

Artículo de revisión

Alteraciones endocrinas vinculadas a la prescripción médica de carbonato de litio. Una revisión narrativa



Gerardo García-Maldonado^{a,b,*} y Rubén de Jesús Castro-García^a

^a Hospital Psiquiátrico de Tampico, Secretaría de Salud, Tamaulipas, México

^b Facultad de Medicina Dr. Alberto Romo Caballero, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tamaulipas, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de noviembre de 2016

Aceptado el 4 de enero de 2017

Palabras clave:

Litio

Efectos adversos

Enfermedades del sistema endocrino

Fisiopatología

Prescripción

R E S U M E N

La prescripción de carbonato de litio es común en la actividad psiquiátrica cotidiana. El objetivo es identificar las alteraciones endocrinas secundarias y sus bases fisiopatológicas. La revisión de la literatura se realizó en Psycinfo, EMBASE, PubMed y Scopus. Se efectuó una búsqueda computarizada de información utilizando la estrategia PICO. Las alteraciones más comunes están en riñones, tiroides, paratiroides, páncreas y vías neuroendocrinas. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son diversos, y destacan la inhibición de la adenilato ciclasa tiroidea sensible a tiotropina como causa de hipotiroidismo, la expresión reducida de acuaporina 2 como causa de diabetes insípida nefrogénica, la pérdida del equilibrio iónico del calcio y la presencia de hiperparatiroidismo e hipercalcemia. En el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, se documenta una disminución en la producción de catecolaminas. Finalmente, se documenta la desregulación en el control de la glucemia al aumentar la resistencia a la insulina. Es necesario conocer estas eventualidades e identificarlas tempranamente a través de evaluaciones periódicas. Se propone un esquema de evaluación integral, sin que implique un algoritmo de tratamiento.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Endocrinological Disorders Related to the Medical Use of Lithium. A Narrative Review

A B S T R A C T

The prescribing of Lithium is common in psychiatric clinical practice. The aim of this study was to identify the most common endocrine side effects associated with this drug and to clarify the pathophysiological basis. A systematic review was conducted in Psycinfo, Embase, PubMed, and Scopus. A computerised search for information was performed using a PICO (patient, intervention, comparative, outcomes) strategy.

Keywords:

Lithium

Adverse effects

Endocrine system diseases

Pathophysiology

Prescription

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ggarciamaldonado@hotmail.com (G. García-Maldonado).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.003>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The main neuroendocrine alterations were reported in kidneys, thyroid and parathyroid glands, pancreas, and the communication pathways between the pituitary and adrenal glands. The pathophysiological mechanisms are diverse, and include the inhibition of the thyroid adenylate cyclase sensitive to the thyroid stimulant hormone (TSH) sensitive adenylate cyclase, which causes hypothyroidism. It also reduces the expression of aquaporin type 2, which is associated with nephrogenic diabetes insipidus, and the loss of the ionic balance of calcium that induces hyperparathyroidism and hypercalcaemia. Other considerations are related to alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and a decrease in the production of catecholamines. Finally, another side-effect is the glycaemic dysregulation caused by the insulin resistance. Periodical clinical and para-clinical evaluations are necessary. The author proposes an evaluation scheme.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carbonato de litio sigue siendo un fármaco de elección para el trastorno bipolar. La investigación ha demostrado su utilidad para el tratamiento agudo y de mantenimiento de episodios maníacos, y como agente potenciador para las manifestaciones depresivas¹, independientemente de su utilización en otro tipo de alteraciones psiquiátricas². El término litio deriva del griego y significa «piedra», fue descubierto en un mineral, tiene asignado el número atómico 3 y su densidad es menor que la del agua. Es un elemento químico con el símbolo Li, pertenece al grupo de los metales alcalinos, es univalente y muy reactivo y se encuentra catalogado dentro del grupo Ia de la tabla periódica de los elementos. En forma de polvo, comparte características químicas con el sodio y el potasio³.

En 1949 se reportó su efecto antimaniaco, pero hasta 1970 no lo aprobó la *Food and Drugs Administration* de Estados Unidos; 4 años después, se autorizó su uso para la prevención de las recaídas de este trastorno⁴⁻⁶. Según algunos estudios, aproximadamente el 30 y el 60% de los pacientes presentarán, respectivamente, una respuesta al litio completa o parcial⁷⁻⁹.

En un metanálisis publicado en 2005¹⁰, se documentó que la incidencia anual de la prescripción de litio a pacientes con trastornos del estado de ánimo era del orden de 0,1/1.000, similar a lo encontrado en 1999 por Timmer¹¹ y en 2001 por Manji¹²; sin embargo, una publicación de 2008¹³ establece que la incidencia anual de prescripción en Países Bajos fue de 0,2/1.000 pacientes psiquiátricos, pero los autores no especifican las causas de la administración. Cerca del 90% de los pacientes sufrirán efectos secundarios del tratamiento¹⁴. Considerando la relevancia de este tema en la práctica psiquiátrica cotidiana, se consideró importante revisar este tópico.

El objetivo central de este trabajo es documentar las alteraciones endocrinas más frecuentemente asociadas a la prescripción y sus bases fisiopatológicas. Para cumplir con este objetivo, se dividió este trabajo en 3 apartados. El primero aborda aspectos muy generales referentes a la farmacocinética y la farmacodinámica de este producto, ejercicio que no se considera innecesario, ya que estos aspectos han permitido entender algunos de los efectos adversos y favorables de este producto.

En segundo término, se establece una aproximación a los efectos adversos endocrinos, punto central de este trabajo, haciendo énfasis en las enfermedades que están más documentadas en la literatura y abordando los aspectos fisiopatológicos subyacentes.

