

SALES DE LITIO (CARBONATO DE LITIO): HISTORIA

H																	He
Li	Be	3 Lithium										B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg							
		Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
		Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

El [litio](#) es el primer metal del grupo de los metales alcalinos (ver tabla periódica). La configuración electrónica en el estado fundamental de los elementos del grupo consiste en una estructura de gas noble con un solo electrón de valencia, en el orbital s. Los potenciales de ionización de estos elementos alcalinos son los más bajos de todos los elementos químicos conocidos. Dado que el catión monovalente adquiere configuración electrónica de gas noble, el segundo potencial de ionización es mucho más elevado.

Desde un punto de vista químico, una de las características principales de los metales alcalinos es su solubilidad en amoníaco (NH_3).

Otra interesante propiedad es su reactividad con oxígeno, hidrógeno y halógenos, formándose óxidos, hidruros y haluros.

El litio ha tenido una historia errática en medicina. Este metal alcalino fue descubierto por [Arfvedson](#) en 1817 en los análisis de un mineral, la [petalita](#).

Las sales de litio comenzaron a emplearse en la práctica médica en 1859 para el tratamiento de la gota, tras la demostración de que el urato de litio era más soluble que cualquier otra sal de ácido úrico ([A. B. Garrod](#)). Era pues una manera sencilla de eliminar el exceso de ácido úrico y sus sales.

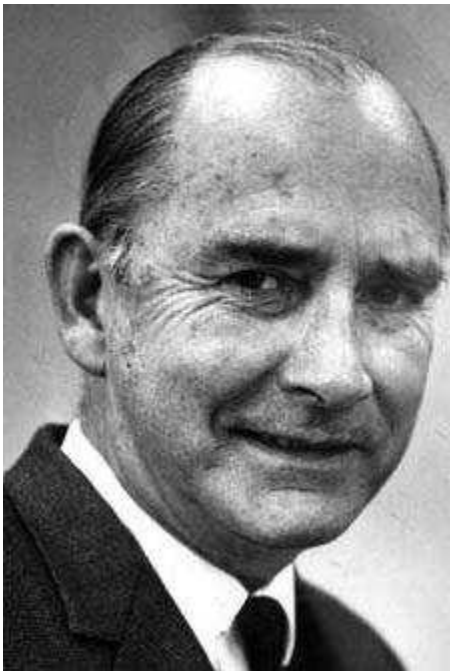
Cuando el uso de las sales de litio se ensayó para el tratamiento de otras enfermedades, tal fue el caso de la epilepsia, se puso en evidencia su toxicidad. Así, ya en la primera década del siglo XX se describieron (*The Practitioner*, 1907) casos de “*depresión cardíaca y cardiomegalia tras el consumo de cantidades excesivas de tabletas de sales de litio*”. En aquellos años se demostró que el bromuro de litio era la más hipnótica de todas las sales de bromuro, probablemente como consecuencia de que debido a que el litio tiene el menor peso atómico de todos los metales alcalinos, la sal bromuro de litio aportaba la mayor cantidad de

Br⁻ de todas las sales: 1mol de bromuro de litio contiene más bromuro (mg) que 1mol de bromuro de sodio o de cualquier otro metal alcalino.

El prestigio terapéutico de las sales de litio empeoró todavía más cuando en los primeros años de la década de 1940 se usó el cloruro de litio como sustituto del cloruro sódico en un intento por combatir el edema derivado de la insuficiencia cardiaca congestiva. Algunos casos de fallecimiento derivados del uso del cloruro de litio en cuadros clínicos en los que estaba drásticamente contraindicado dieron lugar a varios artículos publicados en la revista médica [Journal of the American Medical Association](#) (acrónimo JAMA) el 12 de marzo de 1949 que achacaron al catión litio la causa de varias muertes. El prestigio del litio en el ámbito médico había tocado fondo.

Es precisamente en ese mismo año, 1949, cuando un psiquiatra australiano, [John Frederick Joseph Cade](#) (1912-1980) consiguió su reintroducción en la práctica médica como la mejor terapia para el tratamiento de los episodios maníacos en la [enfermedad maníaco depresiva](#).

Pero sería injusto no mencionar a [Mogens Schou](#) en Dinamarca, quien contribuyó a dar a conocer internacionalmente los trabajos de *J.F.J. Cade*, pues en aquellos años Australia aun quedaba muy lejos, tanto geográfica como científicamente.



