

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Asociación entre niveles de litio sérico elevado e  
hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en un  
Hospital Nacional**

**Tesis para optar el Título de Médico Cirujano**

**AUTOR:**

**Erick Javier Carrascal Fernández**

**ASESOR:**

**Dr. Rosa Ángela Lozano Ibáñez**

**Trujillo – Perú**

**2017**

*Para Katy y Zenaida*

**Asociación entre niveles de litio sérico elevado e  
hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en un  
Hospital Nacional**

**MIEMBROS DEL JURADO**

**PRESIDENTE: Dr. Dante Americo Cabos Yopez**

**SECRETARIO: Dra. Ericka Díaz León**

**VOCAL: Dra. Milagros Jara Pereda**

## **AGRADECIMIENTO**

A mis docentes por brindarme todo lo aprendido de manera incondicional durante la formación como médico.

A mi asesora; Dra. Rosa Lozano Ibáñez; por su apoyo durante el desarrollo de esta tesis.

Al personal administrativo del HNHU (mi casa) que de manera cordial facilitó el desarrollo de mi tesis.

## TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES	
PORTADA	
PAGINA DE DEDICATORIA	
PAGINA DE AGRADECIMIENTOS	
TABLA DE CONTENIDOS.....	2
RESUMEN .....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCION.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	31
CONCLUSIONES.....	36
RECOMENDACIONES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38
Anexos:.....	41

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 84 pacientes con trastorno bipolar expuestos a tratamiento con litio; quienes se dividieron en 2 grupos: con litio sérico elevado o no elevado

**Resultados:** Existe asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar con un odds ratio 8.84 el cual fue significativo. La frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico elevado fue de  $13/28= 46\%$ . La frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico no elevado fue de  $5/56= 9\%$  No se observaron diferencias significativas en relación con edad, género ni procedencia entre pacientes con trastorno bipolar con litio sérico elevado o no elevado.

**Conclusiones:** Existe asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

**Palabras Clave:** *Litio sérico elevado, hipercalcemia, trastorno bipolar.*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if there is an association between elevated serum lithium levels and hypercalcemia in patients with bipolar disorder at the Hospital Nacional Hipólito Unanue.

**Material and Methods:** An analytical, case-control study was carried out. The study population consisted of 84 patients with bipolar disorder exposed to lithium treatment; Who were divided into 2 groups: with elevated or non-elevated serum lithium

**Results:** There is an association between elevated serum lithium levels and hypercalcemia in patients with bipolar disorder with an odds ratio of 8.84 which was significant. The frequency of hypercalcemia in patients with bipolar disorder and elevated serum lithium was  $13/28 = 46\%$ . The frequency of hypercalcemia in patients with bipolar disorder and non-elevated serum lithium was  $5/56 = 9\%$  No significant differences were observed in relation to age, gender or origin among patients with bipolar disorder with elevated or non-elevated serum lithium.

**Conclusions:** There is an association between elevated serum lithium levels and hypercalcemia in patients with bipolar disorder at the Hospital Nacional Hipólito Unanue.

**Keywords:** High serum lithium, hypercalcemia, bipolar disorder.

# I. INTRODUCCION

## 1.1. Marco Teórico:

Los trastornos bipolares (TB) son un grupo de afectaciones clínicas que se caracterizan por la pérdida de control de las emociones y por el sufrimiento subjetivo. A pesar de que los episodios de manía son los que otorgan de entidad diagnóstica al TB, las personas que lo padecen suelen experimentar también episodios depresivos, con periodos de profunda alteración del estado de ánimo intercalados con periodos de recuperación más o menos completa<sup>1,2,3</sup>.

Un estudio epidemiológico reciente a nivel mundial basado en la Iniciativa de Encuesta sobre la Salud Mental propuesta por la Organización Mundial de la Salud, reveló tasas de prevalencia a lo largo de la vida del espectro bipolar de aproximadamente un 2,4%, concretamente del 0,6% para el TB tipo i, del 0,4% para el TB tipo ii y del 1,4% para otras formas subclínicas del TB<sup>4,5</sup>.

El litio es utilizado para el tratamiento de la enfermedad maníaco-depresiva, tanto en los episodios maníacos agudos, como en la terapia a largo plazo para reducir su frecuencia y gravedad. Está demostrado que el litio afecta el metabolismo del calcio, información que está incluida en el etiquetado de los medicamentos que contienen litio. Sin embargo, la terapia de litio puede provocar elevados niveles de calcio en sangre; esta elevación podría o no, estar acompañada de un mayor nivel de parathormona (también conocido como hiperparatiroidismo)<sup>6,7,8</sup>.



El Trastorno bipolar puede afectar tanto a personas muy jóvenes como a muy mayores, aunque la edad de inicio más frecuente suele ser la adolescencia tardía o la adultez temprana. La mitad de los pacientes suelen tener el primer episodio antes de los 25 años y existe una relación directamente proporcional entre la edad media de inicio y la gravedad del subtipo. Todavía hoy, en parte, es un misterio la causa de este trastorno y aunque no existe una medicación que pueda curarla, el litio es la manera más eficaz de controlarla<sup>9,10,11</sup>.

Las sales de litio se utilizan desde hace más de cuarenta años para la prevención de las recaídas tanto maníacas como depresivas del TB. La eficacia del litio es tal que se considera el gold standard de referencia para los estudios en todos los otros estabilizadores del estado de ánimo. Además de su efectividad en la prevención de todas las fases del trastorno bipolar, el tratamiento con litio posee una acción específica sobre la prevención del suicidio<sup>12,13</sup>.

