ALTERACIONES TIROIDEAS Y PARATIROIDEAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CRÓNICO CON LITIO. A PROPÓSITO DE UN CASO

S. AZRIEL MIRA, E. JÓDAR GIMENO, G. MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA
Y F. HAWKINS CARRANZA

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. HOSPITAL
UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID.

La hipercalcemia y el hipotiroidismo constituyen complicaciones endocrinas secundarias al tratamiento con litio. Presentamos el caso clínico de una mujer con trastorno bipolar en tratamiento crónico con litio que desarrolló un hipotiroidismo subclínico y un hiperparatiroidismo primario. A propósito de este caso, hemos revisado los mecanismos fisiopatológicos de estas alteraciones endocrinas inducidas por el litio.

Hypercalcemia and hypothyroidism are two of the endocrine complications due to treatment with lithium. We present a case of a woman affected with a bipolar disorder, in chronic treatment with lithium that developed subclinical hypothyroidism and primary hyperparathyroidism. In relation to these case, we reviewed the physiopathologic pathways of these two endocrine disorders induced by lithium.

PALABRAS CLAVE: hipercalcemia, hiperparatiroidismo primario, hipotiroidismo subclínico, litio.

KEY WORDS: Hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, subclinical hypothyroidism, lithium.

INTRODUCCIÓN

El carbonato de litio es un fármaco psicotrópico, cuya eficacia en el tratamiento de pacientes con trastornos bipolares y otras alteraciones del estado de ánimo ha supuesto un gran avance en la terapia psiquiátrica. Los mecanismos centrales por los que el litio ejerce sus efectos clínicos en los trastornos del estado de ánimo no se conocen plenamente. Se estima que en muchos países desarrollados el 0,1% de la población está bajo tratamiento con litio. Durante la terapia con este psicofármaco pueden producirse varias complicaciones médicas. Entre las secuelas endocrinas destacan la diabetes insípida nefrogénica, el hipotiroidismo y el hiperparatiroidismo primario¹⁻⁵, siendo la primera de éstas la más frecuente, con una prevalencia aproximada del 25%. La elevación de los niveles séricos de la hormona tirotrópica (TSH) ocurre en un 20%-30% de los pacientes tratados con dosis terapéuticas de carbonato de litio, siendo infrecuente el hipotiroidismo clínicamente significativo⁶. La hipercalcemia inducida por el litio apare-

ce entre un 5% y 10% de los tratados y se acompaña de niveles elevados de la hormona paratiroidea (PTH) por un fallo de supresión de la secreción de PTH por el calcio⁷.

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años de edad con antecedentes personales de trastorno bipolar de más de 20 años de evolución, con varios ingresos hospitalarios por episodios de descompensación anímica y tratada con carbonato de litio durante los últimos 15 años junto con otros psicofármacos, e hipertensión arterial en tratamiento con una tiazida. La paciente fue remitida a nuestra consulta en 1995 para estudio por aumento en la cifra de TSH, con un valor de 8 μ U/ml. Fue diagnosticada de hipotiroidismo subclínico inducido por litio, sin bocio, con anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales negativos, y tratada con levotiroxina. En la ecografía tiroidea se objetivó un tiroides de tamaño normal y un nódulo sólido de 9 mm de diámetro a nivel del lóbulo tiroideo derecho, citológicamente benigno. Durante los posteriores años de seguimiento no hubo cambios ecográficos del nódulo tiroideo y la paciente se mantuvo adecuadamente tratada con 75 μ g/día. En una de las últimas revisiones se objetivó en la bioquímica un valor de calcio en suero de 11,5 mg/dl (normal:

