



Manual del litio



Manual del litio

Manuales Stahl

Jonathan M. Meyer

Profesor clínico voluntario de Psiquiatría,
Universidad de California, San Diego

Stephen M. Stahl

Profesor clínico de Psiquiatría y Neurociencia,
Universidad de California, Riverside, y Profesor adjunto de Psiquiatría,
Universidad de California, San Diego



No hemos escatimado esfuerzos a la hora de preparar este libro en aras de ofrecer la información más exacta y actualizada, de acuerdo con los estándares y prácticas aceptados en el momento de la publicación. Aunque algunas historias están tomadas de casos reales, hemos procurado proteger la identidad de las personas referidas. En todo caso, los autores, los editores y la casa editorial no pueden asegurar que la información aquí presentada esté totalmente libre de error, mucho menos teniendo en cuenta que los estándares clínicos están continuamente cambiando por la investigación y la regulación. Los autores, los editores y la casa editorial declinan toda responsabilidad por daños directos o indirectos resultantes del uso de la información contenida en este libro. Se recomienda encarecidamente a los lectores que presten especial atención a la información proporcionada por los fabricantes de cualquier fármaco o equipo que piensen utilizar.

Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cambridge, Inglaterra.

Cambridge University Press

Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo, Delhi, Tokio, Ciudad de México.

Cambridge University Press is part of Cambridge University Press & Assessment, a department of the University of Cambridge.

Título original: The Lithium Handbook / Jonathan M. Meyer, Stephen M. Stahl.

ISBN 978-1-009-22505-2 Paperback

© Cambridge University Press & Assessment 2023.

Esta publicación tiene copyright. Está sujeta a licencia y no se puede reproducir ninguna parte de la obra sin el permiso escrito de Cambridge University Press.

Edición española de



Grupo Aula Médica, S. L.

C/ Gandía, 1 - Local 9-A

28007 MADRID

Delegación y almacén:

Río Jarama, 132 - Oficina 3.06

Polígono Industrial Santa María de Benquerencia

45007 Toledo

www.grupoaulamedica.com

ISBN 978-84-7885-738-8

Depósito Legal: M-22073-2025

Traducción: Arcadio García de León

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción, almacenamiento, transmisión, difusión, etc., total o parcial, del contenido de esta obra en cualquier formato y soporte sin consentimiento previo de los titulares del copyright.

Copyright 2026 edición española de GRUPO AULA MÉDICA, S. L.

Todos los derechos reservados

Impreso en España

Índice de siglas

Sigla/ Acrónimo	Significado
A1C	Hemoglobina A1C hemoglobina glicosilada (HbA1C)
ADH	Hormona antidiurética o vasopresina
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
APG	Antipsicóticos primera generación
AQP2	Acuaporina 2
ARA-II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
ASA	Tipo de diuréticos que se utilizan para tratar la hipertensión
ASEX	Escala de experiencia sexual de Arizona
ASG	Antipsicóticos de segunda generación
ATC	Antidepresivos tricíclicos
BH	Balance hídrico (registro de ingesta de líquidos de 24 h)
BHE	Barrera hematoencefálica
BID	Dosis dos veces al día
BTS	Relación cerebro-suero
CAC	Cociente albúmina/creatinina
CAE	Programa de mejora de adherencia al tratamiento
CAE-AYA	Programa de mejora de adherencia al tratamiento para adolescentes y adultos jóvenes
CBC	Hemograma completo
CLcr	Aclaramiento de creatinina
CNaE	Canal de sodio epitelial
CR	Ciclación rápida
CRI	Cociente de riesgos instantáneos
CV	Cardiovascular

(Continúa)

