lleguen a desarrollar estas patologías, el hecho de incluirlos en la población investigada acerca los resultados a lo observado en la práctica psiquiátrica diaria donde deben ser tomadas en cuenta las patologías concomitantes que presenten los pacientes

Criterios de inclusión

- Pacientes que se encuentren utilizando carbonato de litio por más de 8 semanas, quienes hayan consultado en Hospital Policlínico Arce en el periodo de julio a diciembre 2011
- Pacientes que cumplan regularmente con el tratamiento
- Pacientes que tengan en su expediente pruebas de función renal

Criterios de exclusión

- Pacientes en cuyos expedientes no hayan pruebas de función renal y no sea posible tomarlos

- Pacientes en quien no se pueda corroborar el cumplimiento del tratamiento
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Operacionalización de variables:

Indicador	Dimensión	Escala	Categorías
Edad	Cantidad en números	Numérica	Número entero
Sexo	Género	Nominal	Masculino Femenino
Diabetes Mellitus	Comorbilidad	Nominal	Si No
Hipertensión arterial	Comorbilidad	Nominal	Si No
Antecedentes nefrourológicos	Presencia de patologías nefrourológicas previas	Nominal	Si No
Familiares con ERC	Antecedentes familiares de ERC	Nominal	Si No
Uso de otros medicamentos	Nombre de los medicamentos no psiquiátricos que utiliza	Nominal	Nombre del medicamento utilizado
Peso	Cantidad en kilogramos	Numérica	Número entero
Creatinina	valor en mg/dl	numérica	Valor en mg/dl
Velocidad de filtración glomerular	Valor obtenido mediante fórmula	Numérico	Valor en ml/min/
Densidad urinaria	Valor de densidad urinaria obtenida	Numérica	Número entero

	mediante examen general de orina		
Proteinuria	Presencia de 1 o mas + de proteínas en orina	Nominal	Si No
Hematuria	Presencia de 1 o más cruces de hemátíes en orina	Nominal	Si No
Litemia	Valores de litio en sangre	Numérico	Número entero

Método de recolección de datos

Para la obtención de datos se utilizó un instrumento de recolección de datos que incluyo datos generales de identificación del paciente, diagnóstico, valores de Creatinina, peso, edad, hallazgos encontrados en examen general de orina, litemia.

Los datos fueron recolectados mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes que tenían más de 8 semanas de haber iniciado uso de carbonato de litio. Para la identificación de dichos pacientes fué solicitado a farmacia un listado de pacientes que se encontraban tomando el medicamento en el tiempo estipulado para la realización del estudio.

Los expedientes de pacientes que al momento de la recolección de datos tenían exámenes con un periodo mayor de 6 meses de haber sido tomados, fueron citados y se les realizaron nuevos exámenes para tener datos más confiables sobre el estado actual de su función renal. El valor de filtrado glomerular fué calculado en base a los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos.

Presentación de resultados

El análisis de los resultados se realizó mediante métodos de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y su presentación se realizó mediante el uso de tablas y gráficos por medio de los programas Excel y Power Point

V. LIMITACIONES Y SESGOS DEL ESTUDIO

Debido a que el estudio es descriptivo no se puede concluir una relación directa entre el uso de litio y el deterioro renal que se llegase a observar. Además se debe considerar que hay otros aspectos que podrían causar dicho deterioro y no únicamente el litio por lo que la presencia de comorbilidades o el uso de algunos medicamentos podría por si mismo significar un riesgo aumentado por lo que implica un sesgo importante en el estudio.

Otra limitante del estudio fué encontrar expedientes con ausencia de exámenes y en algunos casos, a pesar de citar a los pacientes a su toma estos no se presentaron por lo que se trabajó con un número limitado de expedientes. Además la falta de acceso a algunos de los expedientes por no ser encontrados en archivo al momento de la revisión de éstos.

VI. PROBLEMAS ÉTICOS

Para la obtención de datos se utilizó una hoja de recolección la cual no contenía el nombre del paciente, siendo identificados únicamente con su número de expediente, excepto en el caso de pacientes que no contaban con exámenes recientes, ya que en dicha circunstancia el paciente fué contactado vía telefónica y citado para la toma de exámenes. Fue solicitada la firma de un consentimiento informado respetando la autonomía del paciente en caso de que no deseara participar en el estudio. Se omitió la firma de consentimiento informado en pacientes cuyos expedientes contaban con todos los exámenes requeridos para la realización del estudio. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos para lo cual se solicitó previamente la autorización del director de la institución. Para la presentación de los datos también se ha mantenido el anonimato de los pacientes involucrados en la investigación. En el caso de un paciente en quien se detectó deterioro renal no fue necesario informar al médico tratante ya que éste ya tenía conocimiento de el resultado, incluso se pudo observar que el caso había sido consultado con nefrología

El protocolo de investigación fué además sometido a evaluación de comité de ética institucional.

VII. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

La recolección, análisis y presentación de datos fueron realizados en su totalidad por el investigador. Para la realización del estudio se requirió la participación del personal de archivo para la entrega de expedientes, personal de farmacia para obtener el listado de pacientes que se encuentran utilizando carbonato de litio, trabajo social para citar a los pacientes para la toma de exámenes, personal de enfermería para toma de exámenes, dirección y jefatura de departamento de psiquiatría para autorizar la ejecución del estudio.

VIII. RESULTADOS

Se conto con una población total de 60 pacientes de los cuales únicamente 5 contaron inicialmente con todos los requisitos para ingresar el estudio, 19 de los restantes fueron citados y asistieron a la toma de exámenes entrando también al estudio, llegando a una muestra total de 24 pacientes.