8,1-10,4) y de fosfatasa alcalina de 307 U/l (valor normal [vn]: 91-258). La paciente refería una serie de síntomas fluctuantes de varios meses de evolución: poliuria, nicturia, sin clara polidipsia, molestias abdominales inespecíficas, astenia, debilidad generalizada, anorexia, sin pérdida de peso, dolores óseos a nivel dorsolumbar de características mecánicas y artralgias en manos. Desde el punto de vista de la sintomatología psiquiátrica, se mantenía estable. Ante dichos hallazgos se decide repetir los niveles de calcio y ampliar el estudio analítico, obteniéndose los siguientes datos: calcio sérico 12,7 mg/dl (calcio corregido para el valor de proteínas totales), fósforo sérico 3,2 mg/dl (vn: 2,7-4,5), creatinina 1,06 mg/dl (vn: 0,5-1,2), PTH 160,3 pg/ml (vn: 13-55), 25-OH-vitamina D₃ sérica 7,1 ng/ml (vn: 15-50), fosfatasa alcalina ósea sérica 29,3 μ g/l (vn: 7,5-17), osteocalcina sérica 43,4 ng/ml (vn: 6,8-30), calciuria 175 mg/24 horas (vn: 100-320), TSH 1,93 μ U/ml (vn: 0,27-4,4), litemia en rango terapéutico y el resto de parámetros bioquímicos dentro de la normalidad. Ante la sospecha de un hiperparatiroidismo primario inducido por el tratamiento crónico con litio y la posible contribución de la tiazida a la hipercalcemia, se decide cambiar el antihipertensivo, suspender el carbonato de litio, previa autorización de su psiquiatra, y mantener una ingesta hídrica abundante. A los 4 meses del cambio de pauta terapéutica se

Correspondencia: S. Azriel Mira.
Servicio de Endocrinología.
Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía Km. 5
Madrid.

Aceptado para su publicación el 5-11-2001.

obtuvieron los siguientes valores: calcio 12,3 mg/dl, fósforo 2,8 mg/dl, PTH 134,7 pg/ml, 25-OH-vitamina D₃ 11,3 ng/ml, fosfatasa alcalina ósea 24,1 µg/l, osteocalcina 51 ng/ml y calciuria 228 mg/24 horas. En la gammagrafía paratiroidea con sesta-MIBI se objetivó en la fase precoz un depósito correcto sobre el tiroides, siendo el estudio negativo para patología paratiroidea. En la ecografía tiroidea se confirmó la presencia de un nódulo de 8 mm de diámetro en lóbulo tiroideo derecho (LTD). La densitometría ósea mostraba una densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar de 0,610 g/cm² (*t score* de - 4 DE) y en radio de 0,446 g/cm² (*t score* de - 4,1 DE). El electrocardiograma fue normal. Durante este período de tiempo empeoró su estado de ánimo, con síntomas depresivos importantes, obligándole a acudir a urgencias en 2 ocasiones. Refería asimismo debilidad en miembros inferiores que le impedían caminar e importante astenia. Ante dicho cuadro clínico, la persistencia de las alteraciones hormonales y la severidad de los resultados densitométricos, se recomendó una exploración quirúrgica de paratiroides. En el acto quirúrgico se identificó una glándula paratiroidea inferior izquierda de gran tamaño que fue reseca-da, siendo las otras 3 de tamaño y aspecto normales. La anatomía patológica confirmó la presencia de un adenoma paratiroideo de 343 mg. Los niveles postquirúrgicos de calcio y PTH y los marcadores de remodelado óseo se normalizaron completamente. La paciente, tras la intervención quirúrgica, ha mejorado clínicamente de forma significativa, desapareciendo prácticamente los síntomas depresivos y neuromusculares.

DISCUSIÓN

El primer caso de hipercalcemia en un paciente tratado con litio fue descrito en 1973 por Garfinkel et al¹. En 1978 Christiansen et al⁸ publicaron la evidencia bioquímica de una situación de hiperparatiroidismo primario (HPP) en estos pacientes. Mallette et al⁹ sugirieron que la asociación entre litio e HPP no era concluyente y podía ser una coincidencia. Esta conclusión no es sorprendente dada la elevada incidencia del HPP, 1 caso por