En la actualidad, el tratamiento a largo plazo de los trastornos del humor con litio no puede considerarse ideal, por la presencia de efectos colaterales o no deseados, pero en la mayoría de los casos es el más eficaz. La eficacia de litio se ha demostrado en numerosos estudios controlados a doble ciego contra placebo, y la tasa de respuesta varía entre el 60% y el 80%<sup>14,15,16</sup>.

El bajo índice terapéutico del litio requiere la monitorización periódica de las concentraciones plasmáticas (10–12 horas después de una dosis oral). Los niveles plasmáticos recomendados de 0,5–1,0 mEq/L se alcanzan generalmente con 600–1500 mg. por día. La dosis debe aumentarse gradualmente para minimizar los efectos secundarios. La monitorización de los niveles

plasmáticos de litio (litemia) debe realizarse periódicamente, cada dos o tres meses en los pacientes estables y con mayor frecuencia en aquellos que aún presentan variaciones de estado de ánimo<sup>17,18</sup>.

Las reacciones tóxicas al litio se producen, en general, en función de los niveles plasmáticos, aunque con una amplia variabilidad individual. Los principales síntomas de intoxicación aguda son: náuseas, vómitos, diarrea, temblores. A mayores niveles plasmáticos corresponden reacciones graves, como ataxia, hiperreflexia, confusión, problemas del habla (disartria), convulsiones y coma. Los efectos secundarios más comunes son el temblor, la poliuria y polidipsia y el aumento de peso<sup>19,20,21</sup>.

Se ha documentado por ultrasonido un incremento en tamaño de hasta tres veces en las glándulas paratiroides de pacientes tratados con litio por una mediana de ocho años. Sin embargo, la duración de la terapia no se correlaciona con la presencia de hiperplasia o de adenoma. Es interesante que el desarrollo de hiperplasia paratiroidea asociada con uso de litio sea independiente a la dosis y duración del tratamiento<sup>22,23</sup>.

La hipercalcemia y síntomas acompañantes en la disfunción paratiroidea inducida por litio se resuelve cuando la terapia es discontinuada; se debe tomar en cuenta que, al abandonar el tratamiento con litio, puede que la hipercalcemia no mejore hasta dentro de 8.5 semanas, especialmente en casos que han sido tratados más de cinco años con este medicamento<sup>24,25</sup>.

La asociación del uso de litio con hipercalcemia tiene varias posibles explicaciones. Hasta la fecha la evidencia no concluye si la estimulación crónica con litio tiene un efecto provocativo o un rol casual en el desarrollo de la hipercalcemia. Se cree que el litio directamente causa hiperparatiroidismo elevando el umbral de mecanismos sensibles al calcio dentro de las glándulas paratiroides que regulan la secreción de parathormona<sup>26,27</sup>.

El litio inhibe la producción del mensajero celular monofostato de inositol (IMP), el cual regula la exposición al calcio extracelular del receptor nuclear sensible al calcio en las células paratiroides. La depleción de IMP hace que el calcio sea «menos disponible» para dichos receptores, alterando el «punto de ajuste». Este medicamento también actúa afectando el metabolismo de calcio a nivel renal y acelera la pérdida de densidad ósea. Esto sugiere que el uso de litio es un factor de riesgo adicional para los pacientes predispuestos a tener hiperparatiroidismo primario en una sola de las glándulas<sup>28,29,30</sup>.

El diagnóstico se realizará bajo sospecha clínica en un paciente con una larga historia de tratamiento con litio que, además de exhibir signos y síntomas clásicos de hiperparatiroidismo, puede mostrar otra sintomatología como cuadros depresivos. El diagnóstico lo podemos confirmar con la presencia del nivel elevado de calcio sérico y magnesio, así como un nivel inapropiadamente alto de PTH intacta, además de datos de osteopenia leve en la densitometría ósea. El tratamiento consiste en retirar el litio<sup>31,32</sup>.

## 1.2. Antecedentes:

Lehmann S, et al (Norteamérica, 2013); desarrollaron un estudio con el objetivo de identificar la relación entre los niveles sérico de litio y la presencia de hipercalcemia por medio de un estudio seccional transversal en el que se incluyeron a 244 pacientes mayores de 60 años con trastorno bipolar; observando una frecuencia de hipercalcemia de 40% en la totalidad de la muestra y una correlación significativa entre los niveles sérico de litio y de calcio ionizado ( $p < 0.05$ )<sup>33</sup>.

Twigt B, et al (Norteamérica, 2013); desarrollaron una investigación con la finalidad de verificar la asociación entre los niveles de litio sérico elevados y el riesgo de desarrollar hipercalcemia en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, por medio de un diseño seccional transversal en el que se incluyeron a 314 pacientes; observando que el promedio de calcio sérico total fue de 2.49 mmol/l.; se observó por otra parte que la prevalencia de hipercalcemia fue de 16% tomando como punto de corte un valor  $> 2.60$  mmol/l; observando asociación entre la condición de hipercalcemia y los niveles de litio sérico por encima de los valores de normalidad ( $p < 0.05$ )<sup>34</sup>.

Albert U, et al (Italia, 2013); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de identificar la asociación entre los niveles sérico de litio y la aparición de hipercalcemia en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar por medio de un estudio retrospectivo seccional transversal en el que se incluyeron a 112 pacientes; 58 de los cuales se encontraban expuestos a litio y 54 de ellos sin exposición a ese fármaco; observando que la frecuencia de hiperparatiroidismo en la muestra fue de 8.6% mientras que la prevalencia de hipercalcemia fue de

24%; observando por otro lado asociación entre los niveles sérico de litio y los niveles de calcio sérico en este tipo de pacientes ( $p < 0.05$ )<sup>35</sup>.