Sigla/ Acrónimo	Significado
CVar	Coefficiente de variación
DaT	Transportador de dopamina
DCI	Desfibrilador cardiaco implantado
DCL	Deterioro cognitivo leve
DE	Disfunción eréctil
DIN	Diabetes insípida nefrogénica
DM	Diabetes melitus
DMA	Dosis diaria ingerida por la madre durante el periodo de lactancia
DME	Diferencias de medias estandarizadas
DPR	Depresión parcialmente resistente al tratamiento
DRT	Depresión resistente al tratamiento
DT	Discinesia tardía
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECG	Electrocardiograma
ECM	Enfermedad de cambios mínimos
EH	Estabilizadores del humor
EII	Esquizofrenia de inicio en la infancia
EMG	Enfermedades mentales graves
EMUO	Osmolalidad urinaria a primera hora de la mañana
ERC	Enfermedad renal crónica
ERM	Espectroscopía por resonancia magnética
ERT	Enfermedad renal terminal
FEMA	Feniletilmalonamida, metabolito activo de la Primidona
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GEFS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
GI	Gastrointestinal
GIP	Polipéptido insulínico dependiente de la glucosa
GSK3	Glucógeno sintetasa cinasa
GWAS	Estudio de asociación de genoma completo
HCTZ	Hidroclorotiazida
HII	Hipertensión intracraneal idiopática
HR	<i>Hazard Ratio</i> o razón de riesgos: medida estadística que compara la tasa instantánea de ocurrencia de un evento entre dos grupos, considerando el factor tiempo; ampliamente utilizada en estudios de supervivencia
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IMPasa	Inositol monofosfatasa
IPPasa	Inositol polifosfato fosfatasa
IR	Insuficiencia renal
IRM	Imagen por resonancia magnética
IRN	Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina

(Continúa)

Sigla/ Acrónimo	Significado
IRR	Registro de tasa de incidencias
IRSN	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LAI	Antipsicótico inyectable de acción prolongada
LAQ	Cuestionario de actitudes sobre el litio
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LTG	Lamotrigina
MCM	Malformaciones congénitas mayores
MCV	Malformación cardiovascular
MET	Terapia de mejora o refuerzo motivacional
MGH	Hospital General de Massachusetts
MRS	Espectroscopia por resonancia magnética
MSC	Muerte súbita cardíaca
MTC	Carcinoma medular tiroideo
NCC	Cotransportador Na ⁺ Cl ⁻ o cotransportador sensible a tiazidas
NFAT5	Factor nuclear de células T activadas 5
NHE1	Intercambiador de sodio/hidrógeno 1
NHE3	Intercambiador de sodio/hidrógeno 3
NM	Nefropatía membranosa
NND	Número necesario para dañar
NPO	<i>Nil per os</i>
NUS	Nitrógeno ureico en sangre
OR	Del inglés, <i>odds ratio</i> o razón de oportunidades. Medida estadística que indica la probabilidad de que ocurra un evento en un grupo en comparación con otro
PBO	Placebo
PDE	Fosfodiesterasa
PGE2	Prostaglandina E2
PIC	Presión intracraneal
PIF	Parkinsonismo inducido por fármacos
PKA	Proteína quinasa A
POC	Dispositivos de diagnóstico en el punto de atención al paciente (clínica, centro de salud, hogar, etc).
PRN	Administración a demanda
PTH	Hormona paratiroidea
PYAR	Tasa de personas/año en riesgo
QaM	Dosificación antes del mediodía o dosificación por la mañana
QHS	Dosis diaria a la hora de acostarse
QID	Dosis cuatro veces al día
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RE	Retículo endoplasmático
RID	Dosis infantil relativa

(Continúa)

Sigla/ Acrónimo	Significado
RM	Resonancia magnética
SD	Desviación estándar
SGLT2	Cotransportador de Sodio-Glucosa tipo 2
SILENT	Síndrome de neurotoxicidad irreversible por efecto del litio
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
ST	Segmento ST en un electrocardiograma
TA	Tensión arterial
TAE-TB	Trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar
TB	Trastorno bipolar
TB-1	Trastorno bipolar I
TB-2	Trastorno bipolar II
TB-CR	Trastorno bipolar con ciclación rápida
TB-NA	Trastorno bipolar en la infancia y en la adolescencia
TB-NE	Trastorno bipolar no especificado
TBP	Trastorno bipolar pediátrico
TAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TDC	Trastorno dimórfico corporal
TDM	Trastorno depresivo mayor
TEC	Terapia electroconvulsiva
TERT	Telomerasa transcriptasa inversa
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
TFGm	Medición directa de la TFG
Tg	Tiroglobulina
TID	Dosis tres veces al día
TIR	Tasa de incidencia
TPO	Tiroperoxidasa
TRR	Terapia de reemplazo renal
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
VPA	Valproato o ácido valproico

Índice

Prólogo (<i>Dr. Paul E. Keck, Jr.</i>)	<i>página xi</i>
Prefacio: Cómo utilizar este manual	xv
Introducción	1
1 La historia de la eficacia: Manía aguda. Trastorno bipolar de ciclación rápida. Trastorno bipolar II y depresión bipolar. Profilaxis y predictores de respuesta del trastorno bipolar. Depresión unipolar. Suicidalidad. Conducta agresiva o impulsiva en niños/adolescentes con trastorno de conducta, trastorno límite de la personalidad o en pacientes con discapacidad intelectual. Propiedades neuroprotectoras. Elevación del recuento de neutrófilos. Mecanismos de acción	24
2 Manejo renal del litio: Manejo proximal y distal del litio. La estadificación de la enfermedad renal crónica. Efectos relacionados con el litio sobre la función renal.	95
3 Farmacocinética clínica: Principios de base para las interacciones cinéticas y farmacodinámicas de los fármacos. Interacciones farmacológicas clínicamente relevantes y su gestión.	151
4 Inicio y monitorización del litio: Evaluación basal. Métodos de carga e inicio. Niveles séricos objetivo. Monitorización de la función renal intrínseca con la nueva fórmula TFGecr-cys. Métodos de consulta y laboratorio para la monitorización de la poliuria. Monitorización de la función tiroidea y paratiroidea	203

5	Gestión de los efectos adversos habituales relacionados con el litio: Poliuria, molestias gastrointestinales, disgeusia, aumento de peso, disfunción tiroidea y paratiroidea, alteraciones del ECG, caída del cabello, erupciones acneiformes y otros trastornos cutáneos, neutrofilia. Problemas del SNC (temblor, fatiga, aplanamiento cognitivo y emocional, nistagmo, mioclonía e hipertensión intracraneal idiopática). Edema periférico.	251
6	Toxicidad del Litio: Manifestaciones y gestión de la toxicidad y sobredosis de litio. Debate sobre la aplicación de la hemodiálisis. Uso seguro del litio con TEC. Situaciones clínicas en las que se debe interrumpir temporalmente el litio	329
7	Poblaciones y circunstancias especiales: Pacientes mayores con trastorno bipolar. Niños y adolescentes con trastorno bipolar. Pacientes embarazadas y en período de lactancia. Uso del litio durante la diálisis renal	362
8	Retirada del litio: Ventajas de la reducción gradual. Riesgo de suicidio tras la interrupción. Eficacia tras la reanudación.	428
	<i>Índice</i>	442

Prólogo

No existe ningún otro medicamento individual para el tratamiento de los trastornos del humor como el litio, que cuenta con abundantes pruebas clínicas y científicas que avalan sus características excepcionales, pero que está muy infrautilizado [1]. Las conclusiones de revisiones recientes reiteran que el litio es el tratamiento de referencia a largo plazo del trastorno bipolar I (TB-1) [2-4], que no es menos eficaz que otros fármacos cuando se utiliza en pacientes con TB de ciclación rápida o con episodios mixtos [1], y que posee efectos incomparables sobre el riesgo de suicidio consumado [5, 6], así como sobre la incidencia de la demencia [7, 8]. Lamentablemente, muchos médicos se muestran reticentes a prescribir litio debido a la sobrevaloración de sus riesgos y la infravaloración de su eficacia, percepciones erróneas que a menudo se ven reforzadas entre los propios especialistas [9]. Estos temores han sido amplificados durante años por parte de los fabricantes de estabilizadores del humor anticonvulsivantes y antipsicóticos de segunda generación (ASG), lo que ha provocado tanto un descenso en el uso del litio, como la pérdida de una memoria cultural compartida dentro de la profesión psiquiátrica en torno a la eficacia del litio en todo el espectro del TB, así como a su perfil riesgo-beneficio generalmente favorable cuando se prescribe y monitoriza siguiendo las últimas recomendaciones [10, 11].

El saldo neto es el sufrimiento de los pacientes. A medida que van apareciendo lentamente en la literatura artículos sobre resultados de estudios naturalistas, se hace evidente que en el uso del litio a largo plazo, en situaciones de contexto real, los pacientes con TB-1 tienen tasas elevadas de fracaso terapéutico en monoterapia con ASG en comparación con la monoterapia con litio [12]. Ciertos anticonvulsivantes promocionados como potenciales estabilizadores del humor (por ej., gabapentina, oxcarbazepina, topiramato) no tienen datos de mantenimiento que apoyen su uso continuado en el TB, y no han demostrado eficacia en ensayos de manía aguda controlados con placebo [13, 14]; además, los estudios de imagen especular en un mismo sujeto tampoco muestran ningún efecto antisuicidio durante los periodos de tratamiento con valproato [15]. Por otro lado, los pacientes mayores con TB sufren particularmente cuando se les priva innecesariamente de la terapia con litio, concretamente porque su uso a largo plazo reduce el riesgo de demencia casi un 50%, mientras que las terapias sin litio no muestran ningún impacto en el riesgo de demencia [7, 16]. Las mujeres en edad fértil también sufren enormemente cuando las decisiones rutinarias de suspensión del litio se basan en estimaciones obsoletas de los riesgos relacionados con el litio durante el embarazo y la lactancia [17, 18].

Se han dedicado excelentes artículos y libros a educar a los clínicos sobre el litio [19, 20], y además, en los últimos años se han producido avances espectaculares y rápidos en muchas áreas en relación con el litio. Estos avances incluyen estimaciones revisadas de los riesgos relacionados con el litio durante el embarazo y la lactancia; nuevos datos que informan sobre cómo podemos alterar la frecuencia y el tipo de monitorización de laboratorio no en base a la edad, sino a la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la presencia de comorbilidades médicas. También hay nuevos conocimientos sobre los mecanismos y signos precoces de los efectos renales del litio, la aplicación de herramientas de seguimiento para controlar la poliuria y el uso de amilorida y acetazolamida para tratar esta afección. Fuera del ámbito renal, hay datos recientes que indican una ausencia general de efectos sobre la conducción cardíaca, artículos que informan sobre opciones no quirúrgicas para tratar el hiperparatiroidismo y acciones basadas en la evidencia que minimizan el riesgo de toxicidad del litio por medicamentos que interactúan cinéticamente.

A fin de cuentas, la única forma de combatir la desconexión entre la eficacia del litio y su infratilización es a través de la educación. En efecto, el conocimiento es poder, y una vez que los clínicos se sienten cómodos con temas que provocan ansiedad, como el paso del litio a través del riñón, consiguen una posición ideal para ofrecer las ventajas del tratamiento con litio sin temores indebidos. El propósito del presente volumen es proporcionar a los médicos un manual de orientación clínica que ofrezca enfoques racionales y basados en la evidencia ante situaciones que se presentan comúnmente durante el tratamiento con litio, y que disipe nociones erróneas sobre la seguridad y la eficacia del litio. Con la elaboración de esta obra, Meyer y Stahl han establecido el estándar de este tipo de manuales [21, 22], con especial atención al detalle, cubriendo con exhaustividad todos los aspectos del tratamiento con litio; además, y aún más importante, este trabajo lleva al clínico a través del proceso de razonamiento que subyace a todas las ideas y recomendaciones. Como investigador y clínico, espero que este manual sirva como piedra angular de la biblioteca de cualquier clínico sobre el tratamiento de los trastornos del humor y, de este modo, ayude a invertir la tendencia de la infraprescripción del litio. El litio no es un medicamento al que se deba temer, sino una opción farmacológica que debería utilizarse con frecuencia en el tratamiento de los pacientes dentro del espectro del TB y otros trastornos del humor. Este manual es uno de los muchos esfuerzos para impulsar el uso del litio, y llega en un momento oportuno para apoyar a aquellos clínicos que quieren ejercer una práctica basada en el conocimiento, no en el miedo, y así ofrecer a sus pacientes la mejor atención empleando con confianza el estándar de referencia para el tratamiento del TB: el litio.

