

EFFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON LITIO

Es importante distinguir, cuando hablemos de alteraciones del sistema endocrino, entre una enfermedad metabólica primaria y aquella que puede empeorar como resultado de un tratamiento terapéutico.

Desde que en 1949 se descubrieron las propiedades terapéuticas del litio (Li) en las psicosis maníaco depresivas (PMD), se ha utilizado ampliamente en Psiquiatría y ha demostrado tener un claro beneficio en esta patología. No obstante, también se ha podido observar que este tratamiento no está exento de efectos secundarios y que en ocasiones se ha asociado a disfunciones endocrinas importantes como hipotiroidismo, diabetes insípida y alteraciones del metabolismo de la glucosa. También se sabe que el tratamiento continuado con Li puede alterar el metabolismo del calcio produciendo hiperparatiroidismo (HPT) y afectar a la función renal. Estos datos han llevado en algunas ocasiones a cuestionar el uso de este tratamiento. El carbonato de Li usado en la terapia de la PMD puede producir efectos adversos en la tolerancia de la glucosa, aumentando su concentración en plasma. Este aumento es mayor en pacientes y en animales diabéticos que en sanos. El Li puede alterar la acción de enzimas relacionadas con el metabolismo de la glucosa, si bien los resultados publicados en relación a este tema en algunos casos son contradictorios. A pesar de no estar contraindicado el tratamiento en pacientes diabéticos, se cree necesario observar su efecto potencial en el control de la glucosa de forma individual para cada paciente.

El aclaramiento del Li es casi exclusivamente renal; se sabe que altera la función glomerular¹ y que la capacidad de concentración renal también puede alterarse², no obstante, otras medidas de función renal tubular pueden ser conservadas en pacientes que reciben Li a largo plazo. El tratamiento se asocia a disfunciones distales de la nefrona y contribuye a la supresión de la secreción de calcitriol por las células de los túbulos colectores renales³.

En relación a la nefrotoxicidad por Li se ha demostrado un descenso de la capacidad de concentración de la orina, con una respuesta alterada a la acción de la vasopresina en la región distal de la nefrona. Según Botton⁴ el efecto poliúrico puede deberse a la acumulación de Li en los túbulos colectores que interfieren con la acción del AMPc. Este bloqueo del túbulo por acción del Li puede producir una inhibición reversible en la acción de la hormona antidiurética. Estos síntomas desaparecen cuando el tratamiento se suprime o se reducen las dosis.

La alteración en la capacidad de concentración urinaria⁵ puede ser debida a una lesión histológica aguda en la nefrona que corresponde a la zona de inhibición de la acción de la vasopresina por el Li. Esta lesión consiste en una tumefacción del epitelio celular y un aumento de los depósitos de glucógeno.

Kanfer et al⁶, en un 25%-50% de los casos tratados con niveles terapéuticos, han encontrado una alteración en la capacidad de concentración renal y diabetes insípida nefrogénica. Asimismo, en un 10%-15% encontraron niveles elevados de hormona antidiurética, y se observó deshidratación hipernatrémica en los pacientes sometidos a un aporte de agua restringido. Los mismos autores han publicado casos de nefritis intersticial crónica en tratamientos prolongados, presentando algún paciente datos de insuficiencia renal crónica.

La intoxicación aguda con Li puede complicarse con fallo renal, si bien en la mayoría de los pacientes los efectos metabólicos renales son generalmente moderados, permitiendo en la mayor parte de estos pacientes afectados la continuación del tratamiento.

Los pacientes con poliuria y con incapacidad de concentración urinaria⁷ tienen un alto riesgo de intoxicación con Li por las excesivas pérdidas renales de fluido. En estos casos, los pacientes deberían ser tratados con una dosis más reducida.

Estudiando los efectos del Li en el sistema endocrino, se ha llegado a demostrar que este catión altera la conversión de la adenosina trifosfato (ATP) en AMPc que es llevado a cabo por el sistema (AC). El Li puede por tanto alterar la acción celular de algunas hormonas y neurotransmisores vía inhibición de AC, con múltiples efectos en el sistema nervioso central (SNC) y el sistema endocrino (SE)⁸.

Arya⁹ ha descrito un caso de alteración del sistema nervioso con signos de neurotoxicidad y alteraciones extrapiramidales en 2 pacientes de edad avanzada en tratamiento con dosis terapéuticas. Los síntomas de estos pacientes desaparecieron al retirarse el tratamiento. El autor concluye que pacientes en tratamiento con neurolépticos y especialmente los ancianos, pueden ser más vulnerables a los efectos secundarios sobre el SNC.

