

Desempeño del litio en el Trastorno Afectivo Bipolar: transitando hacia la personalización terapéutica

Lithium Performance in Bipolar Affective Disorder: Moving Towards Personalized Therapeutics

Paula Milne Morales* , José Vargas Brito , Leandro Valecillos Lizardo ,
Arlet Reinoza Sosa , Tomás Saavedra Poblete 



REVISTA ANDES

Citar como: Milne Morales P, Vargas Brito J, Valecillos Lizardo L, Reinoza Sosa A, Saavedra Poblete T. Desempeño del litio en el Trastorno Afectivo Bipolar: transitando hacia la personalización terapéutica. *Revista Andes* [Internet]. 2026 [citado el 05 de agosto de 2026]. Disponible en: <https://revista-andes.cl/ojs/index.php/inicio/article/view/114>

Recibido : 22/05/2026
Aceptado : 23/06/2026
Publicado : 05/08/2026



© Los autores, 2026.
Este es un artículo publicado de acceso abierto, bajo licencia de Creative Commons Attribution, que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, sin restricciones, siempre que el trabajo original sea correctamente citado.

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

No se declaran fuentes de financiamiento.

*Correspondencia:
Paula Milne M.
p.milne.m@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) exige estrategias farmacológicas orientadas a prevenir recaídas y mitigar el riesgo de suicidio. Aunque el litio es considerado el estándar terapéutico, la variabilidad individual en su respuesta exige caracterizar con precisión sus ventajas competitivas frente a opciones emergentes. **Metodología:** Revisión sistemática basada en la metodología PRISMA, se identificaron y analizaron 14 artículos de alto impacto indexados en PubMed, Scopus y Web of Science que evaluaron rangos terapéuticos, efectividad comparada y factores predictores. **Resultados:** Se constató la vigencia de litemias diferenciadas (0,6-0,8 mmol/L para profilaxis y hasta 1,2 mEq/L en crisis maníacas) monitoreadas intensivamente al inicio y de forma trimestral en fases estables. Comparativamente, la olanzapina demuestra mayor velocidad de respuesta en manía aguda, pero el litio resulta más efectivo en la prevención global de recurrencias, evidenciando efectos neuroprotectores estructurales ausentes en fármacos como la quetiapina. Clínicamente, los pacientes con un cuadro clásico de TAB y antecedentes familiares de buena respuesta muestran tasas de remisión favorables. Por el contrario, los estados mixtos y el policonsumo de sustancias se asocian a una marcada resistencia al tratamiento. **Discusión:** La evidencia respalda el uso combinado de litio con quetiapina para maximizar la efectividad en perfiles complejos. La sertralina como monoterapia muestra las mayores tasas de abandono del tratamiento en todas las poblaciones estudiadas. **Conclusión:** Redefinir la utilización del litio mediante la identificación de variables fenotípicas y conductuales es indispensable para establecer una toma de decisiones clínicas verdaderamente individualizada y estratificada.

Palabras clave: Farmacoterapia Combinada, Litemia, Psiquiatría, Antipsicóticos.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar Affective Disorder (BAD) requires pharmacological strategies aimed at preventing relapses and reducing suicide risk. Although lithium is considered the therapeutic gold standard, the marked interindividual variability in treatment response demands a more precise characterization of its comparative advantages over emerging therapeutic alternatives. **Methodology:** A systematic review based on the PRISMA methodology was conducted. Fourteen high-impact studies indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science were identified and analyzed, focusing on therapeutic ranges, comparative effectiveness, and predictive factors associated with lithium response. **Results:** The findings confirmed the continued relevance of differentiated lithium serum concentrations (0.6–0.8 mmol/L for prophylaxis and up to 1.2 mEq/L during manic episodes), requiring intensive monitoring during treatment initiation and quarterly follow-up during stable phases. Comparatively, olanzapine demonstrated a faster response in acute mania, whereas lithium proved more effective in the global prevention of recurrences and exhibited structural neuroprotective effects not observed with agents such as quetiapine. Clinically, patients presenting a classical bipolar phenotype and a family history of favorable lithium response showed higher remission rates. In contrast, mixed states and polysubstance use were consistently associated with poorer therapeutic response and greater treatment resistance. **Discussion:** Current evidence supports the combined use of lithium and quetiapine to maximize therapeutic effectiveness in complex clinical profiles. Sertraline monotherapy showed the highest treatment discontinuation rates across all studied populations. **Conclusion:** Redefining lithium use through the identification of phenotypic and behavioral variables is essential to establish truly individualized and stratified clinical decision-making approaches in BAD.