Como tercer aspecto, y con el propósito de ir más allá de una descripción, se proponen, con base en la evidencia científica, los estudios de laboratorio y gabinete que idealmente se debe solicitar a través de una línea de tiempo, con la finalidad de identificar oportunamente alguna alteración endocrina derivada de la prescripción.

En ese mismo apartado se describen brevemente algunas recomendaciones farmacológicas hechas por expertos que se pudo documentar, ante la evidencia de alteraciones endocrinas secundarias. Los autores de este proyecto estiman pertinente comentar que el tercer apartado del objetivo central no pretende constituirse como un algoritmo de tratamiento. Tampoco es un objetivo de este proyecto abordar temas como usos clínicos u otras reacciones adversas, como tampoco las contraindicaciones.

Metodología de búsqueda

Según la práctica basada en evidencias, se efectuó una búsqueda computarizada de información utilizando la estrategia PICO. Se describieron todos los componentes relacionados con el problema identificado y se estructuró la pregunta de investigación: ¿Cuáles son las alteraciones endocrinas más sobresalientes que se producen por el uso de litio y cuáles son las bases fisiopatológicas propuestas hasta el momento, tomando en cuenta los órganos blanco involucrados?

Las bases de datos electrónicas utilizadas son Science index, PubMed y EMBASE, aunque también se empleó PsycInfo y Scopus, y se manejaron los operadores booleanos AND, NOT, OR con los que se realizaron combinaciones de palabras con términos acordes con el *Medical Subject Headings*. Los descriptores empleados fueron litio, carbonato de litio, efectos adversos, enfermedades del sistema endocrino, fisiopatología, farmacocinética, farmacodinamia, prescripción. Los criterios de carácter cualitativo para seleccionar el material fueron: a) editoriales, artículos originales, revisiones,

revisiones sistemáticas y metanálisis publicados de 1980 a 2014 o años anteriores; b) idioma inglés o español, y c) trabajos con metodología científica y editoriales con aportaciones concretas. Se excluyeron trabajos que repetían información o con evidentes sesgos metodológicos. Se seleccionaron finalmente 102 referencias, en función de su relevancia y aportación teórica o práctica. Artículos de las décadas anteriores a 1980 se consideraron solamente si eran contribuciones que continuaban siendo citadas, y que se apegaban igualmente a los criterios establecidos.

Farmacocinética y farmacodinámica

El litio tiende a alcanzar concentraciones homogéneas en los diferentes espacios de distribución, a excepción del líquido cefalorraquídeo. No se une a proteínas plasmáticas, presenta una vida media de 20 h en el adulto, logra el equilibrio tras 5-7 días de su consumo regular, y cuando la administración cesa, su eliminación es rápida y la concentración plasmática desciende en las 12-24 h posteriores a la última toma de medicamento¹⁵.

Su eliminación es principalmente renal, aunque se filtra en el glomérulo, con una reabsorción del 80% en los túbulos contorneados proximales; su excreción depende de la tasa de filtrado glomerular y cerca del 95% de la dosis se excreta en la orina sin sufrir biotransformación^{15,16}. No hay evidencia de metabolitos activos.

Se sabe que en las células el litio altera el transporte de sodio en la membrana neuronal y en el miocito, disminuye la concentración, el almacenamiento y la liberación de catecolaminas endógenas y produce aumento en la síntesis de serotonina¹⁷. A pesar de estas evidencias empíricas, el mecanismo exacto por el cual el litio funciona como estabilizador del estado de ánimo se desconoce^{3,17}.

Durante varias décadas se ha planteado que el litio inhibe la enzima adenilato ciclasa, pero actualmente se postula que el bloqueo del reciclaje de inositol fosfato es el probable mecanismo de acción. Se ha documentado que este bloqueo inhabilita la capacidad de las neuronas para generar segundos mensajeros postsinápticos¹⁸.

Alteraciones endocrinas

En primer término se destaca la diabetes insípida nefrogénica, la cual se estima en un 25-50% de los casos tratados con este fármaco^{19,20}; se habla también de la aparición de hipotiroidismo, en un 20-30% de los pacientes, e hiperparatiroidismo, con un 5-10% de los casos²¹⁻²⁴. Afecciones del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal²⁵⁻²⁷ y el páncreas también son frecuentes²⁸⁻³³.

Diabetes insípida nefrogénica

La función del riñón es eliminar residuos metabólicos y regular el volumen y la composición de los líquidos corporales³⁴⁻³⁶. El litio produce una disminución de la hormona vasopresina mediante la inhibición de la respuesta de la adenilato ciclasa renal sensible a esta hormona; esta inhibición induce al

mismo tiempo la traslocación de la acuaporina 2 (AQP2) presente en la membrana apical del túbulo colector³⁷, lo cual se traduce en la aparición de diabetes insípida.

Esta enfermedad se caracteriza por la producción de volúmenes anormalmente altos de orina diluida, con un volumen de hasta 50 ml/kg en 24 h y con osmolaridad < 300 mOsm/l. Clínicamente se presenta poliuria o polaquiuria y nicturia^{35,36}. La disminución en la expresión de las acuaporinas afecta a la filtración y la reabsorción renales de líquidos. La presencia de diabetes insípida nefrogénica en los pacientes tratados con litio generalmente es reversible al suspender el tratamiento, aunque hay evidencia que tras el uso prolongado algunos pacientes pueden sufrir nefropatía crónica intersticial y daño renal irreversible^{38,39}.