Los 36 pacientes restantes fueron excluidos por varias situaciones; 9 fueron citados a toma de exámenes sin embargo no asistieron a la toma de éstos. 8, al momento de realizar el estudio no se encontraban tomando carbonato de litio por diferentes razones: algunos por signos de intoxicación moderada, por sentirse mejor con otro medicamento, falta de cumplimiento y en un caso fue retirado el medicamento por presentar deterioro de la función renal, cabe mencionar que dicho paciente también padecía de hipertensión arterial. Los 19 pacientes restantes fueron excluidos en algunos casos por no contar con el expediente, por no haber tomado nunca el medicamento y otras razones.

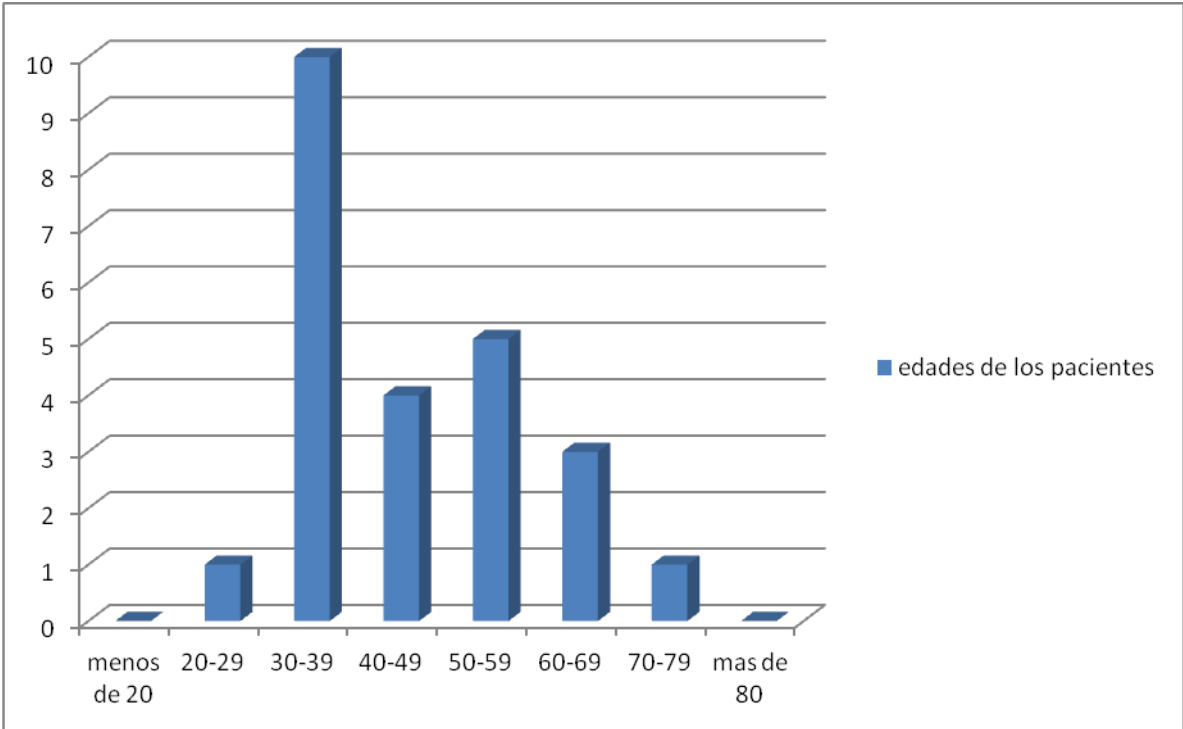
Tabla 1. Distribución de población según sexo

Sexo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Masculino	12	50%
Femenino	12	50%

Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

Se contó con una población equitativa respecto al sexo reduciendo así la posibilidad de sesgos.

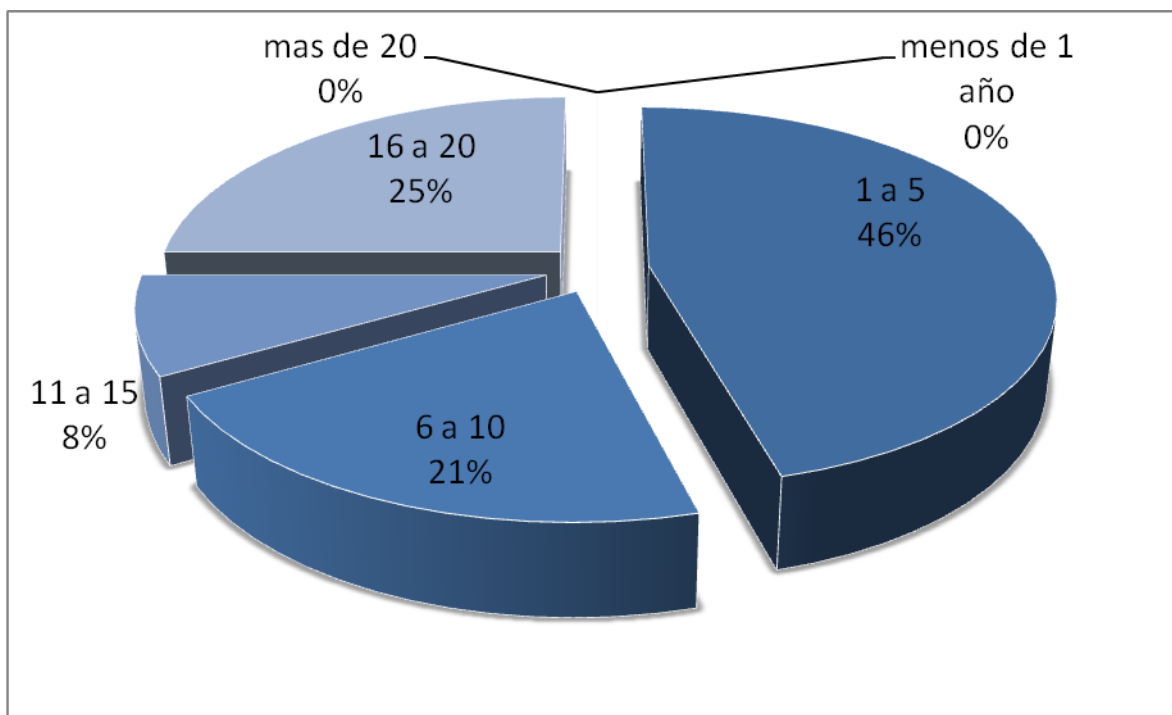
Grafico 1. Distribución por edad de los pacientes



Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

La mayor cantidad de pacientes se encontró en el rango de los 30 a 39 años, seguido de 50 a 59 años, el resto de rangos de edad presentaban 4 o menos pacientes en ellos y no se contó con ningún pacientes menor de 20 años ni mayor de 80 años.

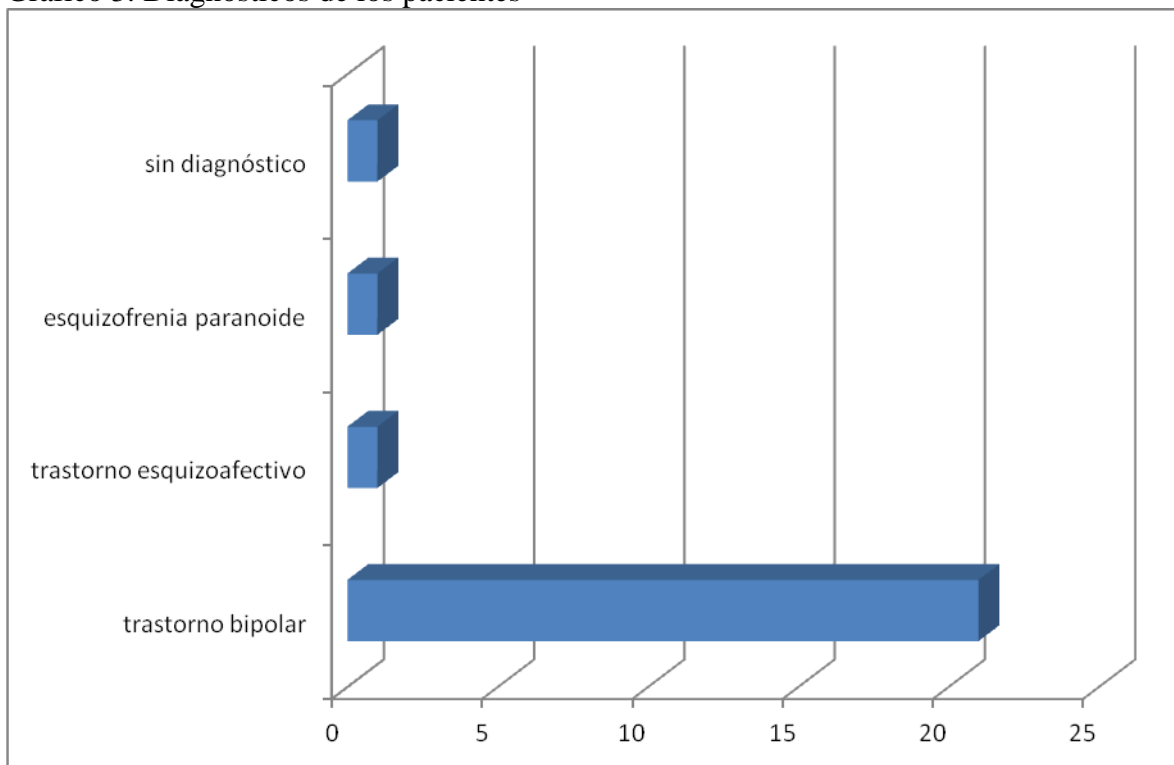
Grafico 2. Tiempo de uso de carbonato de litio



Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

46% de los pacientes incluidos en el estudio tenían entre 1 y 5 años de encontrarse tomando el medicamento en estudio. Únicamente el 33 % de los pacientes se encuentran utilizándolo por más de 10 años por lo que presentan mayor riesgo de complicaciones renales por el uso crónico del litio. Ninguno de los pacientes tiene periodos menores de 1 año o mayores de 20 años de utilizarlo.