Keywords: Combination Pharmacotherapy, Lithium Monitoring, Psychiatry, Antipsychotic Agents.

Introducción

El Trastorno Afectivo Bipolar (en adelante TAB) es una enfermedad psiquiátrica crónica y compleja, caracterizada por fluctuaciones patológicas del estado de ánimo que afectan de manera profunda la funcionalidad, la calidad de vida y la expectativa de vida de quienes la padecen. Su impacto clínico y social es considerable, particularmente por la elevada frecuencia de ideación y conducta suicida asociada al TAB¹. En este contexto, el litio se ha mantenido durante casi siete décadas como el tratamiento de referencia para la terapia de mantenimiento y la prevención de recaídas². Su efecto antisuicida, junto con las propiedades neuroprotectoras descritas en la literatura, ha consolidado su posición en las principales guías clínicas internacionales, mostrando incluso ventajas en reducción de mortalidad global frente a otros anticonvulsivantes y antipsicóticos utilizados en psiquiatría³⁻⁵.

Sin embargo, y pese a su eficacia ampliamente documentada, las tasas de prescripción de litio han disminuido progresivamente en distintos sistemas de salud¹. Esta aparente contradicción refleja las dificultades inherentes a su uso clínico⁵. El litio posee un estrecho margen terapéutico, por lo que pequeñas variaciones en sus concentraciones plasmáticas pueden traducirse tanto en pérdida de eficacia profiláctica como en eventos adversos relevantes, especialmente a nivel renal, endocrino y neurológico⁴. De este modo, su utilización exige un monitoreo constante y una estrategia farmacocinética cuidadosamente individualizada. Persisten aún incertidumbres respecto a los rangos séricos que permiten equilibrar eficacia y seguridad según la fase clínica del TAB, particularmente en poblaciones vulnerables como personas mayores y mujeres embarazadas.

A esta complejidad se suma el desarrollo y expansión de alternativas terapéuticas contemporáneas, entre ellas los antipsicóticos atípicos y nuevos anticonvulsivantes. Aunque el litio continúa siendo considerado el “*gold standard*” en múltiples escenarios, el contexto terapéutico actual demanda una evaluación más precisa de sus ventajas comparativas. En consecuencia, resulta necesario examinar cómo se posiciona frente a fármacos como la quetiapina, el valproato, la lamotrigina y determinados antidepresivos utilizados en fases depresivas del TAB, no sólo en términos de respuesta clínica, sino también respecto al control de la polaridad afectiva, las tasas de

hospitalización psiquiátrica y los posibles efectos sobre marcadores neuroestructurales.

Por otra parte, la respuesta al litio presenta una marcada heterogeneidad individual. Mientras un subgrupo de pacientes alcanza remisión sostenida o una respuesta clínica óptima con monoterapia, una proporción importante experimenta beneficios parciales o escasa respuesta terapéutica, prolongando procesos de ajuste farmacológico y la necesidad de estrategias combinadas, aumentando el riesgo de recaídas^{6,7}. Esta variabilidad ha impulsado el interés por identificar predictores clínicos y biológicos de respuesta⁸. En este sentido, los factores fenotípicos, antecedentes clínicos, comorbilidades y variables conductuales, como el consumo de sustancias podrían desempeñar un rol determinante en la eficacia terapéutica y en el riesgo de rehospitalización^{9,10}.

A partir de estas consideraciones, el presente estudio plantea los siguientes objetivos:

Objetivo General

Analizar la evidencia científica disponible sobre el desempeño clínico del litio en el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar, evaluando sus rangos terapéuticos y esquemas de monitoreo, su eficacia comparativa frente a otras alternativas farmacológicas, y los factores clínicos predictores de la respuesta terapéutica.