Mecanismo propuesto de desarrollo de la alteración

Para algunos autores, estos mecanismos, aunque identificados, aún no están comprendidos en su totalidad y probablemente no expliquen todo el problema⁴⁰. En 1994, Unwin et al.⁴¹ describieron la disminución en la expresión de acuaporina 2 en el tejido renal de rata por el tratamiento con litio. Un trabajo reciente de Kortenoeven et al.⁴⁰ demostró que el litio disminuye el ARN mensajero que interviene en la síntesis de la acuaporina 2, al tiempo que reduce la expresión de la enzima cinasa glucógeno sintetasa beta (GSQβ). Rao y et al.⁴², con base en su investigación, proponen que la disminución en la expresión de la GSQβ induce reducciones del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) en respuesta a la arginina-vasopresina, con lo que se origina una disminución total o parcial de la acuaporina 2. Por el momento solo se tiene evidencia de que la desregulación de esta proteína transmembrana es el efecto demostrable y clave por el uso de litio⁴³.

Hipotiroidismo

La glándula tiroidea produce hormonas tiroideas que son cruciales para la diferenciación celular, y con ello para el desarrollo y el crecimiento del niño y el adolescente. Asimismo participan en la homeostasis termogénica y metabólica del adulto. En 1968, Schou et al.⁶ reportaron una prevalencia de bocio del 3,6% y una incidencia anual del 4% entre los pacientes en tratamiento continuo con litio, en comparación con el 1% de la población general de esa época, libre de tratamiento. Actualmente se señala que el hipotiroidismo y el bocio que se producen por esta causa se presentan generalmente en los primeros 2 años de tratamiento, con incidencias del 20-30% y el 50% respectivamente¹⁶. Hay reportes de que la disminución de la secreción tiroidea es más frecuente en pacientes con tratamientos prolongados, y que incluso el riesgo aumenta si se vive en zonas con deficiencia de yodo^{16,21}, en individuos con alto riesgo de enfermedad tiroidea de carácter autoinmunitario o quien tenga antecedentes familiares de enfermedad tiroidea⁴⁴.

En un estudio retrospectivo con 718 pacientes, Johnston et al.⁴⁵ encontraron una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 10,4% de la mujeres con tratamiento prolongado con litio. Kirov et al.⁴⁶ publicaron que el riesgo de hipotiroidismo se

incrementaba en mujeres mayores de 50 años. También se ha establecido que el 30% de los pacientes tratados crónicamente con litio sufren un aumento de tirotropina (TSH) que produce un hipotiroidismo subclínico que al final progresa a hipotiroidismo con o sin bocio^{47,48}.

Mecanismos propuestos de la afección tiroidea

Se destacan la modificación de la actividad de la adenilato ciclasa tiroidea sensible a TSH. También hay evidencia de que el litio causa una modificación funcional de las proteínas G, prolongando su estado inactivo⁴⁹. Al evitar la activación de las moléculas, el litio favorece la disminución de la producción de hormonas tiroideas, lo que incrementa en consecuencia la secreción hipofisaria de TSH. Este efecto se ha encontrado que es fundamental para que se produzcan hipotiroidismo y bocio^{49,50}.

Experimentalmente se ha podido corroborar que, con altas concentraciones de litio, el proceso de organificación de yodo se ve disminuido⁵¹. Algunos autores han señalado como posible mecanismo tóxico del litio su acumulación en el tejido tiroideo a través de su incorporación intracelular mediante transporte activo, además de la reducción de la absorción de yodo por la glándula^{52,53}. Estudios realizados en animales y en humanos han demostrado que el litio puede conducir a un aumento de la respuesta de TSH en la prueba con tiro liberina (TRH)⁵⁴. Para Bocchetta et al.^{49,50,55}, lo más destacado es que el litio enlentece la tasa de degradación de tiroxina (T4), aunque para esos autores no se reduce la producción extratiroidea de triyodotironina (T3). La evidencia actual apunta a que sí se afecta la conversión periférica de T4 a T3⁵⁶.

Otros hallazgos

Se destaca que la inhibición de la liberación de hormonas tiroideas afecta predominantemente al sexo femenino y a pacientes en que es posible detectar anticuerpos antitiroideos al inicio del tratamiento con litio¹⁶.

Otro dato significativo es que las tasas anuales de hipotiroidismo más altas se encuentran en sujetos con anticuerpos positivos, seguidas las de aquellos con anticuerpos negativos o sexo femenino⁴⁹. Un dato relevante más es la presencia de tiroiditis autoinmunitaria, que parece predisponer a hipotiroidismo y bocio durante el tratamiento con litio⁵⁵; sin embargo, el papel exacto de la autoinmunidad en la insuficiencia tiroidea inducida por el fármaco sigue siendo incierto⁵⁷.

El litio afecta a muchos aspectos de la inmunidad celular y humoral, lo cual se ha evidenciado *in vitro* e *in vivo*, aunque el punto en controversia es si el litio por sí solo puede inducir autoinmunidad tiroidea⁴⁹. En cuanto a la presencia de anticuerpos antitiroideos y el papel del litio en el desarrollo de la enfermedad, los estudios realizados en la década de los ochenta⁵⁸⁻⁶⁰ no detectaron diferencias en la presencia de anticuerpos antes y después del tratamiento. Hallazgos más recientes han mostrado el desarrollo de anticuerpos antitiroideos en pacientes jóvenes de ambos sexos a los pocos años de exposición al litio⁵⁰.