cada 500-1.000 sujetos. Stancer et al² demostraron posteriormente la relación causal entre el tratamiento crónico con litio y el HPP, que ha sido confirmada en múltiples trabajos¹⁰⁻¹³. Desde entonces varios casos de HPP por hiperplasia paratiroidea¹⁴ o adenoma^{15,16} se han documentado en la literatura. La patogenia de la hipercalcemia por litio parece multifactorial y es típica su aparición con litemias en rangos terapéuticos. Estos pacientes presentan unas características metabólicas inusuales: excreción urinaria de calcio disminuida, ausencia de nefrolitiasis, excreción normal de AMP-cíclico (AMP-c) urinario y nivel sérico de fosfato inorgánico normal, hallazgos similares a los encontrados en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Varios estudios han mostrado que el litio también incrementa los niveles séricos de magnesio¹⁷. Parte de las acciones del litio están mediadas por la inhibición de la proteína reguladora de la unidad catalítica de la adenilatociclasa¹⁸. Se ha postulado que quizá inhiba la adenilatociclasa renal sensible a la PTH, lo que explicaría las características descritas. Sin embargo, el litio no parece alterar la respuesta del AMP-c nefrogénico y el manejo tubular de fosfato ante la infusión de PTH¹⁹. La interferencia con la generación del AMP-c en diferentes tejidos proporciona la base molecular de parte de las acciones y efectos adversos del litio. A su vez, la susceptibilidad tisular a la inhibición de la adenilatociclasa condiciona el desarrollo de una determinada disfunción endocrina.

Estudios *in vitro* han demostrado que el litio incrementa la cantidad de calcio necesaria para inhibir la secreción de PTH por células paratiroides bovinas²⁰ y estimula la liberación de PTH por células humanas²¹. La administración de 600 mg de litio a voluntarios sanos aumenta los niveles de PTH sin afectar a las calcemias²². Estos resultados sugieren que el litio ejerce un efecto directo estimulador sobre la glándula paratiroidea. Asimismo, se ha demostrado *in vivo* una menor sensibilidad de las paratiroides a la acción inhibitoria de la calcemia, debido a una modificación en el *set-point* o umbral para la secreción de PTH, estableciendo una clara alteración de la dinámica de la PTH y del sensor del calcio a nivel de la glándula para-

tiroidea y a nivel renal^{23,24}. La continua estimulación de la función paratiroidea sería responsable del incremento de tamaño de las glándulas, hecho objetivado por ultrasonografía en pacientes tratados crónicamente²⁵, promoviendo el desarrollo de hiperplasia paratiroidea e incluso el crecimiento de un clon celular originando un adenoma. Según Nordenström¹⁴ la duración del tratamiento con litio condiciona la histopatología paratiroidea subyacente; si la hipercalcemia se desarrolla tras un período corto de litio son más frecuentes los adenomas, y si aparece tardíamente, sobreviene la hiperplasia paratiroidea, resultado de una estimulación crónica. Esta hipótesis no es compartida por la mayoría de los autores, objetivándose también adenomas solitarios tras un período largo de tratamiento, como en el caso expuesto. La hipercalcemia y el HPP podrían estar relacionados etiológicamente con una función renal disminuida en sujetos tratados crónicamente con litio, pero en la mayoría de los casos publicados no se confirma este hecho. Por otra parte, no se puede excluir fácilmente la posibilidad de un HPP subyacente no diagnosticado, enmascarado por la patología psiquiátrica dominante, ya que no se dispone de los datos bioquímicos basales la mayoría de las veces¹². El HPP inducido por litio se ha considerado habitualmente carente de significación clínica, ya que la hipercalcemia suele ser leve y reversible en etapas precoces y no se asocia a nefrolitiasis. Pero la propia hipercalcemia puede dificultar el control de los síntomas afectivos y disminuir la DMO, con el consiguiente riesgo de fracturas. Parece que el litio en sí podría tener un efecto directo sobre el hueso y producir osteopenia²⁶. Sin embargo, la afectación esquelética en sujetos tratados con litio no es la norma, descubriéndose valores de DMO normales para la edad en columna lumbar, cadera y radio, a pesar de las PTH elevadas, posiblemente en relación a la baja excreción urinaria de calcio, similar a lo que ocurre en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar^{27,28}. Aunque la suspensión del litio normaliza los niveles de calcio y PTH, no siempre es así, pudiendo además agravar la distimia, por lo que esta decisión debe individualizarse ante cada paciente. La cirugía se recomienda en aquellos casos de hipercalce-

mia mantenida a pesar de la retirada del litio, niveles de calcio mayores de 12 mg/dl, síntomas psiquiátricos resistentes al tratamiento, complicaciones asociadas al HPP potencialmente reversibles (osteopenia, síntomas neuromusculares, pancreatitis, úlcera péptica) y confirmación de HPP previa a la administración del litio⁹. Nuestro caso reúne todas estas condiciones, salvo la última.