Meehan A, et al (Suecia, 2015); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de precisar la asociación entre los niveles de litio sérico y la presencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar por medio de un estudio seccional transversal en el que se incluyeron a 423 pacientes; observando que la prevalencia de hiperparatiroidismo asociado al consumo de litio fue de 18%; en quienes el promedio de calcio sérico fue de 2.55 mmol/L ; observando correlación directa significativa entre los niveles de litio sérico y calcio sérico en estos pacientes ( $p < 0.05$ )<sup>36</sup>.

Hedaiaty M, et al (Irán, 2016); desarrollaron una investigación con la finalidad de identificar la asociación entre niveles elevados de litio en sangre y el riesgo de desarrollar hipercalcemia, por medio de una revisión sistemática de tipo metanálisis en el que se incluyeron a pacientes durante un periodo de seguimiento de 5 años; observando que la frecuencia de hipercalcemia encontrada en la revisión fue de 8.6% mientras que la frecuencia de hiperparatiroidismo secundario al empleo de litio fue de 10%; reconociendo la asociación entre niveles de litio sérico elevados y el riesgo de hipercalcemia ( $p < 0.05$ )<sup>37</sup>.

### **1.3. Justificación:**

El trastorno bipolar es una condición patológica observada con cierta frecuencia en los hospitales psiquiátricos en nuestro medio, siendo una causa importante de atención en la consulta externa, siendo el tratamiento con litio una de los pilares en el tratamiento de esta condición, siendo un fármaco prescrito por tiempos prolongado en estos pacientes dada la naturaleza crónica de su enfermedad; en tal sentido resulta de sumo interés la identificación de aquellos efectos adversos relacionados con su empleo, considerando que tiene una ventana terapéutica estrecha en términos de la dosis necesaria para obtener el efecto terapéutico esperado, motivo por el cual es indispensable el dosaje periódico de su concentración en sangre, estrategia que permite reducir la toxicidad de este fármaco; en tal sentido se ha descrito la influencia de litio en el metabolismo del calcio, mediado por un efecto directo en la glándula paratiroides; por tal motivo creemos conveniente verificar esta asociación en nuestro medio; tomando en cuenta la ausencia de estudios similares que valoren esta inquietud en es que nos proponemos realizar la presente investigación con la finalidad de contribuir a mejorar la calidad de vida en esta población específica.

### **1.4 Formulación del problema científico:**

¿Existe asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue?

## **1.5 Hipótesis:**

### **Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):**

No existe asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue

### **Hipótesis alterna (H<sub>a</sub>):**

Existe asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue

## **1.6. Objetivos**

### **Objetivos generales:**

Determinar si existe asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue

### **Objetivos específicos:**

Verificar la frecuencia de niveles de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico elevado.

Verificar la frecuencia de niveles de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico no elevado.

Comparar la frecuencia de niveles de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico elevado o no elevado.

## **II. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **2.1. Población:**

#### **Población Universo:**

Pacientes con trastorno bipolar atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo Enero 2012 – Diciembre 2016.

#### **Poblaciones de Estudio:**

Pacientes con trastorno bipolar atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo Enero 2012 – Diciembre 2016 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

#### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión (casos):**

- Pacientes con litio sérico elevado, con trastorno bipolar; mayores de 15 años; de ambos sexos; en cuyas historias clínicas pueda definirse con precisión las variables de interés.



### **Criterios de inclusión (controles):**

- Pacientes con litio sérico no elevado, con trastorno bipolar; mayores de 15 años; de ambos sexos; en cuyas historias clínicas pueda definirse con precisión las variables de interés.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que hayan sido expuestos a corticoides en los últimos 30 días; con enfermedad renal crónica; en tratamiento con suplementos de calcio; defectos en síntesis de vitamina D; con historia de consumo de calcitriol en los últimos 30 días; en estado de postración.

## **2.2 Muestra:**

### **Unidad de Análisis**

Estuvo constituido por cada paciente con trastorno bipolar atendido en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo Enero 2012 – Diciembre 2016 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección.

### Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente con trastorno bipolar atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo Enero 2012 – Diciembre 2016 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección

### 2.3. Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio<sup>38</sup>:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$p_1$  = Proporción de casos expuestos al factor de riesgo.

$p_2$  = Proporción de controles expuestos al factor de riesgo

$r$  = Razón de número de controles por caso

$n$  = Número de casos

$d$  = Valor nulo de las diferencias en proporciones =  $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$  para  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$  para  $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.40$ (Ref 33)

$P_2 = 0.086$  (Ref 37)

R: 1

Lehmann S, et al (Norteamérica, 2013) observó una frecuencia de hipercalcemia de 40% en pacientes con litio sérico elevado.

Hedaiaty M, et al (Irán, 2016) observó que la frecuencia de hipercalcemia encontrada en la revisión fue de 8.6%

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 28$$

CASOS : (Pacientes con litio sérico elevado) = 28 pacientes

CONTROLES : (Pacientes con litio sérico no elevado) = 56 pacientes.

## 2.4 Diseño de Estudio

El presente estudio correspondió a un diseño analítico de casos y controles.