Actualmente hay reportes de casos sobre la aparición de encefalopatía de Hashimoto desencadenada por litio,

Tabla 1 – Efectos del litio en la glándula tiroidea^{23,50,52}

- Interfieren con la captación de yodo-131
- Inhibe el acoplamiento de yodotirosinas
- Inhibe la actividad de ATP
- Inhibe el AMPc y la actividad de adenil ciclasa inducida por estímulo del receptor de TSH
- Inhibe las enzimas intracelulares
- Altera la estructura de la tiroglobulina
- Afecta a la señal de transducción del inositol al interferir con su metabolismo
- Inhibe la deiodinasa II hipofisaria disminuyendo la disponibilidad de T3 en el sistema nervioso central
- Aumenta la concentración de anticuerpos antitiroideos en pacientes con autoinmunidad positiva previa
- Influye y altera la conversión de T4 a T3

AMPc: monofosfato cíclico de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; TSH: tirotropina.

con títulos de anticuerpos antimicrosomales aumentados en el líquido cefalorraquídeo⁶¹. Finalmente, es importante destacar que la autoinmunidad en la glándula tiroidea se ha asociado a trastornos afectivos independientemente del tratamiento⁶²⁻⁶⁴. La tabla 1 recapitula los posibles mecanismos subyacentes^{23,50,52}.

Hiperparatiroidismo e hipercalcemia

Las glándulas paratiroides son las encargadas de la secreción de hormona paratiroidea (HPT)²⁴, la cual es la principal reguladora de la fisiología del calcio³⁴. El hiperparatiroidismo se caracteriza por una producción excesiva de HPT, lo que es causa frecuente de hipercalcemia^{35,36}. En 1989⁶⁵ se demostró la relación causal entre el tratamiento crónico con litio y esta alteración, lo cual se ha reproducido en diversos trabajos posteriores^{44,66,67}.

El litio se asocia con hipercalcemia leve, pero en algunos casos se genera hiperparatiroidismo por mecanismos no del todo claros⁶⁸. Se ha propuesto que estos fenómenos podrían además estar relacionados etiológicamente con una función renal disminuida en sujetos tratados crónicamente con litio⁶⁷. Los expertos señalan que en ocasiones no es posible excluir la posibilidad de hiperparatiroidismo previo, debido a que en la mayoría de los casos no se dispone de una valoración basal¹⁶.

Mecanismo propuesto de la afección paratiroidea

Experimentos *in vivo* revelan que el litio incrementa el umbral del receptor sensible al calcio⁶⁹⁻⁷¹, mientras que estudios experimentales *in vitro* en células paratiroides de bovinos señalan que incrementa su cantidad, lo que inhibe la secreción de HPT^{72,73}. El litio también promueve una excreción urinaria de calcio reducida, debido al aumento de la reabsorción renal secundaria al aumento de HPT⁷⁴. Se ha postulado como posible mecanismo de acción la inhibición de la enzima adenilato ciclasa sensible a HPT⁷⁵.

La interferencia con la generación de AMPc en diferentes tejidos forma parte de las bases moleculares para explicar los efectos del medicamento⁹. Ensayos clínicos⁷⁶ han mostrado que, tras la administración de 600 mg de litio

al día a voluntarios sanos, se produce un aumento de la calcemia sin que esto llegue a afectar a las concentraciones de HPT, lo que demuestra que el control o regulación de la dinámica paratiroidea se ve alterada de forma aguda aun con litemias en intervalo terapéutico, pero el daño real es a largo plazo⁹.

Se ha publicado que los pacientes presentan características metabólicas propias, tales como una excreción urinaria de calcio disminuida, ausencia de nefrolitiasis, excreción normal de AMPc urinario y concentración sérica normal de fosfato inorgánico. Ha habido hallazgos muy similares en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar⁹. Es interesante notar que la propia hipercalcemia parece dificultar el control de síntomas afectivos⁷⁷.

Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

Mecanismo propuesto de la afección de esta vía

Existe evidencia de que los pacientes tratados con litio presentan una activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Estudios realizados en Europa demuestran como posible mecanismo el aumento de la actividad del núcleo paraventricular, por el incremento en la expresión de c-Fos (proteína codificada en humanos por el gen *fos*)^{25,78}. La expresión de c-Fos funciona como un marcador de actividad neuronal durante un potencial de acción⁷⁹. Si el ARNm de c-Fos se activa en una neurona, esto indica que ha habido actividad reciente⁸⁰.

Estudios *in vitro* demuestran que el litio puede inhibir o reducir la producción de hormonas catecolaminérgicas en células cromafines de tejidos tumorales (feocromocitomas) mediante la inhibición de la cinasa glucógeno sintetasa 3 (GSK-3) en la línea celular PC-12, lo que evidencia el efecto en el sistema catecolaminérgico en respuesta a la administración de sales de litio²⁶.

La reducción en la concentración de catecolaminas podría explicar los hallazgos de Cappeliez et al.²⁷ en 1981, en relación con que una deficiencia de estas hormonas influye en la

actividad locomotora. Algunos trabajos demuestran de forma directa que los efectos de litio se reducen sustancialmente tras la realización de adrenalectomías²⁶.

Páncreas

Es un órgano exocrino y endocrino; produce hormonas como insulina, glucagón y somatostatina, por citar solo algunas. En condiciones fisiológicas normales, la glucosa es la fuente más importante de energía utilizada por el cerebro. El litio, al alterar la liberación de insulina, conduce al deterioro de la tolerancia a la glucosa^{28,29}.

Mecanismo propuesto de la afección de la glándula

Aparentemente el efecto en la regulación de la glucosa se encuentra mediado por la estimulación de adrenorreceptores. Estudios en ratas han mostrado que la infusión intravenosa de litio conduce a hiperglucemia, así como al aumento de glucagón y a una respuesta disminuida a la acción de la insulina²⁹. El efecto directo del litio en las células pancreáticas alfa-2 y los receptores betaadrenérgicos induce la reducción de la secreción de insulina y aumento de glucagón³⁰.