Objetivos Específicos

1. Determinar los niveles séricos recomendados de litio (litemia) y sus frecuencias de monitoreo óptimas según las distintas fases clínicas del TAB.
2. Comparar la eficacia y tolerabilidad del litio frente a otros estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y antidepresivos utilizados en el TAB.
3. Identificar las variables clínicas y conductuales que actúan como predictores de respuesta terapéutica al tratamiento con litio.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica siguiendo las directrices metodológicas establecidas por la declaración PRISMA. Este diseño

metodológico permite garantizar la transparencia, replicabilidad y rigor científico en la selección, análisis y síntesis de la evidencia disponible respecto al desempeño clínico del litio en el tratamiento del TAB.

La búsqueda cronológica de la literatura se llevó a cabo de manera independiente en tres de las principales bases de datos bibliográficas internacionales de alto impacto: Web of Science (WoS), Scopus y PubMed (Medline).

Con el fin de capturar la mayor cantidad de evidencia pertinente alineada con los objetivos del estudio, se estructuró una estrategia de búsqueda aplicada en abril de 2026 utilizando descriptores normalizados y operadores booleanos. Los términos clave empleados incluyeron variables relativas a la intervención, la patología y el abordaje farmacoterapéutico. La sintaxis base de búsqueda adaptada para los diferentes motores de indexación fue: ("Lithium" AND "Bipolar Disorder" AND "BAD" AND "Medication").

Para delimitar el alcance de la revisión y asegurar la calidad metodológica de los hallazgos en función de los objetivos específicos descritos (litemia, eficacia comparativa y factores predictores), se aplicaron los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión: (a) Artículos de investigación primaria, ensayos clínicos controlados (aleatorizados y no aleatorizados) y estudios observacionales longitudinales o transversales; (b) publicaciones que evalúen de forma explícita los rangos terapéuticos del litio (litemia) y sus esquemas de monitoreo sérico; (c) estudios que comparen la eficacia y tolerabilidad del litio frente a otros estabilizadores del ánimo, antipsicóticos o antidepresivos; (d) investigaciones que identifiquen variables clínicas o conductuales predictoras de la respuesta al litio; (e) artículos publicados en revistas con revisión por pares.

Criterios de Exclusión: (a) Investigaciones cuyo objeto de estudio o resultados no estuvieran estrictamente relacionados con el desempeño clínico o la respuesta terapéutica del litio en pacientes diagnosticados con TAB; (b) estudios que no cumplieran con criterios metodológicos mínimos de pertinencia o calidad interna; (c) reportes de caso único, editoriales, cartas al editor y literatura gris.

El proceso de tamizaje de los documentos se estructuró de forma jerárquica a través de cuatro filtros sucesivos (*Figura N°1*).

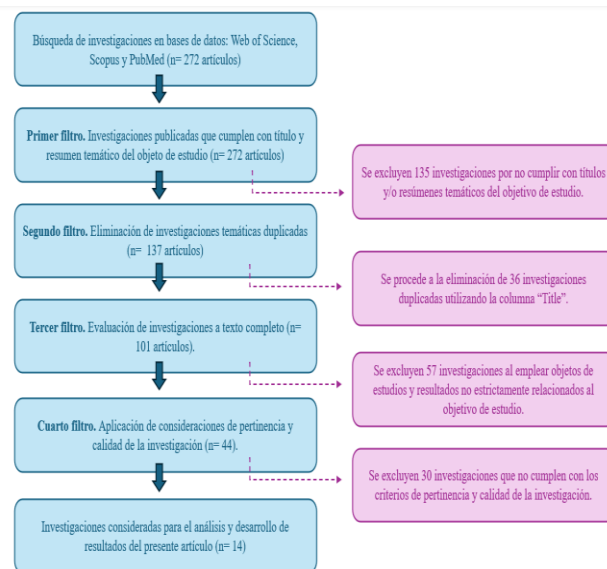


Figura N°1. Diagrama de flujo del proceso de tamizaje de investigaciones procedentes de WoS, Scopus y PubMed. Fuente: Elaboración propia.