El tratamiento concomitante con una tiacida pudo exacerbar la hipercalcemia de nuestra paciente debido al efecto positivo que ejerce sobre la reabsorción tubular de calcio²⁹, aunque es característica la reversión de la hipercalcemia tras la supresión del diurético.

Las acciones antitiroideas del litio se investigaron tras el desarrollo de hipotiroidismo y bocio en pacientes con enfermedad psiquiátrica tratados con carbonato de litio. Estudios realizados en animales y en humanos demostraron que el litio incrementa el contenido de yodo intratiroideo, altera la estructura de la tiroglobulina e inhibe el acoplamiento de los residuos de yodotirosina para formar yodotironinas (tiroxina [T4] y triyodotironina [T3]) y la secreción de dichas hormonas. Además enlentece la tasa de degradación de T4, pero no reduce la producción extratiroidea de T3^{6,30,31}. Su mecanismo de acción es modificar la actividad de la adenilatociclasa tiroidea. La consecuencia de una menor producción de hormonas tiroideas es un incremento en la secreción hipofisaria de TSH, con el consiguiente bocio compensador³². Tanto el hipotiroidismo como el bocio se presentan generalmente en los 2 primeros años de tratamiento, con incidencias del 20%-30% y del 50% respectivamente. El hipotiroidismo que aparece suele ser subclínico. La disminución de la secreción tiroidea es más frecuente en aquellos sujetos sometidos a tratamiento durante un largo período de tiempo, con enfermedad tiroidea autoinmune subyacente (definida por la positividad de anticuerpos antitiroideos) o con antecedentes familiares de patología tiroidea¹¹. La prevalencia de afectación tiroidea no difiere entre los sujetos «cicladores rápidos» y los «cicladores no rápidos»³³. El hipotiroidismo asociado se trata con levotiroxina, no siendo necesaria la suspensión del psicofármaco. La adición de carbamacepina al li-

tio induce una menor elevación de los niveles de TSH³⁴.

La asociación del tratamiento con litio a estas alteraciones endocrinas justifica la monitorización sistemática de los niveles de TSH, calcio total y proteínas totales, basalmente y de forma periódica en todos aquellos pacientes que van a ser sometidos a una terapia crónica.

BIBLIOGRAFÍA

- Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2: 331-332.
- Stancer HC, Forbath N. Hyperparathyroidism, hypothyroidism, and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Ann Intern Med* 1989; 1:042-1.045.
- Neithercut WD, Spooner RJ, Hendry A, Walfish PG. Persistent nephrogenic diabetes insipidus, tubular proteinuria, aminoacid hormone resistance following longterm lithium administration. *Postgrad Med J* 1990; 66 (776): 479-482.
- Cairns SR, Wolman R, Lewis JG, Thakker R. Persistent nephrogenic diabetes insipidus, hyperparathyroidism and hypothyroidism after lithium treatment. *Br Med J* 1985; 290: 516-517.
- 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.
- Utiger RD. The thyroid: Physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism and the painful thyroid. En: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism* (3ª ed). New York: McGraw-Hill, 1995; 435-519.
- Stewart AF. Miscellaneous causes of hypercalcemia. En: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (4ª ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 215-219.
- Christiansen C, Bastrup PC, Lindgreen P, Transboel I. Endocrine effects of lithium: II. Primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol* 1978; 88: 528-534.
- Mallette LE, Eichhorn E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986; 146: 770-776.
- Wolf ME, Moffat M, Mosnaim J, Dempsey S. Lithium therapy, hypercalcemia, and hyperparathyroidism. *Am J Ther* 1997; 4 (9-10): 323-325.
- Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24 (3): 227-233.
- 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 (6): 357-365.