**Diseño de investigación:**

		G1	X1
P	NR		
		G2	X1

P: Población (trastorno bipolar)

NR: No randomización

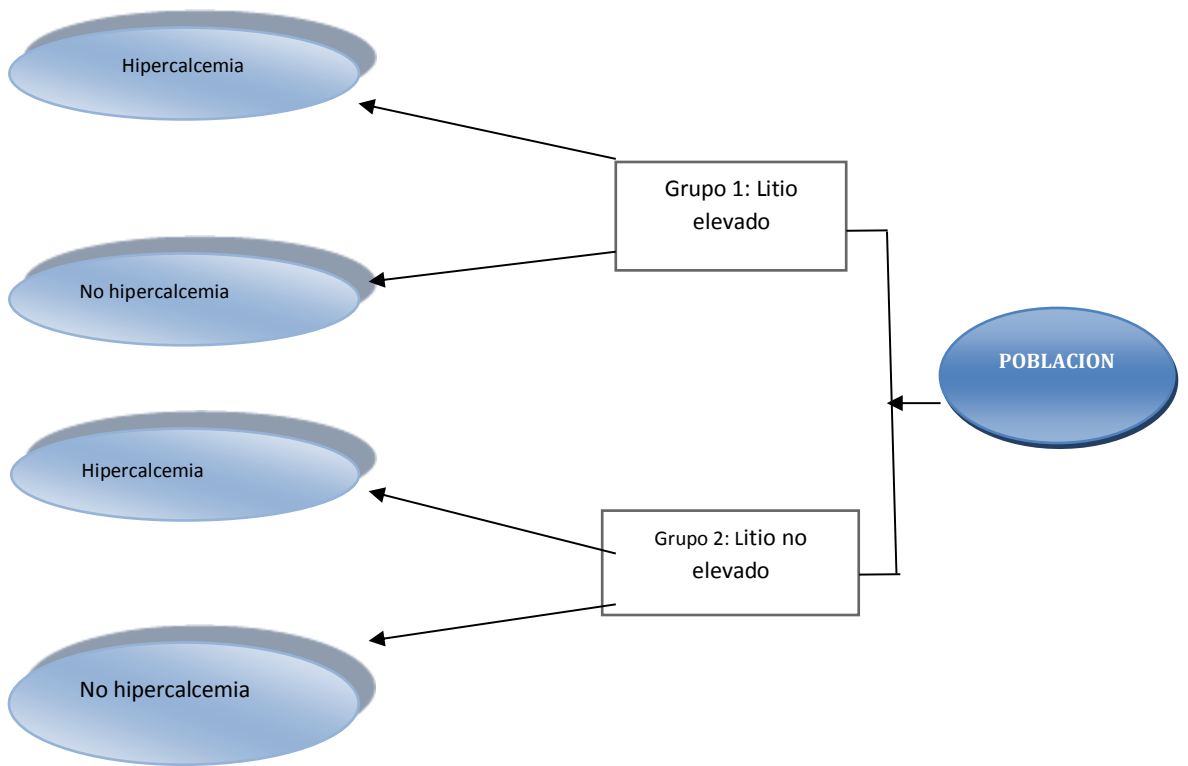
G1: Pacientes con litio sérico elevado

G2: Pacientes con litio sérico no elevado

X1: Hipercalcemia

**Esquema:**

**Tiempo**



**Dirección**



## 2.5 TABLA DE VARIABLES:

<b>Variable del problema</b>
<b>DEPENDIENTE</b>
Niveles de litio sérico elevado
<b>INDEPENDIENTE</b>
Hipercalcemia
<b>INTERVINIENTE</b>
Edad
Sexo
Procedencia

### Variables y escalas de medición:

<b>Variable del problema</b>	<b>Tipo de variables</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>indicador</b>	<b>índice</b>
<b>DEPENDIENTE</b>				
Niveles de litio sérico elevado	Cualitativa	nominal	Historia clínica	Si - No

<b>INDEPENDIENTE</b>				
Hipercalcemia	Cualitativa	nominal	Historia clínica	Si - No
<b>INTERVINIENTE</b>				
Edad	Cuantitativa	discreta	Historia clínica	años
Sexo	Cualitativa	nominal	Historia clínica	Masculino – femenino
Procedencia	Cuantitativa	nominal	Historia clínica	Procedencia-rural

### DEFINICIONES OPERACIONALES:

**Hipercalcemia:** Se consideraran niveles normales cuando el registro de calcio sérico ionizado se encuentre por debajo del punto de corte de 2.60 mmol/l; y valores incrementados compatibles con un estado de hipercalcemia cuando se encuentren cifras por encima de límite mencionado; en cualquier momento luego de haber iniciado tratamiento con litio<sup>34</sup>.

**Litio sérico elevado:** Se consideraran niveles normales cuando el registro de se encuentre dentro del rango de 0.2mmol/l hasta 1.20mmol/l y valores elevados cuando se encuentren cifras por encima de los limites mencionados; a partir de los 30 días de haber iniciado el tratamiento<sup>35</sup>.

**Trastorno bipolar:** Es una afección mental en la cual una persona tiene cambios s marcados o extremos en el estado de ánimo. Los periodos de sentirse triste o deprimido pueden alternar con periodo de sentirse muy feliz y activo o malhumorado e irritable<sup>36</sup>.

## 2.6 Procedimientos:

Ingresaron al estudio aproximadamente 300 pacientes con trastorno bipolar atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo Enero 2012 – Diciembre 2016 que cumplieron los criterios de inclusión correspondientes.

Se solicitó la autorización para la ejecución del proyecto en el ámbito sanitario referido y posteriormente:

1. Se realizó la captación de los pacientes según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio por muestreo aleatorio simple. para lo cual se acudió en primera instancia a la Oficina de Estadística del Hospital desde donde se identificaron por medio de los códigos de CIE 10 el número de casos de pacientes con trastorno bipolar atendidos en el periodo de estudio correspondiente.



2. Se seleccionaron los números de historias clínicas del número de pacientes necesarios para completar el tamaño muestral seleccionado y acto seguido se solicitó al personal de archivo los expedientes clínicos en físico para su revisión correspondiente.
3. Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio (calcio sérico y litio sérico) las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).
4. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
5. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

## **2.6 Procesamiento y análisis de la información:**

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS 23 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

### **Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias esto para las variables cualitativas.

## **Estadística Analítica**

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba chi cuadrado para las variables cualitativas de la prueba t de student para las variables cuantitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones. Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

## **Estadígrafo propio del estudio:**

Dado que el estudio correspondió a un diseño de casos y controles se obtuvo el OR para niveles de litio sérico elevado en cuanto a su asociación con la presencia de hipercalcemia. Se calculó el intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

## **2.7. Aspectos éticos:**

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Nacional Hipólito Unanue y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)<sup>39</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>40</sup>.