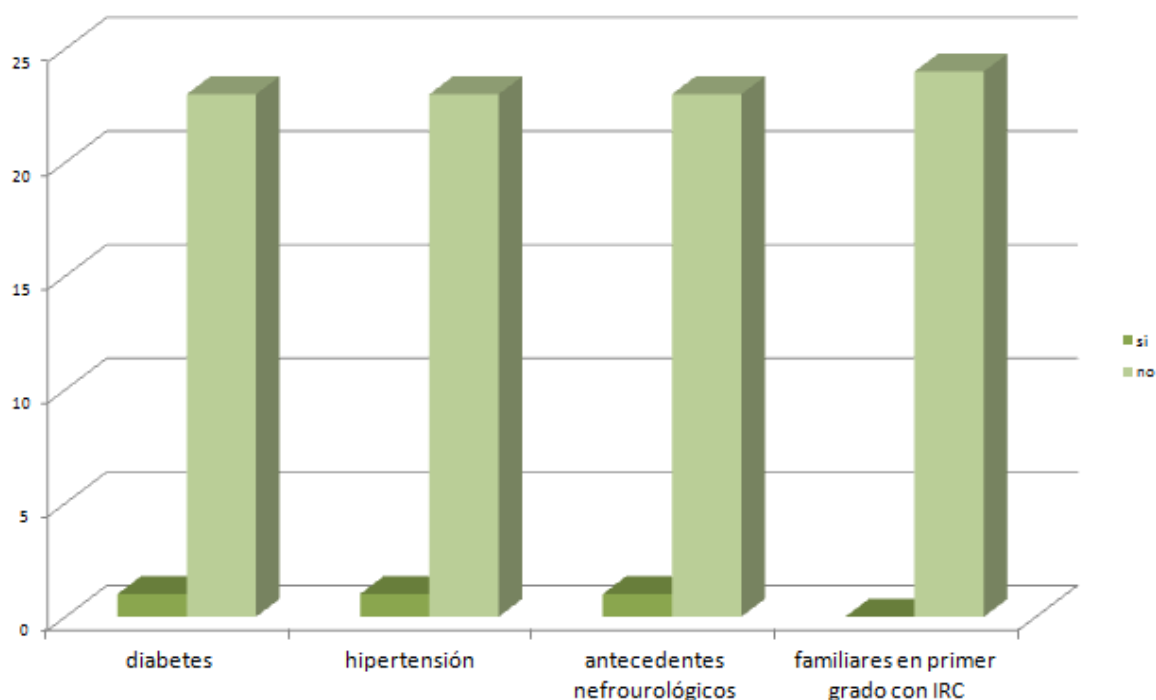
Grafico 3. Diagnósticos de los pacientes



Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

21 de los pacientes participantes (87%) han iniciado el uso de el carbonato de litio con un diagnóstico de trastorno bipolar, 1 de ellos con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, uno con diagnóstico de esquizofrenia paranoide y se contó además con un paciente en el cual no se encontró especificado su diagnóstico en el expediente clínico.

Gráfico 4. Comorbilidades



Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

Únicamente 3 pacientes presentaron comorbilidades que implicaban riesgo de daño renal independiente al uso de carbonato de litio. de estos pacientes uno presentada hipertensión arterial, uno diabetes y uno presentaba antecedente de hematuria a repetición.

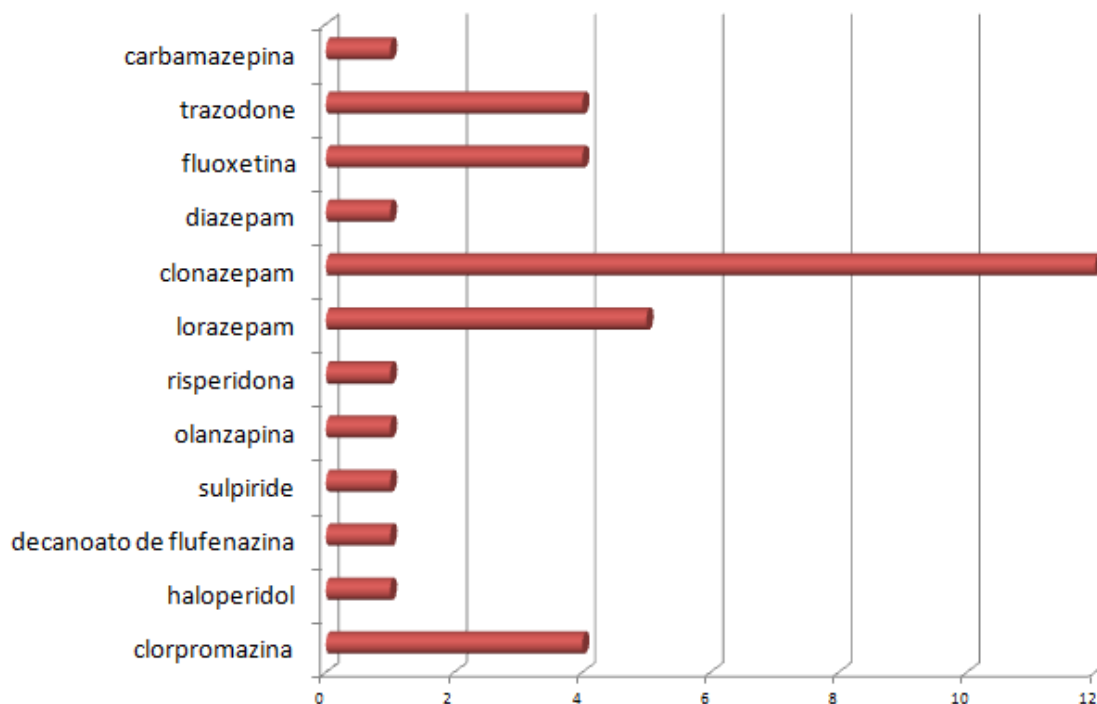
Tabla 2. Medicamentos no psiquiátricos utilizados

Medicamento	Número de pacientes que lo usan	Frecuencia relativa
Levotiroxina	2	8.33%
Metformina	1	4.16%
Glibenclamida	1	4.16%
Enalapril	1	4.16%

Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

Los medicamentos de uso en otras especialidades que se encontraron siendo utilizados por los pacientes en el estudio se encontraban acorde a las comorbilidades reportadas en los expedientes, sin embargo se reportaba también el uso de levotiroxina.