El estudio realizado por Fontela et al.³¹ confirma que el litio *in vitro* tiene un efecto inhibidor de la segunda fase de liberación de la insulina. El litio periférico se ha asociado con un efecto similar a la insulina en el metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético y los adipocitos³². Estudios en modelos animales han mostrado que el litio promueve una mayor captación de glucosa por los miocitos, así como una mayor síntesis de glucógeno, lo que implica aumento de la fosforilación de adenosina trifosfato (ATP), la inhibición de la enzima GSK-3 y el aumento de la proteína activadora de mitógeno cinasa 38 (P38 MAPK)³³.

Manifestaciones clínicas

En la tabla 2³⁴⁻³⁶ se señalan en general las manifestaciones clínicas más sobresalientes de cada una de estas alteraciones.

Tabla 2 – Manifestaciones clínicas³⁴⁻³⁶

Entidad nosológica	Cuadro clínico: aspectos generales
Diabetes insípida nefrogénica	Sed intensa, con un deseo impetuoso por el agua helada, producción de grandes volúmenes de orina no concentrada, puede acompañarse de deshidratación y síntomas diversos, como mucosas y piel reseca, fatiga, letargo, cefalea, irritabilidad, hipotermia, mialgias, taquicardia y pérdida de peso
Hipotiroidismo	Estreñimiento, hipersensibilidad al frío, astenia, adinamia, hipermenorrea, mialgias, palidez o piel reseca, síntomas depresivos, cabello o uñas quebradizos, ganancia ponderal; en etapas tardías pueden aparecer hiposmia, ronquera, edema generalizado, bradialia y engrosamiento de la piel
Hiperparatiroidismo	Causan los síntomas principalmente la hipercalcemia y la desmineralización ósea. Los síntomas pueden abarcar: hiperalgesia ósea, síntomas depresivos, apatía, abulia, astenia, adinamia, fragilidad ósea con potencial riesgo de fracturas, poliuria, urolitiasis, hiporexia y náuseas
Hipercalcemia	En función de la concentración de Ca. Muy inespecíficos: debilidad, desorientación, estupor, anorexia, náuseas, estreñimiento, poliuria, alteración electrocardiográfica, bradiarritmia y bloqueos de rama
Hiperglucemia	Poliuria, polidipsia, visión borrosa, fatiga, cefalea, aliento afrutado, náuseas, vómitos, disnea, debilidad, confusión, coma y epigastralgia.

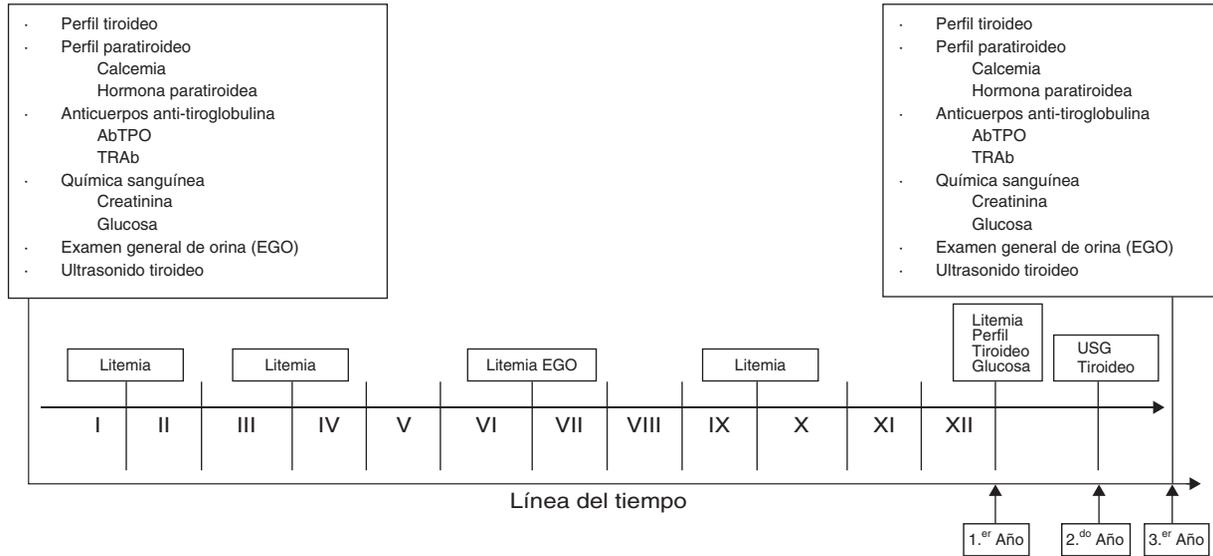


Figura 1 – Línea del tiempo para estudios de laboratorio y gabinete^{49,50,79-81}. Litemia: 1.ª al mes y trimestralmente las siguientes. A partir de 1.º año, semestrales. Estudios de laboratorio y gabinete: protocolos completos en cuadros superiores. 1.º año: perfil tiroideo y glucosa. 2.º año: ultrasonido tiroideo. 3.º año: protocolo similar al basal. En cualquier momento, realizar los estudios que sean necesarios en correlación con hallazgos clínicos. *Los números romanos corresponden a los meses del año.