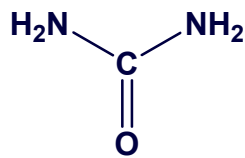
De modo resumido, la investigación de *J.F.J. Cade* (hipocorismo: *Jack Cade* como gustaba que abreviasen su nombre) fue la siguiente:

Partió de la observación de que la [tirotoxicosis](#) estaba asociada a un estado de hiperexcitabilidad; y el [mixedema](#) a estados depresivos. Dado que en los estados anormales de patología tiroidea existía un exceso o defecto de una sustancia endógena, hormona tiroidea, también en los pacientes afectados de manía o melancolía (antigua denominación clínica para la depresión), posiblemente se pudiera descubrir alguna sustancia endógena que, bien por exceso o por defecto, explicase tales estados mentales.

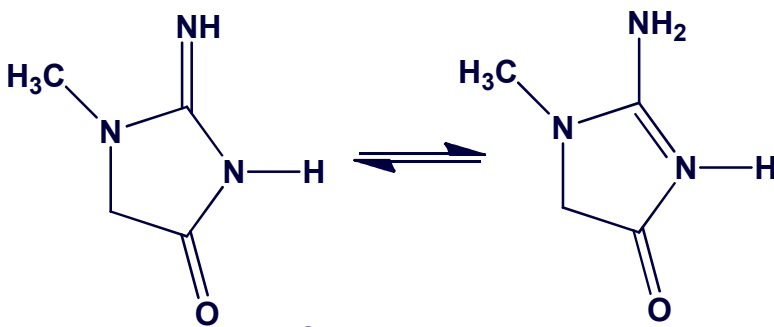
La primera etapa fue buscar en la orina de los pacientes maníacos alguna sustancia que pudiese explicar el estado patológico.

Comenzó por inyectar orina en la cavidad intraperitoneal de cobayas. Observó que la orina de los pacientes maníacos era más tóxica que las orinas de pacientes sanos usados como controles; pero también era más tóxica que la de los pacientes esquizofrénicos y melancólicos: la orina de los pacientes maníacos mataba a los cobayas a dosis de 0,2ml/30g de peso, en tanto que las orinas de los controles no eran letales a dosis inferiores a 0,75ml/30g de peso corporal del animal. El modo en que el animal se comportaba hasta la muerte era similar, sugiriendo que se estaba ante una misma sustancia tóxica: transcurridos entre 12 minutos y 28 minutos desde inyección intraperitoneal de la

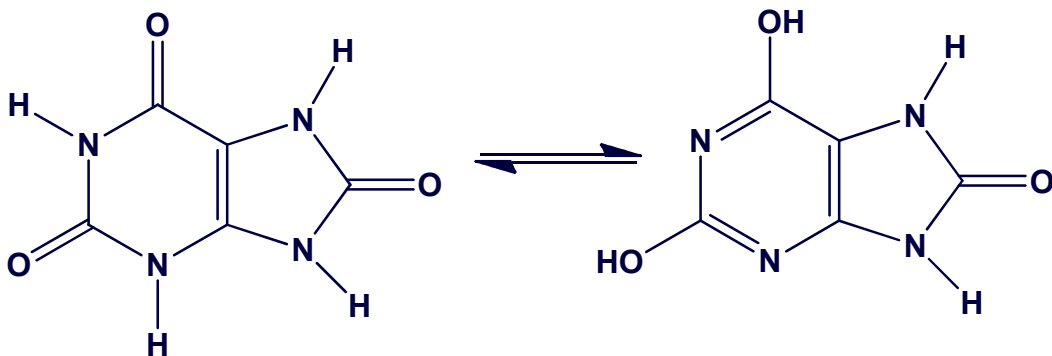
orina del paciente maniaco, el animal comenzaba a sufrir temblores y ataxia; algunos minutos más tarde quedaba tetraplégico, comenzando la afectación por las patas. El animal seguía permaneciendo consciente. Algunos minutos más tarde aparecían mioclonias que precedían a convulsiones tónicas y a un “[status epilepticus](#)” que concluía con la muerte del animal. Sin embargo, algunos animales lograban recuperarse sin secuelas aparentes.