Tras la aplicación secuencial de los criterios de inclusión y exclusión, un total de 14 investigaciones cumplieron plenamente con todas las condiciones de inclusión, siendo las consideradas definitivas para el análisis sistemático, la extracción de datos y el desarrollo de los resultados del presente artículo.

Resultados

La evidencia analizada demuestra concordancia respecto a la estrecha ventana terapéutica del litio y la necesidad de ajustar sus concentraciones séricas según la fase clínica del TAB, donde la precisión en la litemia es fundamental para equilibrar la eficacia profiláctica frente al riesgo de toxicidad renal y endocrina. En terapia de mantenimiento a largo plazo, los niveles plasmáticos más frecuentemente recomendados se situaron entre 0,6 y 0,8 mmol/L para prevenir recaídas de ambas polaridades. Para episodios de manía aguda, los rangos terapéuticos fueron significativamente más elevados, entre 0,8 y 1,2 mEq/L, para lograr una contención rápida de los síntomas. Por el contrario, en la depresión bipolar, la evidencia sugiere que

niveles más bajos, desde 0,4 mmol/L, pueden ser aceptables y mejor tolerados.

En cuanto a la vigilancia clínica, el protocolo estándar dicta un monitoreo intensivo inicial, con verificaciones dentro de los primeros 5 a 7 días tras cada ajuste de dosis, transitando hacia un seguimiento rutinario cada 3 a 6 meses en pacientes estabilizados. Este esquema de monitoreo rutinario debe intensificarse ante factores de riesgo como la senescencia, donde se prefieren niveles más bajos para evitar efectos neurocognitivos, o durante la gestación, debido a los cambios fisiológicos en la filtración glomerular.

La *Tabla N°1* sintetiza estos parámetros críticos para la implementación práctica de un tratamiento eficaz con litio.

Fase clínica	Nivel sérico recomendado	Frecuencia del monitoreo
Mantenimiento (Profilaxis)	0,6 – 0,8 mmol/L Consenso estándar para optimizar la eficacia y minimizar riesgos a largo plazo.	Generalmente cada 3-6 meses.
Manía aguda	0,8 – 1,2 mEq/L Hasta 1,6 mEq/L en casos graves o según guías específicas.	Al inicio o cambio de dosis: cada 5 a 7 días, o semanalmente hasta alcanzar estabilidad.
Depresión bipolar	0,4 – 0,8 mmol/L	Similar al inicio del tratamiento: cada 5 a 7 días, o semanalmente hasta que los niveles sean estables.

Tabla N°1. Rangos séricos y frecuencia del monitoreo del litio según fase clínica. Fuente: Elaboración propia.

La comparación entre el litio y otros estabilizadores del ánimo o antipsicóticos identificó resultados variables según el objetivo terapéutico evaluado. En comparación con quetiapina, no se observaron diferencias significativas en sintomatología global ni calidad de vida durante el seguimiento clínico disponible. Sin embargo, se reportaron diferencias en subgrupos específicos de pacientes, particularmente en aquellos con síntomas maníacos intensos o ansiedad comórbida.

En relación con el valproato, el litio presenta mejores resultados en prevención de recaídas de cualquier polaridad durante el tratamiento de mantenimiento. A su vez, se observa una reducción del riesgo de hospitalización psiquiátrica posterior al inicio de tratamiento de litio en comparación con el periodo previo al uso del fármaco.

Otras comparaciones farmacológicas mostraron diferencias según su fase clínica y perfil sintomático. A continuación, la siguiente tabla esquematiza la comparación del litio con otros medicamentos, y los principales hallazgos identificados.