- Ortiz A, Herrero-Beaumont G, Rapado A. Lithium and hyperparathyroidism. *Med Clin* 1991; 96 (17): 678-679.
- Nordenström J, Strigard K, Perbeck L, Willems J, Bagedahl-Strindlund M, Linder J. Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium. *Eur J Surg* 1992; 158: 207-211.
- Montane de la Roque P, Cornu JJ, Sciolla JP. Lithium and parathyroid adenoma: 2 new cases. *Rev Med Interne* 1995; 16 (2): 166-167.
- Labussière AS, Delamare N, Brochier T, Darvelle P, Christoforov B. Lithium, hyperparathyroidism and parathyroid adenoma. *Ann Intern Med (Paris)* 1993; 144 (2): 136-137.
- Carney S, Jackson P. Acute lithium administration impairs the action of parathyroid hormone, magnesium and phosphate transport. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25 (10): 795-799.
- Cogan E, Abramow M. Inhibition by lithium of the hydroosmotic action of vasopressin in the isolated perfused cortical collecting tubule of the rabbit. *J Clin Invest* 1986; 77: 1.507-1.514.
- Spiegel AM, Gerner RH, Murphy DL, Aurbach GD. Lithium does not inhibit the parathyroid hormone-mediated rise in urinary cyclic AMP and phosphate in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1.390-1.393.
- Brown EM. Lithium induces abnormal calcium regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52 (5):1.046-1.048.
- Birnbaum J, Klandorf H, Giuliano A, Van Herle A. Lithium stimulates the release of human parathyroid hormone in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1.187-1.191.
- Seely EW, Moore TJ, LeBoff MS, Brown E. A single dose of lithium carbonate acutely elevates intact parathyroid hormone levels in humans. *Acta Endocrinologica* 1989; 121: 174-176.
- Shen FH, Sherrand DJ. Lithium induced hyperparathyroidism: an alteration of the «set-point». *Ann Intern Med* 1982; 90: 63-65.
- Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G el-H. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2.844-2.848.
- Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 654-660.
- Baran DT, Schwartz MP, Bergfeld M, Teitelbaum SL, Slatopolsky E, Avioli LV. Lithium inhibition of bone mineralization and osteoid formation. *J Clin Invest* 1978; 61: 1.691-1.696.
- Abugassa S, Nordenström J, Jarhult J. Bone mineral density in patients with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Eur J Surg* 1992; 158: 207-211.
- Nordenström J, Elvius M, Bagedahl-Strindlund M, Zhao B, Topping O. Biochemical hy-

- perparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 1994; 439: 1.563-1.567.
29. Helms PM. Lithium-hydrochlorothiazide interaction? *Am J Psychiatry* 1982; 139 (8): 1.082.
30. Berens SC, Bernstein RS, Robbins J, Wolff J. Anthyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 1970; 49: 1.357-1.367.
31. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E, Zompo M. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83 (3): 193-198.
32. Perrild H, Hegedus L, Bastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (11): 1.518-1.521.
33. Bartalena L, Pellegrini L, Meschi M, Antonangeli L, Bogazzi F, del Pinchera A, Placidi GF. Evaluation of thyroid function in patients with rapid-cycling and non rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1990; 34 (1): 13-17.
34. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E, Zompo M. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86 (1): 38-41.

NOTICIAS

PREMIO DE EDICIÓN REEMO 2000

CONVOCADO POR EDICIONES DOYMA, S.L.

Reunido el jurado, compuesto por los doctores Manuel Díaz Curiel, Raúl Jervis, Jesús Escanero Marcen y Adolfo Díez Pérez, representantes de cada una de las Secciones de las que es órgano de expresión la Revista (FHOEMO, SIBOMM, SEEMAG, SEIOMM) y actuando como presidente el profesor Aurelio Rapado Errazti, director de la publicación, ha decidido otorgar el Premio de Edición REEMO 2000, convocado por Ediciones Doyma, S.L., al trabajo original «Adaptación del ensayo de reabsorción osteoclástica utilizando el microscopio electrónico de barrido ambiental» del que son autores E. Engel López, X. Nogués Solán, J. Condemines Castella, J.M. Manero Planella, J.A. Planell Estany, L. Pérez-Edo, D. Rotés Sala, A. Díez-Pérez, S. Serrano Figuera y J. Carbonell Abelló y al trabajo clínico «Densidad mineral ósea en niños y adolescentes medida por absorciometría dual de rayos X» del que son autores M. Díaz Curiel, B. Botella Serrano, M.V. Garcés Puentes, M. Ruiz Moreno y C. Turbí Disla.

NOTICIAS

VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL (SEIOMM)

**Octubre, 24-26 de 2001
Ciudadela (Menorca)**

Presidente Comité Organizador Local:
Dr. Pau Lluch

Secretaría técnica:
Pharma Congress
Avda de Burgos, 12, 9.ª planta
28036 Madrid
Tel: 91 768 47 00 /Fax: 91 768 47 10
e-mail: pharma-congress@pharma-consult.com