

059-24/CNFV/DFV/DNFD
Panamá, 21 de octubre de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN GENERAL**

De: **MGTER. URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RIESGO DE INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA POTENCIALMENTE GRAVE ENTRE LITIO E INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE UNA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE CARBONATO DE LITIO EN COMBINACIÓN CON LISINOPRIL, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El carbonato de litio es un medicamento que posee un margen terapéutico estrecho, donde la dosis requerida debe ser ajustada en base a la monitorización regular de los niveles plasmáticos de litio.

Durante la administración simultánea de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril), se han reportado aumentos de dos a cuatro veces las concentraciones séricas de litio, esto puede ir acompañado de síntomas de toxicidad por litio.

Algunos pacientes anormalmente sensibles al litio pueden presentar signos tóxicos a concentraciones séricas que se consideran dentro del intervalo terapéutico. El litio puede tardar hasta 24 horas en distribuirse en el tejido cerebral, por lo que la aparición de síntomas de toxicidad aguda puede retrasarse. Los signos neurológicos de toxicidad por litio van desde reacciones adversas neurológicas leves como temblor fino, mareo, falta de coordinación y debilidad; a manifestaciones moderadas como vértigo, apatía, somnolencia, hiperreflexia, fasciculaciones musculares, ataxia, visión borrosa, tinnitus y dificultad para hablar; y manifestaciones graves como clonus, confusión, convulsiones, coma y muerte.

En raras ocasiones, las secuelas neurológicas pueden persistir a pesar de interrumpir el tratamiento con litio y pueden asociarse a atrofia cerebelosa. Las manifestaciones cardíacas incluyen cambios electrocardiográficos, como prolongación del intervalo QT, cambios en las ondas ST y T y miocarditis. Las manifestaciones renales incluyen defecto en la concentración urinaria, diabetes insípida nefrogénica e insuficiencia renal. Las manifestaciones respiratorias incluyen disnea, neumonía por aspiración e insuficiencia respiratoria. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y distensión abdominal.

Cuando ambos medicamentos son suspendidos, los síntomas son reversibles y las concentraciones plasmáticas de litio disminuyen.

Los factores de riesgo para esta interacción medicamentosa parecen ser las deficiencias en la función renal, la insuficiencia cardíaca, la pérdida de líquidos y la edad avanzada.

Mecanismo

Se desconoce con exactitud. Se ha identificado que tanto los IECA como el litio provocan pérdida de sodio a través la orina, y puesto que los IECA también reducen el estímulo de la sed, puede producirse una excesiva pérdida de líquidos. El mecanismo compensatorio que actúa en estas circunstancias es la vasoconstricción de las arteriolas eferentes renales para mantener la tasa de filtración glomerular, pero este mecanismo queda bloqueado por el IECA. Además, los iones de litio y sodio son reabsorbidos competitivamente, principalmente en el túbulo proximal, por lo que cuanto menos sodio haya disponible, más litio se retiene. En consecuencia, la excreción renal de litio se reduce y se desarrolla toxicidad.

Situación en Panamá

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados 4 productos farmacéuticos que contienen carbonato de litio (cuadro N°1).

Cuadro N°1: Medicamentos registrados en Panamá que contienen carbonato de litio

Nombre del producto	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Carbolit 300 (300 mg) Cápsulas	Medipan, S.A., de Panamá	63099
Carbonato de Litio Cápsulas USP 300 mg	Hetero Labs Limited, de India	83020
Carbonato de Litio 300 mg Tabletas	Chemo Centroamericana, S.A, de Costa Rica	83833
Carbonato de Litio Tabletas de Liberación Prolongada USP 300 mg	Unique Pharmaceutical Laboratories (a division of J.B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.), de India	201645

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 21 de octubre de 2024.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió recientemente un reporte de sospechas de reacciones adversas de intensidad moderada asociado a la administración de carbonato de litio. Se trata de un paciente masculino de 59 años con antecedentes de hipertensión arterial y trastornos del estado de ánimo. Para el tratamiento de la hipertensión arterial utilizaba crónicamente: lisinopril 20 mg vía oral cada 12 horas y amlodipina 5 mg cada 12 horas, mientras que para los trastornos del estado de ánimo se le prescribió carbonato de litio 300 mg vía oral cada 8 horas.

Dos días después de iniciar su tratamiento con carbonato de litio, el paciente experimentó: náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas mostraban una mayor intensidad en horas de la noche.