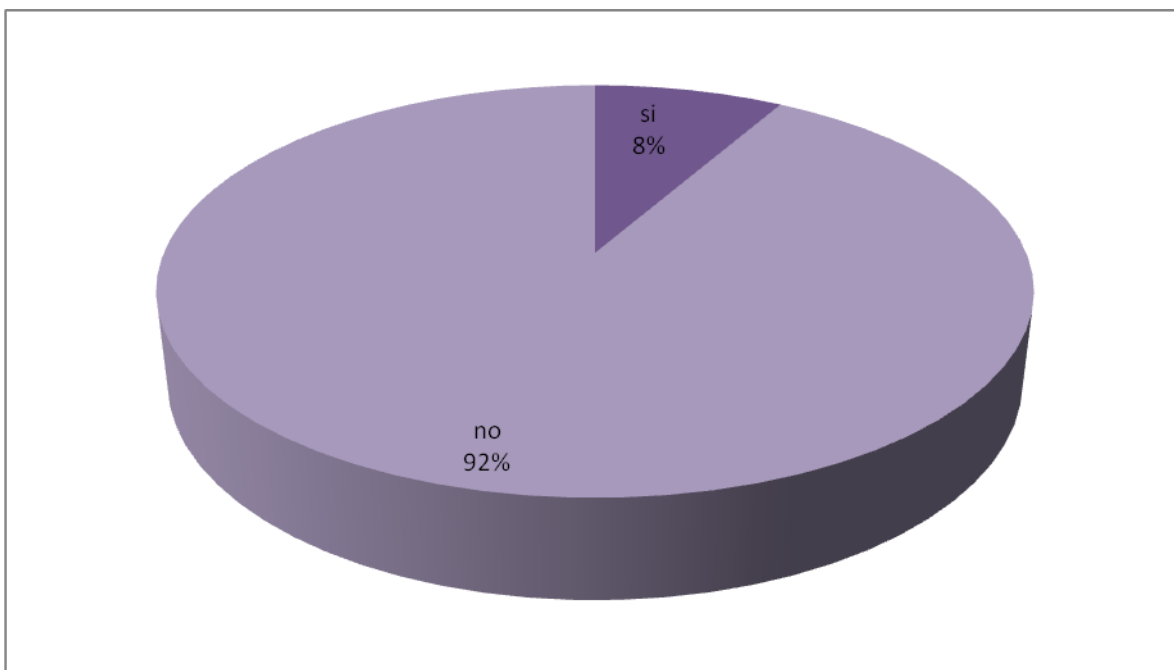
Gráfico 5.



Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

La mayor parte de pacientes se encuentran tomando más de un medicamento, se observó únicamente 2 pacientes que utilizaban el carbonato de litio como monoterapia. Las benzodiacepinas fueron el grupo farmacológico más utilizado entre los pacientes y entre estas el Clonazepam fue el que más se utilizó siendo indicado en el 50% de la población en estudio. La Clorpromazina fue el antipsicótico mas frecuentemente utilizados. Entre los antidepresivos se observó únicamente el uso de Fluoxetina y Trazodone.

Grafico 6. Pacientes con exámenes completos en expediente



Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

Únicamente el 8%, equivalente a 5 pacientes contó inicialmente con todos los exámenes que se requerían en el estudio en sus expedientes. Todos estos pacientes habían presentado un ingreso en los seis meses previos a la recolección de datos.

Tabla 3.

Valores de sodio	Número de pacientes	Frecuencia relativa
Menor de 135	0	0
135-145	15	100%
Mayor de 145	0	0

Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

Se obtuvo valores de sodio únicamente en 15 de los pacientes participantes en el estudio, de los cuales todos mostraron sodio en límites normales.

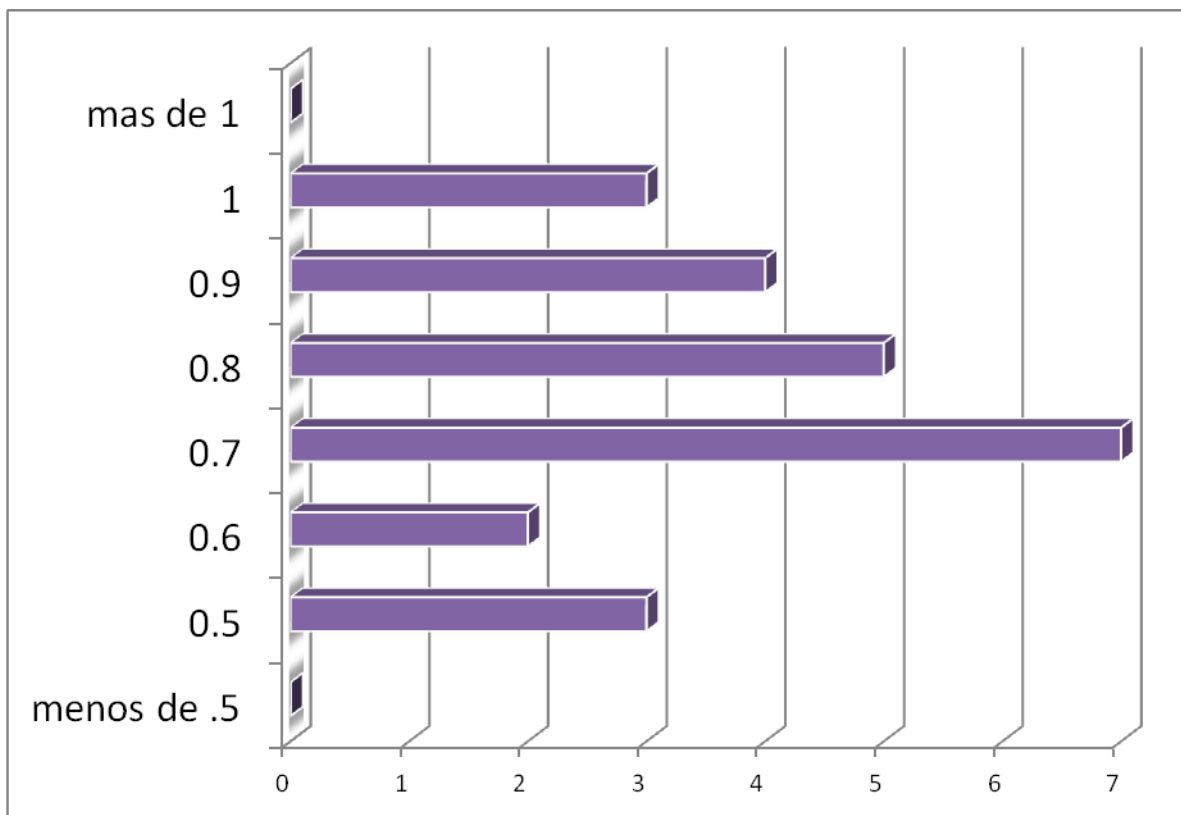
Tabla 4. Valores encontrados en examen general de orina