Propuesta para la evaluación basal y el seguimiento de los pacientes tratados con litio

En la figura 1 ^{49,50,79-81} se señalan los estudios y las valoraciones de laboratorio y/o gabinete que idealmente deben practicarse basal y periódicamente a los pacientes en tratamiento con carbonato de litio. Esta propuesta se elaboró en consenso entre los autores de este trabajo y se apoya en evidencia científica. Se decidió incluir las litemias que, como sabemos, son fundamentales. Es importante destacar que la presencia de anomalías clínicas o paraclínicas en cualquier momento del seguimiento justifica la evaluación del médico endocrinólogo.

Opciones de tratamiento para algunas de las alteraciones endocrinas derivadas del uso de carbonato de litio

Diabetes insípida nefrogénica

Se ha propuesto el uso de amilorida como el medicamento de elección a dosis de 2-5 mg/día⁸²⁻⁸⁵. Otras opciones incluyen la hidroclorotiazida (HCTZ) a dosis de 50-100 mg/día^{86,87}.

Hiperparatiroidismo e hipercalcemia

Las alternativas pueden ser clínicas o quirúrgicas^{88,89}. Recientemente se ha propuesto el uso de un producto llamado cinacalcet, que tiene un efecto calcimimético⁸⁹⁻⁹². Las dosis requeridas, según Gregoor⁹¹, mostraron que un promedio de 30-120 mg/día resulta eficaz.

Hipotiroidismo

La guía de práctica clínica de Nueva Zelanda⁹³ es pionera en el tratamiento del hipotiroidismo de pacientes bipolares tratados con litio.

Esta guía, cuya última actualización es de 2004, establece que el hipotiroidismo responde bien al tratamiento con levotiroxina. Una revisión publicada en 2006 por Bocchetta et al.⁴⁹ concluyó que el 2,1% de las mujeres y el 0,3% de los varones requirieron tratamiento con levotiroxina sin suspender el litio. En pacientes menores de 60 años y sin datos clínicos de cardiopatía, se puede comenzar el tratamiento con 50-100 µg/día. La dosis se ajusta en incrementos o decrementos de 12,5-25 µg/día según respuesta clínica y concentración de TSH.

Conclusiones

El carbonato de litio ha sido fundamental en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y con un efecto terapéutico indiscutible; por desgracia, ha mostrado un abanico de efectos adversos que sitúan al clínico en la disyuntiva de prescribirlo o no, con todo y el advenimiento de otros moduladores del estado de ánimo. La decisión es sin lugar a dudas difícil, pues no es infrecuente que haya pacientes que solamente se beneficiarán con este fármaco⁸⁶.

A pesar de la abundante información existente en la literatura sobre los eventos adversos por el uso de carbonato de litio, específicamente los que se refieren a las alteraciones endocrinas, sigue habiendo más preguntas que respuestas sobre los mecanismos subyacentes a estas eventualidades clínicas⁹⁴. Estas condiciones van de la mano con otro hecho

de realidad: el mecanismo de acción de este producto es todavía incierto^{39,95-98}.

La prescripción de un fármaco implica retos, ya que muchas veces representa más riesgos que la enfermedad misma. Las alteraciones endocrinas son una clara muestra de estos riesgos, ya que, aunque la literatura señala que con la suspensión del medicamento remiten, algunas pueden generar daños o afecciones irreversibles^{99,100}. No existe hasta el momento una guía que permita orientarnos sobre cómo enfrentar estas circunstancias adversas, y aunque es cierto que la primera consideración o impulso, por decirlo así, es retirar la prescripción, esto no siempre es posible. La recomendación es entonces evaluar de manera integral al paciente y favorecer una atención multidisciplinaria para la toma de decisiones.

La propuesta que planteamos para monitorizar la administración de carbonato de litio, en esta oportunidad, es una aproximación a lo que idealmente debiera hacerse con base en la evidencia encontrada considerando el ángulo de afecciones endocrinas^{49,50,79-81}. Los que nos desempeñamos en el ámbito clínico sabemos que lo ideal no siempre es lo factible o conducente. En este último sentido, la alternativa puede ser entonces solicitar los estudios estrictamente necesarios para beneficio del paciente.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Al Dr. Ricardo Salas Flores Médico-Endocrinólogo del Hospital Regional N.º 6 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Cd. Madero, Tamaulipas, México, por sus sugerencias y opiniones en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Cruceanu C, Alda M, Turecki G. Lithium: a key to the genetics of bipolar disorder. *Genome Med.* 2009;1:79, 1-79.7.
- Forlenta OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF, et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2011;198:351-6.
- De Castro M. Diabetes insípida nefrogénica inducida por litio: el papel de las aquoporinas. *Salud Uninorte.* 2005;20:59-64.
- Jordán V, Oviedo G. Neurotoxicidad por litio. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2008;37:418-27.
- Cade J. lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J.* 1949;2:349-52.
- Schou M, Amdisen A, Jensen S. Occurrence of goiter during lithium treatment. *Br Med J.* 1968;3:710-3.
- Baldessarini RJ, Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:187-90.
- Garnham J, Munro A, Slaney C. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord.* 2007;104:185-90.
- Azriel S, Jodar E, Martínez G, Carranza HF. Alteraciones tiroideas y paratiroideas asociadas al tratamiento crónico con litio. A propósito de un caso. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2001;10:153-6.
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Stockton S, Geddes J. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1805-19.
- Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:666-74.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G. Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilizers. *Br J Psychiatry.* 2001;178:S107-19.
- Wiltink I, Souverein P, Nolen WA, Egberts AC, Heerdink ER. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005. *J Affect Disord.* 2008;111:94-9.
- Smith AJ, Kim SH, Duggirala NK. Improving lithium therapeutics by crystal engineering of novel ionic cocrystals. *Mol Pharm.* 2013;10:4728-38.
- Malhi GS, Tanious M, Das P. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46:192-211.
- Giusti C, Amorim S, Guerra R. Endocrine disturbances related to the use of lithium. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56:153-8.
- De Bartolomeis A, Tomasetti C, Cicale M. Chronic treatment with lithium or valproate modulates the expression of Homer 1 b/c and its related genes Shank and Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22:527-35.
- Chiu CT, Chuang DM. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther.* 2010;128:281-304.
- Cairns SR, Wolman R, Lewis JG, Thakker R. Persistent nephrogenic diabetes insipidus, hyperparathyroidism and hypothyroidism after lithium treatment. *Br Med J.* 1985;290:516-7.
- Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet.* 1973;2:331-2.
- Stancer H, Forbath N. Hyperparathyroidism, hypothyroidism, and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Ann Intern Med.* 1989;104:2-5.
- Kallner G, Petterson U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;91:48-51.
- Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid.* 1998;8:909-13.
- La Tarjet M, Ruíz A. Anatomía humana. 4.ª ed Madrid: Médica Panamericana; 2008.
- Schor T, Adli M, Baethge C. Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacol.* 2002;27:470-8.
- Kappes A, Vaccaro A, Kunnimalaiyaan M. Lithium ions: a novel treatment for pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery.* 2007;141:161-5.
- Cappelliez P, Whiten N. Lithium induces dose-related increases and decreases in activity levels in the rat. *Psychopharmacology.* 1981;73:34-8.
- Anderson J, Blackard W. Effect of lithium on pancreatic islet insulin release. *Endocrinology.* 1978;102:291-5.
- Shah J, Pi Shdad G. The effect of lithium on glucose and tolbutamide-induced insulin release and glucose tolerance in the intact rat. *Endocrinology.* 1980;107:1300-4.