Ante estas reacciones adversas, se suspendió la administración del fármaco sospechoso y las reacciones adversas desaparecieron.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población informamos lo siguiente:

A los profesionales de la salud:

- ❖ El carbonato de litio posee un margen terapéutico estrecho, por lo que la dosis requerida para el tratamiento debe ser ajustada en base a la monitorización regular de los niveles plasmáticos de litio. Siempre se debe utilizar la dosis mínima eficaz de litio.
- ❖ Antes de iniciar el tratamiento con litio, se deben evaluar la medicación concomitante, la función renal, cardíaca y tiroidea.
- ❖ La administración concomitante de litio y de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ej. captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y perindopril), debe realizarse con precaución, ya que la pérdida de sodio puede disminuir el aclaramiento plasmático de litio y aumentar sus niveles plasmáticos con riesgo de intoxicación por litio.

En caso de que se deba asociar el litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se recomienda una monitorización más frecuente de los niveles séricos de litio y disminuir la dosis en caso necesario.

- ❖ Los síntomas de toxicidad por litio son reversibles y las concentraciones plasmáticas de litio disminuyen, cuando el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el litio son suspendidos.
- ❖ Se ha documentado que la insuficiencia renal y cardíaca, la pérdida de líquidos y la edad avanzada son factores de riesgo que potencian esta interacción.

Por lo tanto, se recomienda que los pacientes ingieran una cantidad adecuada de líquidos y fluidos durante el tratamiento y evitar situaciones que puedan producir deshidratación. Asimismo, se deberá realizar un seguimiento clínico y una monitorización de los niveles séricos de litio adecuados.

Si se producen episodios de náuseas, vómitos, diarrea, sudoración excesiva y otras afecciones que conduzcan a un desequilibrio electrolítico (incluida dietas severas o ingesta de diuréticos), la dosis de litio debe controlarse cuidadosamente y se debe realizar ajustes de la dosis si es necesario.

- ❖ El médico debe advertir a los pacientes en tratamiento a largo plazo con litio y a sus familiares, de los síntomas de una sobredosis inminente. A la primera señal de toxicidad, el paciente debe consultar a un médico y se deben verificar los niveles de litio.
- ❖ Si cambia de una formulación de litio a otra, deberán controlarse los niveles séricos de litio y solo entonces se iniciará el tratamiento con litio a una dosis diaria lo más cercana posible a la dosis de la formulación inicial de litio. Como la biodisponibilidad varía de un producto a otro (especialmente si se trata de formas de liberación retardada o prolongada), el cambio de producto debe considerarse como el inicio de un nuevo tratamiento.
- ❖ Consulte en la sección de alertas y comunicados, la Nota de Seguridad de Medicamentos N° 191/CNFV/DFV/DNFD de 27 de noviembre de 2017, titulada “Litio: riesgo de toxicidad”.

A los pacientes

- ❖ El carbonato de litio es un medicamento de estrecho margen terapéutico, es decir que niveles tóxicos del litio están cercanos a los niveles terapéuticos, por lo que es importante que tanto el paciente como los familiares puedan detectar de forma precoz signos de toxicidad y consultar al médico inmediatamente en caso de que aparezcan.
- ❖ Los síntomas de toxicidad por litio pueden incluir:
 - Síntomas tempranos: diarrea, somnolencia, pérdida de apetito, debilidad muscular, náuseas o vómitos, habla balbuceante o temblores.
 - Síntomas tardíos: visión borrosa, torpeza o inestabilidad, confusión, convulsiones, mareos, ganas de orinar con mayor frecuencia de lo habitual y temblores (muy acusados).
- ❖ La administración de litio junto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y perindopril, puede llevar a un aumento de los niveles de litio en sangre y producir toxicidad por litio. En estos casos, se monitorizará con mayor frecuencia los niveles de litio y, en caso necesario, se reajustará la dosis.
- ❖ Se ha documentado que la insuficiencia renal y cardiaca, la pérdida de líquidos (fiebre, diuréticos, diarrea, vómitos, entre otros) y la edad avanzada son factores de riesgo que potencian esta interacción.
- ❖ No haga cambios importantes en su dieta para perder peso sin consultar antes a su médico, ya que una dieta inadecuada podría causarle una pérdida de excesiva de agua y sal del organismo y podría dar lugar a efectos secundarios graves.
- ❖ Ante cualquier duda consulte a su médico o farmacéutico.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Baxter, K. et al. 2009. Stockley. Interacciones Farmacológicas. Pharma Editores. Tercera edición. Barcelona. 1296 p.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/48932/P_48932.html. Consultado: 21/10/2024.
3. Expediente de Reacciones adversas asociadas a carbonato de litio. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Consultado: 21/10/2024.
4. Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 21/10/2024.

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

ED/MD-----Última línea-----