hallazgo	Lo presentó	No lo presentó
Hematuria	0	13
Proteinuria	0	13

Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

Hubo 13 pacientes incluidos en el estudio que tenían examen general de orina, de éstos ninguno presentó hematuria ni proteinuria. Además de los otros hallazgos encontrados se observó que todos los pacientes presentaron densidad urinaria mayor o igual de 1.005

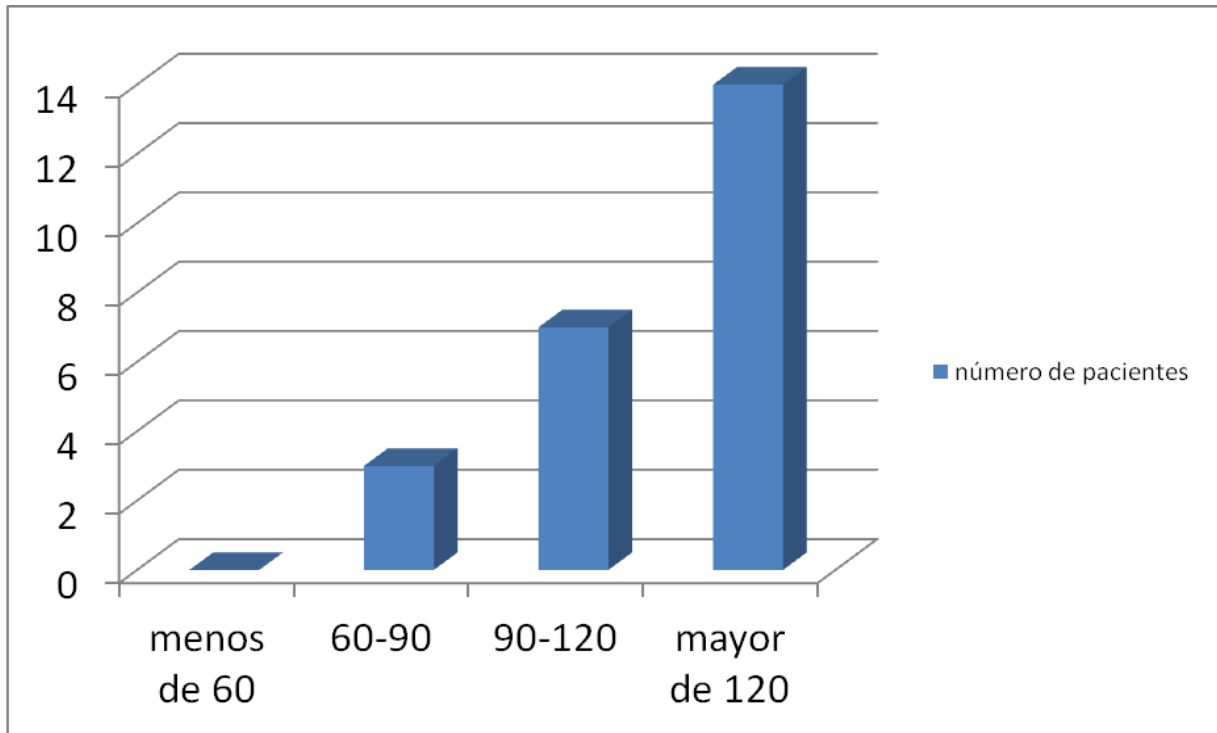
Gráfico 7. Valores de Creatinina



Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron valores de creatinina dentro de límites normales, siendo 0.7 mg/dl el valor que con más frecuencia se observó.

Gráfico 8. Valores de filtrado glomerular



Fuente: Elaboración propia basada en datos de expedientes de Hospital Policlínico Arce

14 de los pacientes mostraron valores de creatinina en niveles normales. 7 presentaron niveles entre 90 y 120 ml/min; 3 entre 60 y 90, ninguno tuvo niveles inferiores a 60.

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La población incluida en el estudio tuvo una reducción de más de la mitad debido en su mayoría a falta de exámenes en los expedientes, observando que únicamente 5 de los pacientes los tenía completos, en algunos casos fue posible citar a los pacientes para su toma, sin embargo algunos no se presentaron y otros fueron excluidos por otras razones, logrando tener una población de únicamente 24 pacientes. Esta situación podría generar un sesgo en los resultados ya que fue realizado con una población reducida en comparación con el total de pacientes que se encuentran tomando el medicamento. Cabe mencionar que algunos pacientes a pesar de no contar en ese momento con los exámenes requeridos sí los tenían indicados pero aún no se habían presentado a la toma de éstos

Dentro de los pacientes excluidos del estudio se contó con uno de ellos en el cual la razón de ser excluido fue que ya no se encontraba tomando el medicamento el cual fue suspendido precisamente por presentar deterioro en la función renal, vale la pena mencionar que dicho paciente también presentaba como comorbilidad Hipertensión Arterial por lo cual no se podría concluir que dicho deterioro fue causa directa del uso de carbonato de litio.