30. Hermida OG, Fontela T, Ghiglione M, Uttenthal LO. Effect of lithium on plasma glucose, insulin and glucagon in normal and streptozotocin-diabetic rats: role of glucagon in the hyperglycaemic response. *Br J Pharmacol.* 1994;111:861-5.
31. Fontela T, Garcia O, Gomez J. Role of adrenoceptors in vitro and in vivo in the effects of lithium on blood glucose levels and insulin secretion in the rat. *Br J Pharmacol.* 1990;100:283-8.
32. Tabata I, Schluter J, Gulve EA. Lithium increases susceptibility of muscle glucose transport to stimulation by various agents. *Diabetes.* 1994;43:903-7.
33. Macko AR, Benez AN, Teachey MK. Roles of insulin signaling and p38 MAPK activation by lithium in the transport of glucose in insulin-resistant rats skeletal muscle. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:331-9.
34. Guyton C, Hall J. *Tratado de fisiología médica.* 12.^a ed Barcelona: Elsevier; 2011.
35. Braunwald F, Kasper H, Longo J. *Harrison: Medicina Interna.* 17.^a ed Mexico: McGraw-Hill; 2012.
36. Rozman C, Farreras-Rozman C. *Medicina interna.* 17.^a ed Barcelona: Elsevier; 2012.
37. Walker RJ, Weggery S, Bedford JJ. Lithium-induced reduction in urinary concentrating ability and urinary aquaporin 2 (AQP2) excretion in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2005;67:291-4.
38. Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PM. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylcyclase activity. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1063-72.
39. Le Roy V, Delmas Y, Verdoux H. Chronic renal complications induced by lithium. *Encephale.* 2009;35:605-10.
40. Kortenoeven ML, Schweer H, Cox R, Wetzels JF, Deen PM. Lithium reduces aquaporin-2 transcription independent of prostaglandins. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;302:131-40.
41. Unwin RJ, Walter SJ, Shirley DG. Lithium reabsorption in perfused loops of Henle: effects of perfusion rate and bumetanide. *Am J Physiol.* 1994;266:806-12.
42. Rao R, Patel S, Hao C, Woodgett J, Harris R. GSK3beta mediates renal response to vasopressin by modulating adenylatecyclase activity. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:428-37.
43. Nielsen J, Kwon TH, Frokiaer J, Knepper MA, Nielsen S. Lithium induced NDI in rats is associated with loss of alpha-ENaC regulation by aldosterone in CCD. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:1222-33.
44. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci.* 1999;24:227-33.
45. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry.* 1999;175:336-9.
46. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium treated patients. *J Affect Disord.* 2005;87:313-7.
47. Fagiolini A, Kupfer DJ, Scott J, Swartz HA, Cook D, Novick DM, et al. Hypothyroidism in patients with bipolar disorder treated primarily with lithium. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 2006;15:123-7.
48. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:249-55.
49. Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Mental Health.* 2006;2:1-5.
50. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Loviselli A, Vellusi F, et al. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;86:38-41.
51. BsCor T, Baethge C, Adli M, Lewitzka U, Eichmann U, Bauer M, et al. Hypothalamic pituitary thyroid system activity during lithium augmentation therapy in patients with unipolar major depression. *Psyquiatr Neurosci.* 2003;28:210-5.
52. Calè J, Lutfi R. El litio y su influencia en la función tiroidea. *RAEM.* 2009;46:37-42.
53. Germain D. Regulatory effect of lithium on thyroxine metabolism in murine neural and anterior pituitary tissue. *Endocrinology.* 1986;120:1430-8.
54. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its adverse metabolic effects. *J Psychopharmacol.* 2006;20:347-55.
55. Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, Mariotti S, Loviselli A, Del Zompo M, et al. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:363-6.
56. Melmed S, Polonsky K, Larsen R, Kronenberg H. *Williams textbook of endocrinology.* 12.^a ed Boston: Elsevier; 2012.
57. Baethge C, Blumentritt H, Berhöfer A. Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30:423-7.
58. Myers DH, Carter RA, Burns BH, Armond A, Hussain SB, Chengapa VK, et al. A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. *Psychol Med.* 1985;15:55-61.
59. Calabrese JR, Gullede AD, Hahn K, Skwerer R, Kotz M, Schumacher OP, et al. Autoimmune thyroiditis in manic-depressive patients treated with lithium. *Am J Psychiatry.* 1985;142:1318-21.
60. Lazarus JH, McGregor AM, Ludgate M. Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients: a prospective study. *J Affect Disord.* 1986;11:155-60.
61. Nagamine M, Yoshino A, Ishii M. Lithium-induced Hashimoto's encephalopathy: a case report. *Bipolar Disord.* 2008;10:846-8.
62. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD, et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry.* 2002;51:305-11.
63. Carta MG, Hardoy MC, Carpiello B, Murru A. A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and euthyroidgoitre: not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2005;1:1-4.
64. Christiansen C, Baastrup P, Lindgreen P. Endocrine effects of lithium: II. Primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol.* 1978;88:528-34.
65. Stancer H, Forbath N. Hyperparathyroidism, hypothyroidism, and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med.* 1989;149:1042-5.
66. Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy. A cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med.* 1996;240:357-65.
67. Ortiz A, Herrero-Beaumont G, Rapado A. Lithium and hyperparathyroidism. *Med Clin (Barc).* 1991;96:678-9.
68. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. Revisiting lithium associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surgery.* 2005;138:1027-31.
69. Birnbaum J, Klandorf H, Giuliano A, Van HA. Lithium stimulates the release of human parathyroid hormone in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;66:1187-91.

70. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and mid region parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;68:654-60.
71. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2844-8.
72. Brown EM. Lithium induces abnormal calcium regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:1046-8.
73. Birnbaum J, Klandorf H, Giuliano A, VanHerle A. Lithium stimulates the release of human parathyroid hormone in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1187-91.
74. Mak TW, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3857-69.
75. Spiegel AM, Gerner RH, Murphy DL. Lithium does not inhibit the parathyroid hormone-mediated rise in urinary cyclic AMP and phosphate in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:1390-3.
76. Seely EW, Moore TJ, Leboff MS, Brown EM. A single dose of lithium carbonate acutely elevates intact parathyroid hormone levels in humans. *Acta Endocrinol.* 1989;121:174-6.
77. Baran DT, Schwartz MP, Bergfeld M, Teitelbaum SL, Slatopolsky E, Avioli LV, et al. Lithium inhibition of bone mineralization and osteoid formation. *J Clin Invest.* 1978;61:1691-6.
78. Kim KN, Kim BT, Kim YS, Lee JH, Jahng JW. Increase of glucocorticoids is not required for the acquisition, but hinders the extinction, of lithium-induced conditioned taste aversion. *Eur J Pharmacol.* 2014;730:14-9.
79. Van Elzakker M, Fevurly RD, Breindel T, Spencer R. Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. *Learn Mem.* 2008;15:899-908.
80. Day HE, Kryskow EM, Nyhuis TJ, Herlihy L, Campeau S. Conditioned fear inhibits c-fos mRNA expression in the central extended amygdala. *Brain Res.* 2008;1229:137-46.
81. Collins N, Barnes TR, Shingleton-Smith A, Gerrett D, Paton C. Standards of lithium monitoring in mental health in the UK. *BMC Psychiatry.* 2010;10:1-7.
82. Batlle DC, Riotte ABvon, Gavira M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med.* 1985;312:408-14.
83. Finch CK, Kelley KW, Williams RB. Treatment of lithium-induced diabetes insipidus with amiloride. *Pharmacotherapy.* 2003;23:546-50.
84. Bedford JJ, Leader JP, Jing R, Walker LI, Klein JD, Sands JM, et al. Amiloride restores renal medullary osmolytes in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:812-20.
85. Hernández Y. Tratamiento farmacológico de la diabetes insípida del adulto. *Rev Cubana Endocrinol.* 1998;9:164-8.
86. López J, Bezerra G, Livia K. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:600-6.
87. Sinke AP, Kortenoeven ML, De Groot T, Baumgarten R, Devuyt O, Deen PM, et al. Hydrochlorothiazide attenuates lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus independently of the sodium-chloride cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:525-33.
88. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surgery.* 2005;138:1027-31.
89. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:317-23.
90. Sloan JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:832-7.
91. Gregoor PS, Jong GM. Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney Int.* 2007;71:470.
92. Hernández Z, Mancillas L, González J, Garza R, Villarreal J. Hiperparatiroidismo primario asociado con el uso de litio. *Endocrinol Nutr.* 2012;20:25-9.
93. Royal Australian, New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38:280-305.
94. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:721-8.
95. Can A, Schulze TG, Gould TD. Molecular actions and clinical pharmacogenetics of lithium therapy. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;115, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2014.02.004>.
96. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2014;20:152-8.
97. Ontiveros A, Costilla A. La adición de litio en el manejo de la depresión resistente. *Salud Mental.* 1997;20:41-7.
98. Berghöfer A. Lithium and suicide. *BMJ.* 2013;347:36-46.
99. Rej S, Shulman K, Herrmann N, Harel Z, Fischer HD, Gruneir A, et al. Prevalence and correlates of renal disease in older lithium users: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;21:1-5.
100. Roxanas M, Grace BS, George CR. Renal replacement therapy associated with lithium nephrotoxicity in Australia. *Med J.* 2014;200:226-8.