El calcio es conocido como un segundo mensajero que interviene en una gran variedad de estímulos hormonales. Como ya se ha dicho, el Li puede alterar muchos procesos enzimáticos dependientes del calcio¹⁰, entre los que podrían incluirse la AC, glucógeno sintetasa, inositol 1 fosfatasa, y ATPasa. El Li también interfiere con la regulación del Ca²⁺ a nivel de sensibilidad de receptores que conducen a la liberación de la hormona paratiroidea (PTH)¹¹. Sin embargo el Li no altera la respuesta de AMPc-nefrogénico y el manejo tubular de fosfato¹².

En estudios experimentales se ha demostrado que el Li puede competir con el calcio para unirse a los receptores de las células paratiroideas, de tal manera que los pacientes que reciben Li pueden tener un sensor de los niveles de calcio más bajo a expensas de una alteración del *set-point* de este catión.

Hay autores que opinan que las alteraciones del Li sobre el HPT son causales y que los casos descritos podrían deberse a pacientes con HPT subclínico sin diagnosticar. Sin embargo, Abdullah¹³ describe, en un estudio retrospectivo realizado en 11 pacientes en tratamiento prolongado, casos de hiperplasia y de adenomas, por lo que aconseja exploraciones periódicas del cuello debido a la alta frecuencia de desarrollo de enfermedad multiglandular. Sin embargo, según su criterio la cirugía debe estar limitada sólo a casos en los que la enfermedad y los síntomas sean claramente evidentes y persistan a pesar de la supresión del tratamiento.

Revisando la bibliografía hemos encontrado otros trabajos publicados en los que se encuentran niveles aumentados de PTH sin hipercalcemia y sin cambios en la fosfatasa alcalina, fósforo sérico y reabsorción tubular de fosfatos. Parece ser que la alteración bioquímica más constante es la disminución de la excreción urinaria de calcio. Para algunos autores esta disminución de la calciuria podría ser debida a una disminución de la resorción ósea, en contraposición a lo que normalmente sucede con el HPT, dato que ayudaría a explicar la normocalcemia en presencia de PTH elevada.

Se ha planteado la hipótesis de que el hiperparatiroidismo en pacientes tratados pueda ser consecuencia de una acción del Li sobre la reabsorción renal del calcio iónico. Se postula que interviene un factor con la acción tubular de la PTH y que este factor sería la causa que explicaría la falta de correlación de los niveles de PTH y la reabsorción tubular de calcio.

Nada es concluyente en relación a los efectos adversos de este tratamiento, pero podría decirse que no existen dudas sobre el efecto del Li en los túbulos renales, modificando la reabsorción de cationes y otros metabolitos como el ácido úrico¹⁴, pudiendo en algunas ocasiones afectar a la función renal. No se descarta que las alteraciones descritas sobre el metabolismo del calcio sean consecuencia de la modificación en la eliminación de este catión y no un efecto directo sobre la glándula paratiroidea o sus mediadores específicos.

El efecto del Li sobre el calcio pudiera no estar relacionado con la dosis o con la duración del tratamiento, pero sí que puede relacionarse con el grado de afectación renal. De cualquier forma, las alteraciones encontradas no son clínicamente relevantes, se controlan con facilidad y revierten con la supresión o reducción del tratamiento. Dada la gran controversia en los hallazgos encontrados con este tratamiento, el Hospital de la Princesa¹⁴ propuso realizar un estudio a largo plazo con 22 pacientes diagnosticados de PMD (12 varones y 10 mujeres con una edad media de $46,8 \pm 17,2$), que habían recibido tratamiento con una dosis media aproximada de Plenur de 1.000 mg cada 24 horas en un período ininterrumpido de 2 años. En dichos pacientes se estudió el valor de la diuresis, la función renal medida por el aclaramiento de creatinina, calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina sérica, eliminación de calcio, índice de excreción de calcio, cociente calcio/creatinina sérico, PTH y AMPc plasmático y nefrogénico. Los resultados que obtuvimos fueron los siguientes:

No se observaron variaciones de la tasa de filtración glomerular expresada como aclaramiento de creatinina, ni elevaciones plasmáticas en la creatinina sérica en relación al grupo considerado como normal. No se pudo demostrar una alteración distal en el manejo del agua como encontró Forrest¹⁵ en sus estudios, si bien deberíamos aclarar que el primer control después del tratamiento se efectuó a los 6 meses y no sabemos, por tanto, si se pudo producir el efecto poliúrico entre la medición basal y el control a los 6 meses.