### III. RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012 – 2016:**

<b>Características</b>	<b>Litio sérico elevado (n=28)</b>	<b>Litio sérico no elevado (n=56)</b>	<b>Significancia</b>
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Edad:</b> - <b>Promedio</b> - <b>D. estandar</b>	46.8 20.8	45.1 19.3	T student: 1.36 p>0.05
<b>Sexo:</b> - <b>Masculino</b> - <b>Femenino</b>	18(64%) 10(36%)	32 (57%) 24(43%)	Chi cuadrado: 2.16 p>0.05
<b>Procedencia:</b> - <b>Urbano</b> - <b>Rural</b>	24(86%) 4(14%)	50(89%) 6(11%)	Chi cuadrado: 2.44 p>0.05

FUENTE: HOSPITAL HIPOLITO UNANUE–Archivo historias clínicas: 2012 - 2016.

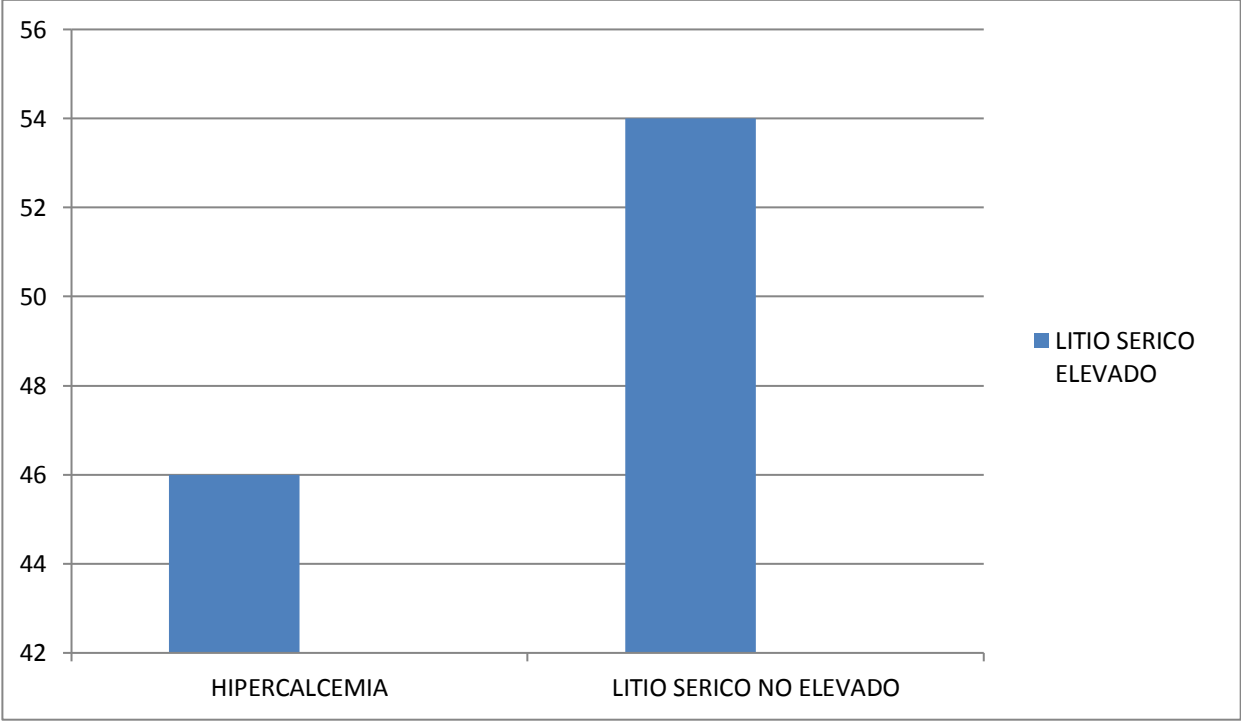
**Tabla N° 2: Frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico elevado Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012 – 2016:**

<b>Litio sérico elevado</b>	<b>Hipercalcemia</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Si</b>	13 (46%)	15 (54%)	<b>28 (100%)</b>

FUENTE: HOSPITAL HIPOLITO UNANUE–Archivo historias clínicas: 2012 - 2016.

La frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico elevado fue de  $13/28= 46\%$

**Gráfico N° 1: Frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico elevado Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012 – 2016:**