Los 30 a 39 años se observa como el rango etario en el que se observan más pacientes, sin embargo es de considerar que dicho grupo poblacional ocupa menos del 50% de la población. Solo un paciente se encontraba dentro del rango de 20 a 29 años. Por lo que se puede concluir que un porcentaje importante de la población tiene más de 40 años por lo cual presentan un riesgo mayor que el resto de pacientes tanto de presentar comorbilidades que aumenten el riesgo de daño renal, como de presentar niveles de litio en límites tóxicos considerando que el aumento de la edad lleva consigo prolongación del tiempo de eliminación del medicamento y si a la vez no se están realizando estudios para medir los niveles de dicho medicamento en sangre se expone al paciente a un riesgo aumentado de presentar complicaciones.

Dos tercios de la población estudiada se encuentra por debajo de los 10 años de el uso del medicamento, si se toma en cuenta que las complicaciones por el uso crónico se presentan generalmente después de este periodo de tiempo, podría explicarse que la mayor parte de los pacientes no presentan alteraciones en su función renal.

Relacionando las comorbilidades presentadas por los pacientes con el riesgo de presentar deterioro de la función renal. Se observa una baja cantidad de pacientes que tiene comorbilidades, sin embargo debe considerarse que dicho dato ha sido tomado de lo que se encuentra escrito en el expediente por lo que no podría descartarse la posibilidad que este dato aumentaría si se toma en cuenta que algunos de los pacientes podrían presentar comorbilidades que no se encuentran registradas en el expediente. De la misma manera los medicamentos utilizados por los paciente encontrados podrían representar un sub-registro si se toma en cuenta que en muchos casos los pacientes suelen automedicarse sin informar de esto al médico tratante y representando también un mayor riesgo para presentar complicaciones. Otro aspecto a considerar respecto a las comorbilidades es que casi la mitad de la población tiene menos de 40 años por lo que no puede ser descartado el hecho que si actualmente no presentan otras patologías, esto no implica que en un futuro no las pudieren presentar aumentando su susceptibilidad a probables complicaciones.

El diagnóstico más frecuentemente presentado por los pacientes es el de trastorno bipolar. Un aspecto que llama la atención en los resultados ha sido el encontrar un pacientes que carece de diagnóstico en el expediente por lo que pondría en duda la indicación del medicamento. También llama la atención que no se observó ningún paciente en el cual se utilizara el medicamento como coadyuvante de depresión resistente considerando que es una importante herramienta.

Uno de los medicamentos que más frecuente se observo como coadyuvante en el manejo de los pacientes fue el Clonazepam, y en general el uso de benzodiazepinas tuvo una alta frecuencia entre los pacientes lo cual hace pensar que problemas de sueño y de ansiedad podrían ser síntomas que requieren especial atención en el manejo de pacientes con los diagnósticos encontrados en el estudio.

Un hallazgo importante encontrado en el estudio que no deja de generar preocupación es el hecho de encontrar tan pocos pacientes que se encontraban con exámenes importantes para detectar problemas tanto a corto como a largo plazo de daño renal. El examen que con menos frecuencia se encontró, a pesar de citar a los pacientes, fue el general de orina. Esto podría deberse en parte a que es un examen que ayuda a detectar alteraciones frecuentemente asociadas a diabetes insípida la cual suele ser una complicación temprana de el uso de litio y al observar el tiempo de consumo del medicamento no se encontró ningún paciente que lo tuviera por un periodo menor de un año. Sin embargo dicho examen también puede servir de tamizaje al momento de detectar hallazgos que orienten a enfermedad renal crónica.

Muchos de los pacientes carecían también de niveles de litio en sangre, lo cual es de gran importancia especialmente al considerar que existe un número importante de pacientes de edad avanzada y de pacientes que tiene varios años de utilizar el medicamento. Ambas situaciones podrían prolongar el tiempo de eliminación del medicamento facilitando el alcanzar niveles tóxicos si no se lleva un control adecuado de la dosis óptima según los niveles de litemia en cada paciente.

El valor de sodio encontrado en todos los pacientes que contaban con dicho resultado se encontró en límites normales, dicho dato probablemente también asociado a los valores encontrados de densidad urinaria pueden ser explicados por tres posibles circunstancias: porque los pacientes estudiados realmente no presentaban como complicación del uso de litio diabetes insípida; porque si algún paciente lo llegó a presentar fue detectada y se retiró el medicamento; o porque al ser una complicación temprana y considerar que los pacientes tiene ya más de un año de estar utilizando el medicamento probablemente no va a observarse esta complicación.

Respecto a los niveles de creatinina sérica encontrados llama la atención el observar que en todos los pacientes se encontró en niveles normales, no así los valores de filtrado glomerular lo cual hace pensar que el intentar determinar el estado de la función de el riñón

midiendo únicamente los niveles de creatinina puede aportar datos falsamente positivos pasando desapercibidos probables alteraciones en su función no detectados en este examen. Los valores de filtrado glomerular mostraron que el 16% de los pacientes que ingresaron al estudio se encontraban por debajo de los niveles considerados normales, sin embargo al considerar después de los 40 años se comienza a reducir 1 ml/min cada año. Al comparar el valor de filtrado glomerular con la edad de los pacientes que presentaron este descenso se puede concluir que la mayoría de ellos presentaba valores esperados para la edad por lo cual representan falsos positivos. Dentro de los paciente con dicha reducción, únicamente uno presentó una reducción del filtrado glomerular que era indicativa de deterioro de la función renal.