**UREA
CARBAMIDA**



CREATININA



ÁCIDO ÚRICO

J. Cade buscó en la orina la sustancia responsable: los subproductos del metabolismo del nitrógeno eran los primeros candidatos a estudio. Y no resultó sorprendente que la urea (carbamida) fuese la sustancia culpable del cuadro clínico que conducía, casi siempre, a la muerte del animal. Se preparó a continuación una solución de urea al 4%. Dosis de la solución así preparada de entre

1mg/30g↔1,25mg/30g de peso corporal del animal eran letales para los cobayas; siendo esta dosis equivalente a la administración de 100mg a un hombre de 70kg de peso. Los síntomas que se manifestaban en los cobayas eran similares a los observados tras las inyecciones intraperitoneales de orina (ver párrafo previo).

Una solución de ácido úrico al 0,1% y creatinina al 0,1% en solución salina 0,9% no tenía efectos tóxicos cuando era inyectada por vía intraperitoneal a dosis máximas. ¿Ejercía la creatinina un efecto protector frente a la toxicidad por ácido úrico?. (Es imposible inyectar más de 2ml/30g de peso por vía intraperitoneal a un cobaya).

La urea parecía, pues, la sustancia a la que había que achacar la toxicidad de la orina inyectada. Sin embargo, el contenido de urea de la orina de los pacientes maníacos no era superior al de las personas sanas. Había que investigar alguna sustancia que modificase, incrementándola, la toxicidad de la urea. ¿Podían ser el ácido úrico y/o la creatinina estas sustancias “modificadoras” de la toxicidad de la urea? Se conocía que el ácido úrico incrementaba la toxicidad de la urea, pero lo verdaderamente sorprendente era que la creatinina ejerciese un efecto protector frente a la toxicidad de la urea.

La dosis mínima letal de una solución que contuviese urea al 4% y creatinina al 0,025%, era doble que la de una solución de urea al 4% sin creatinina. El mismo grado de protección de la creatinina se observaba durante la administración de inyecciones de soluciones de ácido úrico.

La situación en este punto era la siguiente:

La toxicidad de la orina de algunos pacientes maníacos era considerablemente mayor de lo que podría esperarse en base al efecto protector de la creatinina. (Se comparaban las toxicidades de la orina con las de una solución de urea al 4%).

Incluso la toxicidad era mayor de la cabría esperar por un incremento máximo de toxicidad de la urea por la presencia de ácido úrico. La lógica haría pensar en una tercera sustancia que pudiese neutralizar el efecto protector (destoxificador) de la creatinina.

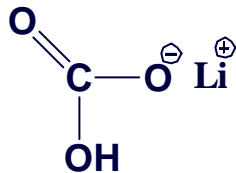
La supuesta tercera sustancia nunca ha sido descubierta.

Se intentó descifrar cuánto ácido úrico incrementaba la toxicidad de la urea.

Pero había un problema: el ácido úrico es muy poco soluble en agua. La sal más soluble del ácido úrico es el urato de litio. Y es así como el litio entra en la historia.

Cuando se inyectaron soluciones acuosas de urea al 8%, que estaban saturadas con urato de litio, la toxicidad era inesperadamente baja. Parecía que el litio ejerciese un efecto protector frente a las convulsiones desencadenadas por la inyección de urea. Para investigar si las sales de litio tenían por si mismas un efecto discernible sobre los cobayas, se les inyectó intraperitonealmente grandes dosis de una solución acuosa de carbonato de litio al 0,5%: tras un período de latencia de unas 2 horas, los animales quedaban letárgicos, aunque conscientes. Eran refractarios a los estímulos durante un periodo de tiempo de entre 1 hora a 2 horas tras la inyección, antes de que retornasen a su comportamiento habitual, tímido y activo.

Bajo los criterios actuales, sería impensable que de la observación de los efectos letárgicos en los cobayas, se pasase casi sin solución de continuidad a la prescripción en pacientes maníacos. Pero, de un lado, la preocupación por los efectos secundarios de los medicamentos era mucho menos importante que en la actualidad (faltaban algunos años para la tragedia de la talidomida); y, además, la experiencia con las sales de litio permitieron la pronta prescripción a los pacientes.



Originalmente dos sales de litio fueron usadas: citrato y carbonato. El citrato no se usa por ser más emetógena y, en consecuencia, peor tolerada que el carbonato, que es la única sal que se formula hoy día en todo el mundo.

CARBONATO DE LITIO

La primera comunicación sobre ensayos con sales de litio, se publicaron en el año 1949 por *J.F.J. Cade*, e incluyeron a 10 pacientes maníacos, 6 esquizofrénicos y 3 depresivos psicóticos.

Zaragoza, 3 de junio de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza