



Alteración de la creatinina asociada a la ingesta de litio por tratamiento en pacientes con desórdenes mentales

Alteration of creatinine associated with the intake of lithium by treatment in patients with mental disorders

Alterações na creatinina associadas à ingestão de lítio devido ao tratamento em pacientes com transtornos mentais

Gabriela Alexandra Mullo-Moreno ^I
gabymm255mm@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1370-2314>

Ana Gabriela Pacha-Jara ^{II}
pachaana3@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5227-5562>

Correspondencia: gabymm255mm@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de julio de 2022 * **Aceptado:** 12 de agosto de 2022 * **Publicado:** 05 de septiembre de 2022

- I. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- II. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Resumen

La presente revisión bibliográfica tiene como propósito la recopilación de información sobre las alteraciones a nivel renal causadas por tratamiento a base de la administración de litio, este artículo contiene información que trata diversos aspectos que hacen consolidar el criterio de muchos autores. Los trastornos mentales son alteraciones que impiden a los pacientes que lo sufre tener un control total sobre su estado emocional requiriendo la administración de fármacos que suplan este control. El litio es un fármaco que a lo largo de los años ha sido utilizado por su óptimo desempeño farmacológico cuando se trata de profilaxis, control de pacientes con desórdenes mentales. No obstante, en la actualidad habido una reducción en el consumo, debido a su potencial para causar alteraciones nefrotoxicidad más cambios en parámetros de laboratorio en pacientes que lo consumen por periodos largos y pacientes con enfermedades concomitantes.

Palabra clave: litio; creatinina; electrolitos; tasa de filtración glomerular; metal.

Abstract

This bibliographic review focuses on the collection of information on renal alterations caused by treatment based on the administration of lithium, this article contains information that deals with various aspects that consolidate the criteria of many authors. Mental disorders are alterations that prevent patients who suffer from them from having total control over their emotional state, requiring the administration of drugs that replace this control. Lithium is a drug that over the years has been used for its better pharmacological performance when it comes to prophylaxis, control of patients with mental disorders. However, there was currently a reduction in consumption, due to its potential to cause nephrotoxicity alterations in patients who consume it for long periods and patients with concomitant diseases.

Keywords: lithium; creatinine; electrolytes; glomerular filtration rate; metal.

Resumo

O objetivo desta revisão bibliográfica é coletar informações sobre as alterações renais causadas pelo tratamento à base de administração de lítio, este artigo contém informações que tratam de diversos aspectos que consolidam os critérios de diversos autores. Os transtornos mentais são alterações que impedem o paciente de ter controle total sobre seu estado emocional, sendo

necessária a administração de medicamentos que substituem esse controle. O lítio é um fármaco que ao longo dos anos vem sendo utilizado por seu ótimo desempenho farmacológico quando se trata de profilaxia, controle de pacientes com transtornos mentais. No entanto, atualmente houve uma redução no consumo, devido ao seu potencial de causar alterações de nefrotoxicidade, além de alterações nos parâmetros laboratoriais em pacientes que o consomem por longos períodos e pacientes com doenças concomitantes.

Palavra-chave: lítio; creatinina; eletrólitos; Taxa de filtração glomerular; metal.

Introducción

La presente revisión bibliográfica tiene como propósito recopilar información proveniente de fuentes literarias que traten las alteraciones a nivel renal.

Los desórdenes mentales son trastornos que pueden llegar a incapacitar al paciente, dentro de estos se consideran: depresión, trastorno afectivo bipolar, esquizofrenia, psicosis y demencia. El consumo de litio se utiliza como tratamiento de primera elección en este tipo de pacientes, con una respuesta variable en cada individuo (Grande, Berk & Birmaher, 2016).

Para Arreguín-Espinosa, Arreguín & Laura Castañón (1999) los efectos provocados a nivel bioquímico se dan sobre la actividad nerviosa ya que está relacionada con la distribución de iones como el sodio y el potasio intracelular y extracelular, teniendo el litio una gran afinidad para desplazar el sodio de la célula.

El litio es un metal alcalino que actúa sobre el sistema nervioso central, y una de sus acciones es también interferir con el equilibrio electrolítico del cuerpo, actuar sobre el metabolismo de aminas y neurotransmisores, además, se produce una interferencia sobre las hormonas y el metabolismo de la glucosa (Arreguín-Espinosa, Arreguín, & Laura Castañón, 1999). Por tanto, la distribución de litio se produce rápidamente en los órganos cuyos objetivos son principalmente el riñón, el hígado y el sistema nervioso, el último en alcanzar la distribución de este fármaco.

Los autores Domínguez, Medina & Cabrera (2006) consideran que para una correcta clasificación de las alteraciones y enfermedades renales es importante el uso de métodos de predicción como la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG); siendo está muy poco utilizada ante el uso de litio. Por su parte, Berk, Cowdery, Williams & Malhi (2017) exponen que con mayor incidencia en la clínica se utiliza la medición de creatinina, aclaramiento de creatinina,

concentración en plasma porque permite un panorama cercano al de estimación de la filtración glomerular y también orienta a la clasificación de las enfermedades renales.

En la actualidad existen otros fármacos como: carbamazepina, cloropramicina, valproato sódico que son utilizados de manera alternativa ampliando el tratamiento de elección en pacientes con desórdenes mentales, no hay mayor evidencia de que estos fármacos causen afección grave a nivel de sistema renal (Pérez, Lavorato & Negri, 2015). En el año de 1970, según Harris, Chandran, Chakraborty & Healy (2005) se reportó que el uso de litio como tratamiento había desarrollado nefrotoxicidad en los pacientes que lo consumían. El valproato sódico considerado como un estabilizador del estado de ánimo denominación que causa controversia porque al suministrarse el paciente presenta inestabilidad anormal del estado de ánimo, teniendo mejor respuesta terapéutica el litio.

Antes de iniciar el tratamiento con litio se recomienda una revisión médica exhaustiva, especialmente en pacientes mayores de 40 años, los análisis de laboratorio que no deben faltar son los del perfil renal (Gershon & Soares, 2017). Se recomienda la medición de creatinina y otros parámetros que involucran el desempeño de la función renal, en conjunto son una medida confiable de prevención para conocer la variabilidad en la tasa de filtración glomerular (TFG) (Vidal-Petiot & Flamant, 2013). Asimismo, Segal, Berk, & Brook (1998) los hidroelectrolíticos también juegan un papel importante en pacientes con administración de litio, se conoce que la toxicidad renal por litio se caracteriza por el aumento de la diuresis de agua, litio y presencia de poliuria.

Las distintas alteración a nivel renal causada por la ingesta de litio, se manifiestan con cambios en parámetros como la creatinina en suero y la tasa de filtración glomerular (TFG) por la exposición prolongada de litio; considerando que la administración está asociado con la disminución de la función renal a largo plazo, entre los efectos adversos o cambios que se presentan a inicio y durante el tratamiento tenemos el aumento de la diuresis respecto a la eliminación de sodio, también el paciente puede experimentar una retención urinaria, poliuria, polidipsia (Le Roy, Delmas, & Verdoux, 2009) .

La importancia de este artículo científico radica en la necesidad de que los pacientes que son tratados con litio mantengan un control regular sobre los analitos de laboratorio como es de creatinina y aclaramiento de creatinina, TFG (Tasa de Filtración Glomerular), tomando en cuenta que su medición de inicio puede presentarse con valores normales y provocar una falsa seguridad

en los efectos negativos que causa el litio a nivel de función renal (Le Roy, Delmas, & Verdoux, 2009). Por lo cual, los pacientes con desórdenes psiquiátricos no siempre están dentro de su realidad y esto complica aún más el llevar un control sobre su tratamiento.

Existen estudios los cuales indican que el 60% de los pacientes que sufren un episodio psicótico corren el riesgo de sufrir otro episodio en el mismo día deteriorando así su capacidad de mantener el control de la realidad y de los cambios que se manifiestan a nivel del organismo por la ingesta de litio (Clos, Rauchhaus, Severn, Cochrane, & Donnan, 2015).

Los factores como la edad, género, tiempo de exposición al fármaco, dosis acumulada de litio, aumentan la incidencia de sufrir afecciones renales. Los autores Mammen et al. (2009) consideran que el seguimiento de la dosis de litio, el control de los parámetros de creatinina, tasa de filtración glomerular se recomienda realizarlos al inicio de tratamiento y con un control cada 3 o 6 meses aún más en pacientes con recaídas de episodios psicóticos o cambios constantes en dosis de litio.

Metodología

La presente investigación tiene como característica la búsqueda y recopilación de información de artículos en los que trate el tema de consumo de y su relación con alteraciones a nivel de sistema renal.

Bioquímica del litio Nefrotoxicidad, consumo a largo plazo de litio, nefropatías, balance hidroelectrolítico en pacientes con consumo de litio.

Criterio de inclusión:

Aquellos artículos que traten sobre el consumo de litio y alteraciones a nivel renal.

Criterio de exclusión:

Artículos repetitivos y en donde el consumo de litio cause alteraciones a nivel tiroideo que trata de hipotiroidismo, hipertiroidismo, bocio y sistemas ajenos al renal.

Bioquímica del litio

El litio es un metal ligero con características consideradas atípicas como la reactividad del propio elemento, las sales de litio tienen una estabilidad baja en comparación a las sales como sodio y

potasio. La baja estabilidad dificulta su existencia a temperatura ambiente (Gershon & Soares, 2017).

Los autores Tondo et al. (2017) y Domínguez, Medina & Cabrera (2006) coinciden en que las sales de litio de aniones con elevada densidad de carga son menos solubles en agua. Además, que el litio posee la característica llamada relación diagonal que cuando los elementos químicos vecinos comparten similitudes químicas en la tabla periódica como la densidad de carga siendo el caso del litio con el magnesio.

La presencia de litio es variada de ahí nace la razón de sus propiedades terapéutica (Arreguín-Espinosa, Arreguín & Castañón, 1999). El cloruro de litio en los años 40 fue empleado como sedante, además como consumo alimenticio en países europeos y cuya ingesta se lo eliminó debido a muertes por envenenamiento en pacientes con diagnósticos de problemas cardíacos y renales (Gershon & Soares, 2017). El metabolismo de litio está relacionado con cambios como la aparición de hipercalcemia, actuando sobre la regulación de calcio y paratohormona (PTH) y descalcificación. Por tanto, estos autores recomiendan realizar la medición de litio en sangre periódicamente y un control sobre la clínica del paciente.

Las sales más utilizadas en el tratamiento farmacológico ante desórdenes mentales son: carbonato, citrato, sulfato, acetato, glutamato de litio, tomándose como elección de acuerdo a las características farmacocinéticas al carbonato de litio debido a su óptima absorción, a diferencia del citrato de litio o acetato de litio que tiene menor absorción (Nordenström, et al., 1992). El litio no pasa por el proceso de biotransformación una vez ingresado al organismo (Amdisen, 2009).

Balance hidroelectrolítico

Según Keck & McElroy (2002) exponen que la actividad nerviosa se da con la distribución de iones entre los que destacan el sodio y potasio por sus actividades enzimáticas que son dependientes de sodio y potasio en el potencial de membrana, entre las características de litio está la de desplazar a otros iones como en este caso al sodio a nivel celular. También, se afirma que el litio posterior a la ingesta después de 24 a 30 horas de la administración de litio provoca una diuresis de sodio, conforme el organismo asimila la ingesta de litio se va reduciendo la excreción de sodio. En cuanto a la determinación de niveles de potasio, calcio y magnesio se manifiesta con el aumento o disminución, lo que compromete el balance hidroelectrolítico el mismo que se relaciona en cierto punto con la función renal.

Nefrotoxicidad por consumo de litio

La administración de la dosis idónea en pacientes que tengan trastornos mentales de moderados a graves es de una dosis diaria inicial de 1,5 a 2,5 g de carbono de litio, la medición de litio en suero de 0,8 a 1,5 meq/L, al superar estos niveles se evidencia efectos secundarios desagradables. Si se administra una dosis superior y se evidencia en suero valores que son iguales o superiores a 2,5 meq/L se estaría enfrentando a un envenenamiento llevando los pacientes a la inconciencia o coma, sumando complicaciones como falla cardiaca, respiratoria y renal en la que el litio puede provocar de forma directa o indirecta lesión, alteraciones estructurales y funcionales de las distintas estructuras renales (Arreguín-Espinosa, Arreguín & Castañón, 1999).

Para Johnson (1998) los casos graves por intoxicación de litio se debe realizar la suspensión de litio, administración de diuréticos e incluso hemodiálisis y diuresis forzada.

Nefropatías por ingesta de litio

Los pacientes que manejan más de 20 años un tratamiento con litio sufren afecciones renales a largo plazo en un 80% desarrollan Enfermedad Renal Crónica, los cambios en la determinación de la creatinina sérica aumenta conforme los años de consumo de litio, notando así un cambio cuando el paciente lleva una duración media de tratamiento de 6.5 años, uno de los factores importantes que tienen estos pacientes son las comorbilidades que los hace más propensos al desarrollo de alteraciones de la función renal (Davis, Rosenbaum, Shahinian & Brosius, 2015).

Para Rej, Senouci, Looper & Segal (2013) la mayoría de los ensayos clínicos publicados manejan tiempos cortos de estudios de la población que consumen litio lo que es considerado un limitante, mientras que estudios realizados a un plazo prudente, son la evidencia de que el cambio a nivel renal si ocurre manifestándose en la alteración de la creatinina, así como en la Tasa de Filtración Glomerular (TFG).

Igualmente, con respecto a la diabetes insípida nefrogénica el litio es causante de poliuria, alteración de la capacidad de la concentración renal. La NDI (Diabetes Insípida nefrogénica) adquirida tiene síntomas como polidipsia, producción urinaria mayor a 3.000 ml/24 horas en este tipo de pacientes se evidencia el desarrollo con mayor prontitud de sintomatología, a mayor exposición de tratamiento con litio se suma administración de diurético para disminuir los efectos

negativos por el consumo del mismo, desencadenando más complicaciones en el desempeño renal (Davis, Desmond & Berk, 2018).

Resultados

A continuación, se presentan los resultados de varios estudios trascendentes en el área de Laboratorio Clínico, que permiten una visión más amplia del desempeño del litio en el organismo.

El estudio realizado en el año 2018 hasta 2019 a largo plazo en el Hospital-Centro de Salud de ANHUI, en pacientes con diagnóstico psiquiátrico, a todos los grupos de pacientes se les practicaron exámenes de laboratorio como marcadores bioquímicos más la determinación de litio en sangre, sabiendo que el litio tiene una vida media de 20 a 24 horas y alcanza su estado estacionario (cuando la cantidad de fármaco que ingresa al organismo es la misma que excreta), se obtiene en un tiempo de 5 a 7 días, entonces se procedió a la medición después de la administración oral de carbonato de litio por una semana.

Posterior a los valores arrojados de litio sérico se realizó la correlación y negativismo con todos los valores de los parámetros bioquímicos medidos, con prioridad en los que tienen una función de relación, determinándose que hay una correlación positiva con respecto a la creatinina al igual que con las concentraciones de magnesio, en cuanto al análisis de regresión lineal la que es utilizada para la predicción de una variable considerando el valor de otra variable se realizó esta correlación negativa de las concentraciones de litio y las concentraciones de sodio.

El estudio de la acción y concentración de litio y otros parámetros bioquímicos hacen que el concepto de litio y su consumo a largo plazo por tratamiento sí está relacionado con alteraciones a nivel renal y la influencia de más factores, en el caso de las mediciones bioquímicas de este estudio indican que hay correlación negativa y positiva que influyen en las concentraciones de litio y de a poco van modificando las funciones fisiológicas de los pacientes, en el equilibrio acido-base más los cambios en los valores de creatinina sérica, sabiendo que el litio es un fármaco que tiene un bajo índice de potencial terapéutico lo que hace que su seguimiento apropiado debe cumplirse en los pacientes que lo consumen (Xu et al., 2019).

Finalmente, la investigación de Boton, Gaviria & Batlle (1987) realizada en el 2017, la cual se enfoca principalmente en la fisiología a nivel renal bajo la ingesta de litio, considera que existe una asociación entre el litio con las alteraciones en la función de la unidad renal que es la

nefrona, ante una nefrotoxicidad la capacidad de concentración de orina es baja; este cambio en pacientes con tratamiento de litio se lo atribuye a la acumulación de litio que deteriora la estructura histológica de los túbulos colectores, como resultado se obtuvo que la inhibición de la producción y función de la hormona antidiurética, los cambios histológicos se han evidenciado en el epitelio celular de la nefrona, afectado también zonas del fragmento proximal influyendo en la reabsorción de calcio.

Figura 1: Incidencia de afectación de aplicación del litio en el organismo

Tiempo de administración de litio	de Complicaciones	Población afectada	Alteraciones
Inicio	Diabetes Insípida Nefrogénica	40%	Aumento de la diuresis de agua, sodio, deshidratación leve
Tratamiento de 2 años	Psicosis maniaco depresiva	No hay cambios significativos	Concentraciones normales: diuresis, aclaramiento de creatinina, calcio, fósforo, magnesio.
Tratamiento de 6.5 años	Diversos desórdenes mentales	4 %	Elevación de los valores de creatinina sérica.
Tratamiento >19 años	Diversos desórdenes mentales	12 %	Elevación de los valores de creatinina sérica.

Nota: Adaptado de (Gitlin , 2020); (Tondo, y otros, 2017) y (Pospishil, 1998)

La incidencia de afectación es mayor en mujeres y ancianos que en hombres. Las nefropatías causadas por el consumo de litio son de evolución lenta, el tiempo de exposición al fármaco y el tiempo en el que hay sintomatología son aproximadamente de 20 años (Tondo et al., 2017).

Discusión

El litio es el medicamento que presenta mayor eficacia y tolerancia en pacientes con desórdenes mentales, las dosis de litio aún se consideran complejas de manejar debido a los cambios en los episodios de los pacientes, sumado a las complicaciones fisiológicas concomitantes, los cambios de dosis de litio a los que son sometidos de acuerdo a su evolución y cronicidad de sus trastornos, ajustes que son sumamente necesarios para evitar recaídas que en determinados casos, de no producirse, los llevarían incluso a la muerte.

Estudios realizados a corto y largo plazo, aportan evidencias sobre la teoría que el consumo de litio altera la función renal y en su gran mayoría se evidencia la correlación con la alteración de los distintos electrolitos y parámetros propios de la función renal que al inicio no son clínicamente significativos pero de no controlarse podrían pasar desapercibidos y solo pensar que son efectos adversos sin riesgos. No obstante; aún es un tema de debate por la influencia de varios factores, la suspensión de tratamiento con litio de largo plazo es otra de las sugerencias planteadas en ciertos artículos recientes en donde se menciona que ante el menor grado de disfunción renal con un nivel de creatinina de 140 mmol/L, proteinuria.

Los pacientes en tratamiento desencadenan en suicidios, autolesiones; por tanto, se recomienda acompañarlos de terapias alternativas.

Conclusión

Según los estudios realizados y analizados en la presente investigación, se concluye que los cambios, concentraciones de creatinina, balance electrolítico y otros parámetros están relacionados con la presencia de litio y por ende con las concentraciones de litio en sangre, análisis que aún requieren ser profundizados y tener mayor validez debido al tiempo de estudio, requiriendo la realización de más análisis dirigidos a más población y que maneje un control más amplio de parámetros de tipo renal, más la inclusión de ciertos parámetros que se requiere ser tomados en cuenta para su respectiva medición, también considerando la relación de todas las variables que tiene los distintitos grupos de pacientes y desempeño fisiológico con consumo de litio.

Referencias

1. Amdisen, A. (2009). *Serum Lithium Determinations for Clinical Use*. Obtenido de Revista escandinava de investigación clínica y de laboratorio. Volumen 20, Número 2, doi.org/10.3109/00365516709076929:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365516709076929>
2. Arreguín-Espinosa, R., Arreguín, B., & Castañón, L. (1999). *La bioquímica del litio y su utilización en pacientes con desórdenes mentales*. Obtenido de Journal of the Mexican Chemical Society, vol. 43, núm. 3-4, mayo-agosto, pp. 133-136:
<https://www.redalyc.org/pdf/475/47543417.pdf>
3. Arreguín-Espinosa, R., Arreguín, B., & Laura Castañón. (1999). *La bioquímica del litio y su utilización en pacientes*. Obtenido de Revista de la Sociedad Química de México, Vol. 43, Núms. 3, 4, pág.133-136: <https://www.redalyc.org/pdf/475/47543417.pdf>
4. Berk, M., Cowdery, S., Williams, L., & Malhi, G. (2017). *Recalibrating the risks and benefits of lithium therapy*. Obtenido de Br J Psiquiatría; 211 (1): 1-2. doi: 10.1192/bjp.bp.116.193789.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673941/>
5. Boton, R., Gaviria, M., & Batlle, D. (1987). *Prevalencia, patogénesis y tratamiento de la disfunción renal asociada con la terapia crónica con litio*. Obtenido de Volume 10, Issue 5, pp. 329-345:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272638687800987>
6. Clos, S., Rauchhaus, P., Severn, A., Cochrane, L., & Donnan, P. (2015). *Long-term effect of lithium maintenance therapy on estimated glomerular filtration rate in patients with affective disorders: a population-based cohort study*. Obtenido de Lancet Psychiatry; 2(12):1075-83. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00316-8:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26453408/>
7. Davis, J., Desmond, M., & Berk, M. (3 de Noviembre de 2018). *Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification*. Obtenido de BMC Nephrology. Article number: 305:
<https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-1101-4>
8. Davis, J., Rosenbaum, A., Shahinian, V., & Brosius, F. (2015). *Prevention of lithium-associated renal failure: recent evidence*. Obtenido de Lancet Psychiatry; 2(12):1045-7. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00498-8: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26613842/>

9. Domínguez, L., Medina, O., & Cabrera, S. (2006). *Intoxicación con litio*. Obtenido de An. Med. Interna (Madrid) vol.23 no.9: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000900010
10. Domínguez, L., Medina, O., & Cabrera, S. (2006). *Intoxicación con litio*. Obtenido de An. Med. Interna (Madrid) vol.23 no.9: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000900010
11. Gershon, S., & Soares, J. (2017). *Perfil Terapéutico Actual del Litio*. Obtenido de Psiquiatría Arch Gen;54(1):16-20. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830130020004: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/497719>
12. Gitlin , M. (2020). *Efectos secundarios y toxicidad del litio: prevalencia y estrategias de manejo*. Obtenido de Int J Trastorno Bipolar. 2016; 4 (1):27. doi:10.1186/s40345-016-0068-y.: <https://psicologosenlinea.net/8731-toxicidad-de-litio.html>
13. Grande, I., Berk, M., & Birmaher, B. (9 de 04 de 2016). *Trastorno bipolar*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information Lancet.1016;387(10027):1561-1572 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388529/>
14. Harris, M., Chandran, S., Chakraborty , N., & Healy , D. (2005). *The impact of mood stabilizers on bipolar disorder: the 1890s and 1990s*. Obtenido de History of Psychiatry; 16; 423. DOI: 10.1177/0957154X05052088: https://www.researchgate.net/publication/7324482_The_impact_of_mood_stabilizers_on_bipolar_disorder_The_1890s_and_1990s_compared
15. Johnson, G. (1998). *Lithium—early development, toxicity, and renal function*. Obtenido de Neuropsychopharmacology, 19(3), 200-205: <https://www.nature.com/articles/1395203>
16. Keck , P., & McElroy, S. (2002). *Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications*. Obtenido de Medications. Journal of Clinical Psychiatry, 63(Suppl 4), 3-11: https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/2021/02/24212_clinical-pharmacodynamics-pharmacokinetics-antimanic.pdf
17. Le Roy, V., Delmas, Y., & Verdoux, H. (2009). *Complicaciones renales crónicas inducidas por litio*. Obtenido de Encéfalo;35 (6): 605-10. doi: 10.1016/j.encep.2008.12.007.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004292/>

18. Mammen, O., Wilting, I., Sachs, G., Ferrier, I., Cassidy, F., Beaulieu, S., . . . Berk, M. (2009). *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments*. Obtenido de Bipolar Disord (Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares); pp. 559-95. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00737.x.:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ng+F&cauthor_id=19689501
19. Nordenström, J., Strigård, K., Perbeck, L., Willems, J., Bågedahl-Strindlund, J., & Linder, J. (1992). *Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium*. Obtenido de Eur J Surg; PP. 207-11. PMID: 1352133:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1352133/>
20. Pérez, J., Lavorato, C., & Negri, A. (3 de 09 de 2015). *TASA DE FILTRACION GLOMERULAR MEDIDA Y ESTIMADA. NUMEROSOS*. Obtenido de Revista de nefrología, diálisis y transplante, vol. 35, núm. , pp. 153-164:
<https://www.redalyc.org/pdf/5642/564261419005.pdf>
21. Pospishil, O. (1998). *The pathomorphology and pathogenesis of lithium-induced nephropathy*. Obtenido de National Library of Medicine, versión (4):72-4.:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9784708/>
22. Rej, S., Senouci, S., Looper, K., & Segal, M. (2013). *Using hypernatraemic events to predict reduced renal function in elderly lithium patients: a brief report*. Obtenido de Psychogeriatrics. Vol 13, pp. 25-28. Doi:10.1111/j.1479-8301.2012.00433.x:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1479-8301.2012.00433.x>
23. Segal, J., Berk, M., & Brook, S. (1998). *Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial*. Obtenido de Clin Neuropharmacol; 21(3):176-80: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9617509/>
24. Tondo, L., Abramowicz, M., Alda, M., Bauer, M., Bocchetta, A., Bolzano, L., . . . Rybakowski, J. (2017). *Tratamiento a largo plazo con litio en el trastorno bipolar: efectos sobre la tasa de filtración glomerular y otros parámetros metabólicos*. Obtenido de trastorno Bipolar Int J. PMID: 28480485 IDPM: PMC5537163 DOI: 10.1186/s40345-017-0096-2: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480485/>
25. Vidal-Petiot, E., & Flamant, M. (30 de 12 de 2013). *Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire*. Obtenido de Doi : 10.1016/S1762-0945(13)60590-2:

<https://www.em-consulte.com/es/article/863576/mesure-et-estimation-du-debit-de-filtration-glomer>

26. Xu, Y., Xia, Q., Liang, J., Cao, Y., Shan, F., Liu, Y., . . . Xia, Q.-R. (10 de Julio de 2019). *Factors related to lithium blood concentrations in Chinese Han patients with bipolar disorder*. Obtenido de *Neuropsychiatr Dis Treat*. vol. 15:1929-1937. PMID: 31371966
PMCID: PMC6628605 DOI: 10.2147/NDT.S205780:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31371966/>

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).