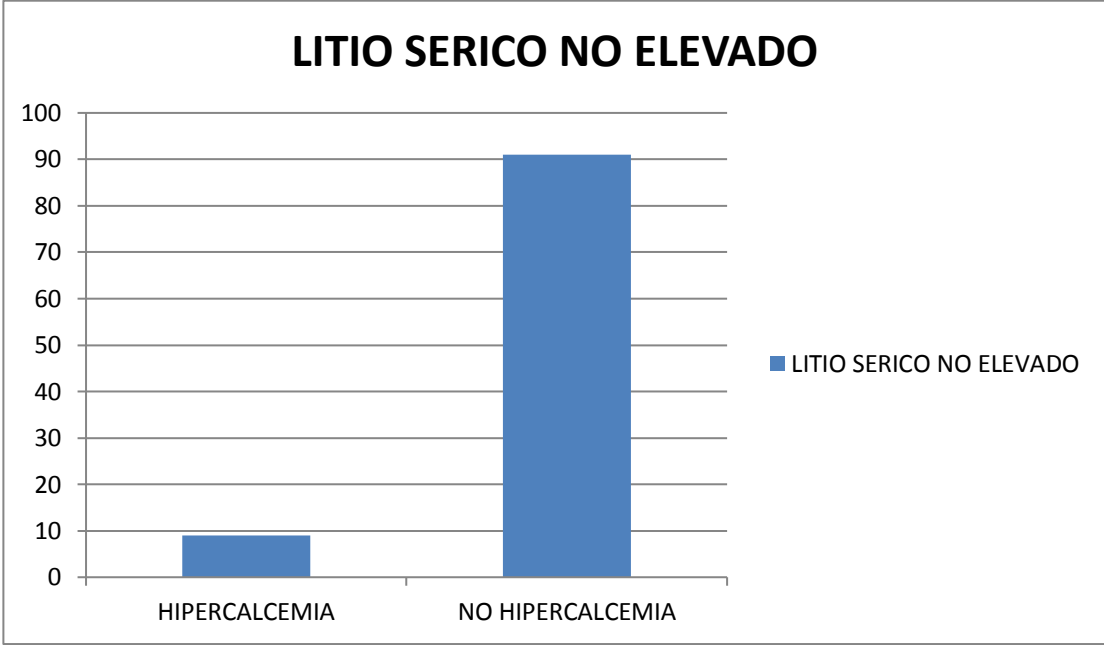
**Tabla N° 3: Frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico no elevado Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012 – 2016:**

<b>Litio sérico elevado</b>	<b>Hipercalcemia</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>No</b>	5 (9%)	51 (91%)	<b>56 (100%)</b>

FUENTE: HOSPITAL HIPOLITO UNANUE–Archivo historias clínicas: 2012 - 2016.

La frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico no elevado fue de  $5/56= 9\%$

**Gráfico N° 2: Frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico no elevado Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012 – 2016:**



**Tabla N° 4: Relación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012 – 2016:**

<b>Litio sérico elevado</b>	<b>Hipercalcemia</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Si</b>	13 (46%)	15 (54%)	<b>28 (100%)</b>
<b>No</b>	5 (9%)	51 (91%)	<b>56 (100%)</b>
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>66</b>	<b>84</b>

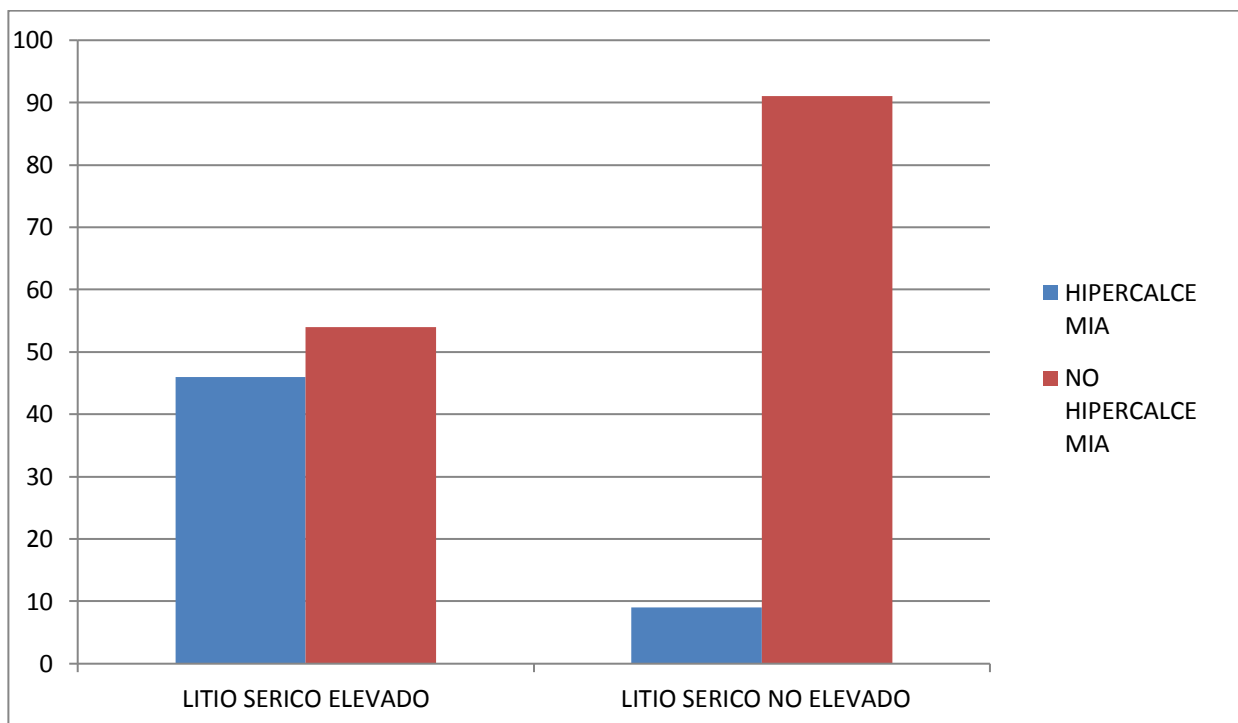
FUENTE: HOSPITAL HIPOLITO UNANUE–Archivo historias clínicas: 2012 - 2016.

- Chi Cuadrado: 5.8
- $p < 0.01$
- Odds ratio: 8.84
- Intervalo de confianza al 95%: (2.08; 14.32)

En el análisis se puede apreciar que el litio sérico elevado se relaciona con hipercalcemia a nivel muestra lo que se traduce en un odds ratio  $> 1$ ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95%  $> 1$  y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de  $p$  es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que existen relación entre las variables en estudio.