Comparación entre Litio y otros medicamentos	Hallazgo Principal
Quetiapina	Eficiencia similar en manía aguda, pero la quetiapina demuestra un desempeño superior en el tratamiento y prevención de la depresión bipolar. El litio resulta superior en pacientes con ansiedad comórbida y tiene mejores efectos en la conectividad funcional cerebral ^{8,12} .
Valproato (Divalproex)	El litio es significativamente más efectivo en la prevención de recaídas durante períodos significativamente más largos. En adultos mayores, aunque ambos medicamentos demuestran similar desempeño a las 3 semanas, el litio es más eficaz para reducir síntomas maníacos tras 9 semanas de seguimiento ^{12,13} .
Aripiprazol	El litio demuestra superior desempeño en la mejora de síntomas maníacos asociados a TAB y presenta un mejor perfil de tolerabilidad (menos reacciones adversas) en comparativas directas ^{13,14} .
Lamotrigina	Eficiencia similar en mantenimiento. El litio es más robusto previniendo la manía, mientras que la lamotrigina muestra una tendencia, no estadísticamente significativa, a ser mejor para la depresión. El litio causa más sed, temblor y efectos cognitivos ^{2,3,11} .
Olanzapina	La olanzapina es más rápida para controlar la manía aguda en periodos cortos de máximo 4 semanas, es superior previniendo recaídas específicamente maníacas, aunque la eficiencia global de mantenimiento es similar ^{4,14} .
Risperidona	En población pediátrica, la risperidona logra una mejora más rápida de los síntomas depresivos y es más útil en pacientes que no han respondido previamente al litio o al valproato ^{6,7} .
Venlafaxina	En el TAB tipo II, la venlafaxina es superior al litio para reducir los síntomas depresivos agudos, sin diferencias significativas en la tasa de recaídas a largo plazo ^{4,14} .
Sertralina	No se observaron diferencias significativas en las tasas de viraje a manía (<i>switch</i>) entre sertralina y litio, aunque el uso de sertralina se asoció con mayores tasas de abandono del tratamiento en todas las poblaciones estudiadas ^{9,10} .

Tabla N°2. Fuente: Elaboración propia.

Los estudios analizados identificaron ventajas diferenciales del litio en comparación con otros estabilizadores del ánimo y antipsicóticos. Entre los hallazgos más consistentes destaca la reducción del riesgo de suicidio y mortalidad general, propiedad reportada de forma más sólida para litio que para otros tratamientos farmacológicos utilizados en el TAB.

Asimismo, se describieron efectos neuroprotectores asociados al uso de litio, observándose mayor preservación del volumen de sustancia gris y blanca, además de una mejor normalización de alteraciones de conectividad cerebral posteriores a episodios maníacos, en comparación con quetiapina.

Adicionalmente, el tratamiento con litio se asoció a una disminución significativa del riesgo de hospitalización psiquiátrica en 3,62 veces en comparación con el año previo a su inicio, un beneficio que se mantiene constante y frecuentemente reportado tanto en pacientes con TAB como en la depresión mayor.

La identificación de factores clínicos asociados a la respuesta terapéutica del litio constituyó un hallazgo relevante para la individualización del tratamiento. La evidencia sugiere que, aproximadamente, un tercio de los pacientes alcanza una buena respuesta al tratamiento, caracterizada por la remisión clínica completa y sostenida a largo plazo.

Entre los factores asociados a una mejor respuesta, destaca la presencia del fenotipo clásico del TAB, caracterizado por episodios afectivos claramente reconocibles, recurrentes y con remisión completa entre crisis. Asimismo, un patrón evolutivo de tipo manía-depresión-eutimia se asoció con mejores resultados terapéuticos.

La presencia de antecedentes familiares de TAB, especialmente familiares de primer grado con buena respuesta al litio, también mostró una asociación con mayor probabilidad de éxito terapéutico. Otros factores relacionados con buena respuesta incluyeron el inicio de la enfermedad mediante un episodio maniaco definido y la ausencia de comorbilidad psiquiátricas relevantes.

Por el contrario, múltiples variables clínicas se asociaron a menor respuesta terapéutica. Entre ellas, los estados mixtos, el ciclado rápido y la presencia de síntomas psicóticos incongruentes con el afecto. Asimismo, el alcohol y el abuso de sustancias psicoactivas se relacionaron con una menor adherencia terapéutica y una mayor resistencia al tratamiento. En este contexto, el consumo de alcohol se ha descrito como el predictor más robusto de respuesta desfavorable al tratamiento, observándose que más del 20% de los pacientes presentó una respuesta parcial o nula al tratamiento. Además, este factor se asoció de manera independiente con un mayor riesgo de hospitalización psiquiátrica durante el tratamiento con litio. Por su parte, el abuso de sustancias psicoactivas incrementó hasta en 21,6 veces la probabilidad de requerir hospitalización en comparación con quienes no presentan este antecedente.