X. CONCLUSIONES

- 12% de los pacientes utilizando carbonato de litio padecen de patologías que podrían asociarse a un deterioro en la función renal.
- 92% de los pacientes carecían de exámenes para detectar deterioro renal
- La Prevalencia de deterioro renal en pacientes que se encuentran utilizando carbonato de litio en hospital Policlínico Arce es de 16.6%
- No se encontraron pacientes que presentaran hallazgos compatibles con diabetes insípida, probablemente debido a que suele ser una complicación temprana y la mayor parte de pacientes tienen varios años de utilizar el medicamento.
- 10 pacientes presentaron reducción en el filtrado glomerular, sin embargo no se puede concluir que esta reducción sea debido a efecto directo del carbonato de litio, habiendo algunos pacientes en los cuales dicho resultado es considerado normal por la edad.

XI. RECOMENDACIONES

- En próximos estudios realizar una comparación de los parámetros estudiados con una población que no tenga el medicamento.
- Realizar seguimientos anuales de la función renal en pacientes utilizando carbonato de litio.

XII. REFERENCIAS

1. Tredget J, Kirov A, Kirov G, Effects of chronic lithium treatment on renal function; *Journal of Affective Disorders* 2010; 126; 436–440
2. Lopes de Oliveira J y cols, Lithium nephrotoxicity; *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(5): 600-6
3. Werneke U, Ott M, Salander Renberg E, Taylor D, Stegmayr B, A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure; *Acta Psychiatrica Scandinava* 2012: 1–12
4. Malhi G, Adams D, Berk D, Is lithium in a class of its own? A brief profile of its clinical use; *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2009; 43:1096–1104
5. McKnight R, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin G, Geddes J, Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis; *Lancet* 2012; 379: 721–28
6. Malhi G, Taniou M, Optimal Frequency of Lithium Administration in the Treatment of Bipolar Disorder Clinical and Dosing Considerations; *CNS Drugs* 2011; 25 (4): 289-298
7. Guía Clínica 2010 Prevención Enfermedad Renal Crónica
8. Ministerio de salud, gobierno de chile. Guía clínica prevención enfermedad renal Crónica.santiago: MINSALI, 2010.
9. González Anzola, Guzmán Prenk, Burgos, Bustamante Zuleta, Mejía, Osorio Fonseca. Protocolo de manejo de diabetes insípida

ANEXOS

PREVALENCIA DE DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
UTILIZANDO CARBONATO DE LITIO EN HOSPITAL POLICLINICO ARCE

Expediente _____

Edad _____

Sexo: Masculino

Femenino

Tiempo de uso de litio _____ años

Diagnóstico _____

FACTORES DE RIESGO

Diabetes

Sí

No

Hipertensión o enfermedad cardiovascular

Sí

No

Antecedentes nefrourológicos (ej.: infección urinaria
alta recurrente, obstrucción, cálculos urinarios)

Sí

No

Familiares 1º grado con ERC

Sí

No

Medicamentos no psiquiátricos utilizados: _____

Medicamentos psiquiátricos utilizados: _____

Tiene exámenes recientes?

SI

NO

Litemia _____

Sodio: _____ meq/lt

Creatinina: _____ mg/dL

Peso: _____ Kg.

Velocidad Filtración Glomerular (VFG)

Calcular $\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{\text{Creatinina} \times 72} =$ _____ ml/min x 1.73 m²

Si es mujer resultado por 0.85 = _____ ml/min x 1.73 m²

Examen General de Orina

Proteinuria

Si

No

Hematuria

Si

No

Densidad urinaria: _____

Volumen urinario _____

PREVALENCIA DE DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES UTILIZANDO CARBONATO DE LITIO EN HOSPITAL POLICLINICO ARCE EN EL PERIODO DE JULIO A DICIEMBRE DE 2011

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A través del presente documento se le solicita la colaboración para participar en el estudio denominado “PREVALENCIA DE DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES UTILIZANDO CARBONATO DE LITIO EN HOSPITAL POLICLINICO ARCE EN EL PERIODO DE JULIO A DICIEMBRE DE 2011.” Dicho estudio tiene como objetivo identificar deterioro en la función renal de pacientes utilizando carbonato de litio. Que incluirá pacientes que se encuentren en tratamiento en el Hospital Policlínico Arce utilizando dicho medicamento. Para lo cual se le solicita su autorización para la toma de exámenes de sangre y orina presentando como posibles riesgos la posibilidad de infecciones o problemas de coagulación por la toma del examen y como beneficios la identificación de problemas en el riñón de manera temprana para poder iniciar un manejo adecuado.

Los resultados obtenidos serán estrictamente confidenciales, su nombre no será utilizado en ningún informe cuando el estudio sea presentado. La participación es voluntaria, usted puede retirarse del estudio en el momento que lo desee sin que esto afecte la atención que recibirá en sus consultas. Si desea participar se le solicita la firma de la presente

Habiendo comprendido lo expuesto, estoy de acuerdo con participar en el estudio por lo cual firmo el presente documento.

F. _____

CRONOGRAMA

FECHA	ACCION
Enero- Junio	Solicitud de autorización a dirección del Hospital Policlínico Arce para la revisión de los expedientes clínicos Entrega de protocolo a comité de etica
Junio –Octubre	Realizar correcciones a protocolo de investigación
Octubre- Noviembre	Obtención de datos mediante los instrumentos
Noviembre-Diciembre	Análisis de datos
Diciembre 2012	Presentación de resultado