**Tabla N° 4: Relación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012 – 2016:**



La frecuencia de hipercalcemia fue de 46% en el grupo de pacientes con litio sérico elevado y fue de 9% en el grupo con litio sérico no elevado

#### **IV. DISCUSION**

Las sales de litio se utilizan desde hace más de cuarenta años para la prevención de las recaídas tanto maníacas como depresivas del TB. La eficacia del litio es tal que se considera el gold standard de referencia para los estudios en todos los otros estabilizadores del estado de ánimo. La asociación del uso de litio con hipercalcemia tiene varias posibles explicaciones. Hasta la fecha la evidencia no concluye si la estimulación crónica con litio tiene un efecto provocativo o un rol casual en el desarrollo de la hipercalcemia. Se cree que el litio directamente causa hiperparatiroidismo elevando el umbral de mecanismos sensibles al calcio dentro de las glándulas paratiroides que regulan la secreción de parathormona<sup>34,35,36</sup>.

En la Tabla N° 1 podemos observar algunos datos representativos respecto a ciertas variables intervinientes como la edad, la condición de género y la procedencia; sin verificar diferencias significativas respecto a ellas en ambos grupos de estudio; todo lo cual caracteriza uniformidad lo que representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos. Estos hallazgos son coincidentes con los descritos por Twigt B, et al<sup>34</sup> en Norteamérica en el 2012; Lehmann S, et al<sup>33</sup> en el Reino Unido en el 2013; y Hedaiaty M, et al<sup>37</sup> en Irán en el 2015; quienes tampoco registran diferencia respecto a género y procedencia entre pacientes con o sin litio sérico elevado.

En la Tabla N° 2 realizamos la valoración de las frecuencias de litio sérico elevado en primer término en el grupo de pacientes con litio sérico elevado, encontrando que de los 28 pacientes el 46% presentaron esta alteración de la concentración en los niveles séricos de calcio. En la Tabla N° 3 por otro lado se registra que de los 56 pacientes con litio sérico no elevado únicamente el 9% presentó hipercalcemia.

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar a Twigt B, et al en Norteamérica quienes verificaron la asociación entre los niveles de litio sérico elevados y el riesgo de desarrollar hipercalcemia en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, en un diseño seccional transversal en 314 pacientes; observando que la prevalencia de hipercalcemia fue de 16% tomando como punto de corte un valor  $>2.60$  mmol/l; observando asociación entre la condición de hipercalcemia y los niveles de litio sérico por encima de los valores de normalidad ( $p<0.05$ )<sup>34</sup>.

En la Tabla N° 4 precisamos el riesgo muestral que conlleva la los niveles de litio sérico elevado en relación a la aparición de hipercalcemia; el cual se expresa como un odds ratio de 8.84; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística ( $p<0.01$ ); lo cual nos permite concluir que existe relación significativa entre litio sérico elevado y el incremento en los niveles de calcio sérico.

Por otro lado tenemos el estudio de Lehmann S, et al en el 2013 quienes identificaron la relación entre los niveles sérico de litio y la presencia de hipercalcemia por medio de un estudio seccional transversal en 244 pacientes

mayores de 60 años con trastorno bipolar; observando una frecuencia de hipercalcemia de 40% en la totalidad de la muestra y una correlación significativa entre los niveles sérico de litio y de calcio ionizado ( $p < 0.05$ )<sup>33</sup>.

Cabe mencionar las tendencias descritas por Albert U, et al en Italia quienes identificaron la asociación entre los niveles sérico de litio y la aparición de hipercalcemia en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar un estudio retrospectivo seccional transversal en 112 pacientes; observando que la frecuencia de hipercalcemia fue de 24%; observando asociación entre los niveles sérico de litio y los niveles de calcio sérico en este tipo de pacientes ( $p < 0.05$ )<sup>35</sup>.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó Meehan A, et al en Suecia quienes precisaron la asociación entre los niveles de litio sérico y la presencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en un estudio seccional transversal en 423 pacientes; observando que la prevalencia de hiperparatiroidismo asociado al consumo de litio fue de 18%; observando correlación directa significativa entre los niveles de litio sérico y calcio sérico en estos pacientes ( $p < 0.05$ )<sup>36</sup>.

Finalmente es de resaltar lo encontrado por Hedaiaty M, et al en Irán quienes identificaron la asociación entre niveles elevados de litio en sangre y el riesgo de hipercalcemia, en una revisión sistemática de tipo metanálisis en 5 años; observando que la frecuencia de hipercalcemia encontrada en la revisión fue de 10% mientras que la frecuencia de hiperparatiroidismo secundario al empleo de litio fue de 8,6%; reconociendo la asociación entre niveles de litio sérico elevados y el riesgo de hipercalcemia ( $p < 0.05$ )<sup>37</sup>.

## **V. CONCLUSIONES**

- 1.-Existe asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar con un odds ratio 8.84 el cual fue significativo.
- 2.-La frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico elevado fue de  $13/28= 46\%$ .
- 3.-La frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar y litio sérico no elevado fue de  $5/56= 9\%$
- 4.-No se observaron diferencias significativas en relación con edad, género ni procedencia entre pacientes con trastorno bipolar con litio sérico elevado o no elevado.

## **VI. SUGERENCIAS**

1. La asociación identificada debiera ser tomadas en cuenta como base para desarrollar estrategias de seguimiento estrecho y conductas de vigilancia con la finalidad de reducir la frecuencia de hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en tratamiento con litio.
2. Es recomendable la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y conocer el comportamiento de la tendencia del riesgo identificado con mayor precisión.
3. Considerando que los niveles de calcio sérico es factible de precisarse en los laboratorios de nuestros hospitales; este debiera incorporarse en los protocolos y guías de práctica clínica correspondientes como objetivo terapéutico con la finalidad de reducir la morbilidad asociada a este trastorno y mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento correspondiente.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

1.-Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241.