Adicionalmente, el riesgo de rehospitalización durante el tratamiento con litio es significativamente

mayor en pacientes que ya presentaban múltiples ingresos en el año anterior (hasta 2,62 veces más por persona), lo que refleja una severidad basal que el medicamento tiene dificultades para revertir. Finalmente, la evidencia sugiere que el deterioro funcional significativo y la presencia de comorbilidades clínicas actúan como barreras para una remisión completa. Se ha determinado que el deterioro funcional previo, junto con síntomas de ansiedad severa, antecedentes de eventos vitales negativos y migrañas, son predictores de no respuesta al tratamiento. Además, aquellos pacientes que presentan síntomas psicóticos incongruentes con el afecto o una carga elevada de síntomas residuales entre episodios tienden a mostrar una respuesta terapéutica inferior.

Discusión

Los resultados analizados confirman que el litio mantiene un rol central en el tratamiento del TAB, particularmente en la prevención de recaídas y en la estabilización a largo plazo del curso de la enfermedad^{1,3}. La evidencia revisada demuestra una relativa consistencia respecto a los rangos séricos terapéuticos recomendados, aunque también evidencia que dichos parámetros deben individualizarse según la fase clínica, edad del paciente y presencia de factores de riesgo asociados a toxicidad¹¹. Una terapia combinada de litio y quetiapina suele presentar una mayor efectividad que utilizar uno de ellos como monoterapia, reforzando la importancia de enfoques terapéuticos combinados en perfiles clínicos específicos¹².

Uno de los hallazgos más relevantes corresponde a la persistente vigencia clínica del litio pese al desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas. Aunque algunos antipsicóticos atípicos y estabilizadores del ánimo muestran ventajas específicas en determinadas fases del TAB, como la quetiapina en depresión bipolar u olanzapina en manía aguda, el litio continúa destacando por su capacidad preventiva global y por beneficios diferenciales escasamente reproducidos por otros tratamientos, especialmente en relación con la reducción del riesgo suicida y la disminución de hospitalizaciones psiquiátricas^{5,13}.

No obstante, los resultados también reflejan que la eficacia del litio no es uniforme entre todos los pacientes. La identificación de perfiles clínicos asociados a mejor

respuesta terapéutica sugiere la existencia de un fenotipo “clásico” del TAB particularmente sensible al tratamiento, caracterizado por episodios episódicos claramente delimitados y menor carga de comorbilidad psiquiátrica^{10,12}. Variables como estados mixtos, ciclado rápido, síntomas psicóticos incongruentes con el afecto y abuso de sustancias se asocian consistentemente con peor respuesta y mayor riesgo de hospitalización, lo que refuerza la necesidad de enfoques terapéuticos individualizados, pese a los desafíos que representa en la práctica clínica.

La evidencia revisada plantea importantes desafíos metodológicos e interpretativos. Muchos estudios presentan heterogeneidad en los criterios diagnósticos, duración del seguimiento, definición de respuesta terapéutica y rangos séricos considerados óptimos, dificultando la comparación directa entre investigaciones.

Otro aspecto relevante corresponde al equilibrio entre eficacia y seguridad. Aunque el litio demuestra beneficios robustos en mantención, su reducida ventana terapéutica y potencial toxicidad renal y endocrina continúan limitando su utilización, especialmente en adultos mayores y pacientes con múltiples comorbilidades. Esto refuerza la importancia del monitoreo sistemático y de estrategias de dosificación individualizadas que permitan maximizar los beneficios clínicos minimizando riesgos a largo plazo¹⁴.

Finalmente, persisten múltiples áreas que requieren mayor investigación. Entre ellas, destacan la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta al litio, la comprensión de sus mecanismos neuroprotectores, la evaluación de resultados funcionales a largo plazo y el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a pacientes con perfiles de baja respuesta. Por esto, estudios futuros deberían considerar diseños metodológicos menor heterogéneos y seguimientos prolongados, permitiendo establecer comparaciones más precisas entre litio y otros tratamientos emergentes asociados al TAB.

Nuestros hallazgos respaldan la idea que el litio continúa siendo uno de los tratamientos de referencia en el TAB, particularmente en pacientes con fenotipos clínicos favorables y adecuada adherencia terapéutica. Sin embargo, sus beneficios deben interpretarse dentro de un contexto de individualización clínica, monitoreo

continuo y evaluación cuidadosa del perfil de riesgo-beneficio de cada paciente.

Conclusión

La evidencia revisada pone de manifiesto que el debate contemporáneo sobre el litio ya no debería centrarse únicamente en si continúa siendo el “*gold standard*”, sino en cómo redefinir su utilización dentro de un enfoque terapéutico más preciso y estratificado. La marcada heterogeneidad en la respuesta clínica demuestra que los modelos uniformes de tratamiento resultan insuficientes para un trastorno con trayectorias evolutivas tan variables como el TAB. En este contexto, las diferencias observadas en eficacia, tolerabilidad y respuesta terapéutica sugieren la necesidad de avanzar hacia estrategias de decisión clínica más individualizadas, capaces de integrar variables clínicas, conductuales y evolutivas en la selección del tratamiento.

La evidencia disponible indica que la terapia combinada con litio y quetiapina suele presentar una mayor efectividad que cualquiera de ambos fármacos utilizados en monoterapia, tanto en el manejo de la manía aguda como en las estrategias de mantenimiento, reforzando la importancia de enfoques terapéuticos combinados en determinados perfiles clínicos. Bajo esta perspectiva, el verdadero desafío actual no radica únicamente en comparar al litio con otras alternativas farmacológicas, sino en delimitar con mayor precisión los escenarios clínicos en los que su beneficio terapéutico resulta más consistente y clínicamente significativo.

Referencias Bibliográficas

1. Volkmann C, Bschor T, Köhler S. Lithium treatment over the lifespan in bipolar disorders. *Front Psychiatry*. 2020;11:377. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00377>
2. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2017;217:266-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.052>

3. Ulrichsen A, Hampsey E, Taylor RH, Gadelrab R, Strawbridge R, Young AH. Comparing measurements of lithium treatment efficacy in people with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*. 2023;9(3):e98. Disponible en: <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.64>
4. Airainer M, Seifert R. Lithium, the gold standard drug for bipolar disorder: analysis of current clinical studies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2024;397(12):9723-9743. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03210-8>
5. Sampogna G, Berardelli I, Albert U, Perugi G, Pompili M, Tortorella A, et al. Prescribing lithium for the management of persons suffering from bipolar disorders: expert consensus based on a Delphi study. *Int J Bipolar Disord*. 2025;13(1):21. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40345-025-00387-6>
6. Sportiche S, Geoffroy PA, Brichant-Petitjean C, Gard S, Khan JP, Azorin JM, et al. Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(5):524-530. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0004867416664794>
7. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2017;217:266-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.052>
8. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES, Ketter TA, Shelton RC, Deckersbach T, et al. Bipolar CHOICE (Clinical Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(1):90-99. Disponible en: <https://doi.org/10.4088/jcp.14m09349>
9. Kapur V, Nadella RK, Raghuraman BS, Saraf G, Mishra S, Srinivasmurthy N, et al. Clinical factors associated with lithium treatment response in bipolar disorder patients from India. *Asian J Psychiatr*. 2019; 39:165-168. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.04.006>
10. Selvarajan S, Manohar H, Das S, Sakkarabani P, Kandasamy P. Lithium prophylaxis in early-onset bipolar disorder: a descriptive study. *Asian J Psychiatr*. 2019;44:172-174. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.07.053>
11. Finley PR. Drug interactions with lithium: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(8):925-941. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0370-y>
12. Ketter TA, Miller S, Dell'Osso B, Wang PW. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium. *J Affect Disord*. 2016; 191:256-273. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.002>
13. Di Vincenzo M, Sampogna G, Della Rocca B, Brandi C, Mancuso E, Landolfi L, et al. What influences psychological functioning in patients with mood disorders? The role of clinical, sociodemographic, and temperamental characteristics in a naturalistic study. *Ann Gen Psychiatry*. 2022;21(1):51. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12991-022-00428-9>
14. Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(3):219-226. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00260.x>