No se observó ninguna modificación en los niveles de AMPc, dato que sería en principio concordante con una respuesta normal a la acción de la vasopresina durante el período de seguimiento y con los trabajos de Forrest¹⁵.

En nuestro estudio no encontramos variaciones significativas en las cifras de calcio ni magnesio en relación con los valores basales. Si se observó de forma llamativa una clara disminución de la calciuria, índice de excreción de calcio y el cociente calcio/creatinina. Este dato ya ha sido observado por varios autores¹⁶⁻¹⁸.

La eliminación de magnesio aumentó a lo largo de todo el período, sin embargo esta variación mantuvo un escaso poder de significación, pasando a ser muy significativo en el control efectuado a los dos años de seguimiento.

No observamos variaciones significativas en los valores de PTH y ningún paciente mostró valores de PTH por encima de los rangos de normalidad. En relación a los niveles de AMPc plasmático y nefrogénico no se observaron variaciones significativas en relación a las cifras basales. Estas calciurias disminuidas, encontradas en nuestros estudios, con PTH y AMPc normales, son resultados concordantes con los datos de Lazarus¹⁹. Dicho autor encontró un incremento en la reabsorción tubular de calcio sin variaciones significativas en los niveles de PTH y AMPc. Para el autor, estos datos sugerían que el Li pudiera ejercer un efecto directo en el transporte del cal-

cio a nivel intestinal y renal, independiente de la acción de la PTH. Dado que una parte importante del manejo renal del calcio se produce en la región proximal del túbulo renal, podría pensarse que el Li afectara entre otras zonas al fragmento proximal, alterando la reabsorción del calcio. Estos datos junto con la ausencia de variaciones significativas en el balance de fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina hacen pensar que las alteraciones encontradas en nuestros pacientes no son respuesta a una acción de PTH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fembes AZ, Emmett M. Lithium intoxication associated with acute renal failure. *South Med J* 1984; 77(11):1.472-1.474.
2. Meinardi JR, Donders SH. Nephrogenic diabetes insipidus in a lethargic lithium-treated patient. *Neth J Med* 1997; 50(3):105-109.
3. Cairns SR, Walman R. Persistent nephrogenic diabetes insipidus hyperparathyroidism and hypothyroidism after lithium treatment. *Br Met J Clin Res* 1985; 290(6.467):516-517.
4. Boton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10(5): 329-345.
5. Pospishil IO. The pathomorphology and pathogenesis of lithium-induced nephropathy. *Lix Sprava* 1998; (4):72-74.
6. Kanfer A, Blondiaux I. Renal and metabolic complications of lithium. *Nefrologie* 2000; 21(2): 65-70.
7. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scott Med J* 1997; 42(1):16-17.
8. Arya DK. Lithium-induced neurotoxicity at serum lithium levels with the therapeutic range. *Aust N Z J Psychiatr* 1996; 30(6): 871-873.
9. Vestergaard P. Side effects of long-term lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1983;(Supl): 11-33.
10. Tan CJ, Jabors MA. Effect of lithium on platelet ionic intracellular calcium concentration in patient with bipolar manic-depressive disorder and healthy controls. *Life Sci* 1999; 46: 1.175-1.180.
11. Fedman MG, Pachman JS. Surgical management of lithium-induced hypercalcemia. *Conn Med* 1990; 54: 614-615.
12. Walker RG. Lithium nephrotoxicity. *Kidney-Int* 1993; (Supl) 42: S93-S98.
13. Abdullah H, Bliss R, Guney AI, Delbridge I. Pathology and outcome of surgical treatment for lithium associated hyperparathyroidism. *Br J Sur* 1999; 86(1): 91-93.
14. Díaz A. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid, 1995.
15. Forrest JN, Cohen AD, Torretti J, Himmelhoch JM, Epstein FH. On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. *J Clin Invest* 1974; 53: 1.115-1.123.
16. Stancer HC. Hyperparathyroidism hypoparathyroidism and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med* 1989; 149(5): 1.042-1.045.
17. Machenry CR, Rossen IB, Rotstein LE. Lithiumgenic disorders of the thyroid and para-thyroid glands as surgical disease. *Surgery* 1990; 104: 1.001-1.005.
18. Kvinesdal BB. Intestinal calcium absorption in man during lithium therapy. *Miner Electrolyte Metab* 1988; 14: 110-113.
19. Lazarus JH, Davies CJ, Woodhead JS, Walker DA, Owen GM. Effect of lithium on the metabolic response to parathyroid hormone. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13: 63-66.

A. DÍAZ LÓPEZ

Servicio de Bioquímica. Hospital de la Princesa. Madrid.