2.-Moffitt T, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne B, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med*. 2012;40:899.

3.-Mantere O, Suominen K, Leppämäki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsä E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: Baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord*. 2012;6:395–405.

4.-Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: Duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;67:339.

5.-Vieta E, Owen R, Baudelet C, McQuade D, Sanchez R & Marcus N: Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: A 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. *Current Medical Research and Opinion* 2012; 26:1485–1496.

6.-Vieta E, Suppes T, Ekholm B, Udd M, & Gustafsson U: Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2012; 142:36–44.

7.-Woo YS, Wang HR, Bahk WM: Lurasidone as a potential therapy for bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9:1521–1529.

8.-Yatham LN, Fountoulakis KN, Rahman Z, Ammerman D, Fyans P, Marler SV, Baker RA, et al.: Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode. *Journal of Affective Disorders* 2014; 147:365–372.

9.-Young AH, Calabrese JR, Gustafsson U, Berk M, McElroy SL, Thase ME, Suppes T, et al.: Quetiapine monotherapy in bipolar II depression: combined data from four large, randomized studies. *International Journal of Bipolar Disorders* 2013; 1:10.

10.-Tohen M, McDonnell DP, Case M, et al.: Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry* 2012; 201:376–382.

11.-Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD, Miceli J: Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol* 2012; 24:547–558.



12.-Vieta E, Montgomery S, Sulaiman Hatim A, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L & Schreiner A: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2012; 22:825–835.

13.-McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao, J & Weiller E: DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *Journal of affective disorders* 2013; 150:378–83.

14.-Azorin JM, Sapin C & Weiller E: Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: Results from post hoc analyses. *Journal of Affective Disorders* 2013; 145:62–69.

15.-Bartolommei N, Casamassima F, Pensabene L, Luchini F, Benvenuti A, Di Paolo A, Cosentino L, et al.: Ziprasidone as adjunctive therapy in severe bipolar patients treated with clozapine. *ISRN Psychiatry* 2014; 904829.

16.-Calabrese JR, Loebel A, Cucchiario J, et al.: Lurasidone adjunctive to lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: results of the 6-week, double-blind, placebo-controlled PREVAIL-1 study *Neuropsychopharmacology* 2012; 38(S1):32.

17.-Carlson X, Ketter A, Sun W, Timko K, McQuade D, Sanchez R, Vester-Blokland E, et al.: Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): A randomized, multicenter, double-blind study (CN138-392). *Bipolar Disorders* 2012; 14:41–53.

18.-Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al.: Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 2012; 378:1306–1315.

19.-Citrome L, Ketter TA, Cucchiaro J & Loebel A: Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Journal of Affective Disorders* 2013, 155:20–27.

20.-De Fruyt J, Deschepper E, Audenaert K, Constant E, Floris M, Pitchot W, Sienaert P, et al.: Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology* 2012; 26:603–617.

21.-DeGroot L, Jameson J. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia; Elsevier-Saunders: 2012; 2: 1378-1384.

22.-Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 5: S23–S30.

23.-Wilting I, Souverein PC, Nolen WA, Egberts AC, Heerdin ER. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996–2005. *J Affect Disord* 2012; 111: 94–99.

24.-Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2012; 160: 317-323.

25.-Procopio M, Barale M, Giaccherino RR, Piovesan A, Ghigo E. Clinical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *Primary, Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism*. Springer; 2016. p. 57-72.

26.-Shapiro HI, Davis KA. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism during lithium therapy. *Am J Psychiatry*. 2015; 172:12-5.

27.-Stancer HC, Forbath N. Hyperparathyroidism, hypothyroidism, and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med*. 2012; 149:1042-5.

28.-Carchman E, Ogilvie J, Holst J, Yim J, Carty S. Appropriate surgical treatment of lithium-associated hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;32:2195-9.

29.-Isaia G, Marchese L, Marchetti M, D'Amelio P, Fornelli G. Parathyroid Hormone Secretion and Action. Primary, Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. Springer; 2016. p. 21-8.

30.-Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2012;160:317-23.

31.-Norlen O, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2014;101(10):1252-6.

32.-Wade TJ, Yen TW, Amin AL, Evans DB, Wilson SD, Wang TS. Focused parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with lithium-associated primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2013;153:718-22.

33.-Lehmann S, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know?. *J Affect Disord.* 2013;146(2):151-7.

34.-Twigt B, Houweling B, Vriens M. Hypercalcemia in patients with bipolar disorder treated with lithium: a cross-sectional study. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1:18.

35.-Albert U, De Cori D, Aguglia A. Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2013;151(2):786-90.

36.-Meehan A, Humble M, Yazarloo P. The prevalence of lithium-associated hyperparathyroidism in a large Swedish population attending psychiatric outpatient units. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(3):279-85.

37.-Hedaiaty M, Hedaiaty M. Hypercalcemia and hyperparathyroidism in long-term lithium administration. *J Parathyroid Dis.* 2016;4(2):66-68.

38.-Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.

39.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2012.

40.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú:  
20 de julio de 2011.

**ANEXOS**

**ANEXO 1**

Asociación entre niveles de litio sérico elevado e hipercalcemia en pacientes con trastorno bipolar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue

**PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS**

Numero de ficha: .....

Fecha:.....

N° de H.C.:.....

**I. Datos generales del paciente:**

Edad:.....años

Procedencia:.....

Sexo:    masculino (    )            femenino (    )

**II. Datos relacionados con variable independiente:**

Valor de calcio sérico:.....

Hipercalcemia: Si ( ) No ( )

**III. Datos relacionados con la variable dependiente:**

Niveles de litio sérico:.....

Niveles elevados: Si ( ) No ( )