Dr. Paul E. Keck, Jr.

*Titular de la cátedra Craig and Frances Lindner de psiquiatría y neurociencia del comportamiento - Facultad de medicina de la Universidad de Cincinnati
Psiquiatra Jefe, Presidente fundador y Director general emérito -
The Lindner Center of HOPE, Mason, Ohio*



Bibliografía

1. Fountoulakis, K. N., Tohen, M. and Zarate, C. A. (2022). Lithium treatment of bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*, 54, 100-115.
2. Baldessarini, R. J., Tondo, L. and Vazquez, G. H. (2019). Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 24, 198-217.
3. McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., et al. (2020). Bipolar disorders. *Lancet*, 396, 1841-1856.
4. Verdolini, N., Hidalgo-Mazzei, D., Del Matto, L., et al. (2021). Long-term treatment of bipolar disorder type I: A systematic and critical review of clinical guidelines with derived practice algorithms. *Bipolar Disord*, 23, 324-340.
5. Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., et al. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipolar Disord*, 8, 625-639.
6. Benard, V., Vaiva, G., Masson, M., et al. (2016). Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *Encephale*, 42, 234-241.
7. Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., et al. (2020). Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: A systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*, 141, 510-521.
8. Ochoa, E. L. M. (2022). Lithium as a neuroprotective agent for bipolar disorder: An overview. *Cell Mol Neurobiol*, 42, 85-97.
9. Zivanovic, O. (2017). Lithium: A classic drug frequently discussed, but, sadly, seldom prescribed! *Aust N Z J Psychiatry*, 51, 886-896.
10. Lin, Y., Mojtabai, R., Goes, F. S., et al. (2020). Trends in prescriptions of lithium and other medications for patients with bipolar disorder in office-based practices in the United States: 1996-2015. *J Affect Disord*, 276, 883-889.
11. Poranen, J., Koistinaho, A., Tanskanen, A., et al. (2022). 20-year medication use trends in first-episode bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 146, 583-593.
12. Wingård, L., Brandt, L., Bodén, R., et al. (2019). Monotherapy vs. combination therapy for postmania maintenance treatment: A population based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 29, 691-700.
13. Rosa, A.R., Fountoulakis, K., Siamouli, M., et al. (2011). Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17, 167-177.
14. Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., et al. (2022). Pharmacological treatment for bipolar mania: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*, 27, 1136-1144.
15. Song, J., Sjolander, A., Joas, E., et al. (2017). Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: A within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 174, 795-802.
16. Gerhard, T., Devanand, D. P., Huang, C., et al. (2015). Lithium and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*, 207, 46-51.
17. Fornaro, M., Maritan, E., Ferranti, R., et al. (2020). Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry*, 177, 76-92.
18. Heinonen, E., Totterman, K., Back, K., et al. (2022). Lithium use during breastfeeding was safe in healthy full-term infants under strict monitoring. *Acta Paediatr*, 111, 1891-1898.
19. Bauer, M. and Gitlin, M. (2016). *The Essential Guide to Lithium Treatment*. Basle, Switzerland: Springer International Publishing AG.

20. **Malhi, G. S., Masson, M. and Bellivier, F., eds. (2017).** *The Science and Practice of Lithium Therapy*. Basle, Switzerland: Springer International Publishing AG.
21. **Meyer, J. M. and Stahl, S. M. (2019).** *The Clozapine Handbook* (Stahl's Handbooks). Cambridge: Cambridge University Press.
22. **Meyer, J. M. and Stahl, S. M. (2021).** *The Clinical Use of Antipsychotic Plasma Levels* (Stahl's Handbooks). New York: Cambridge University Press.

Prefacio: Cómo utilizar este manual

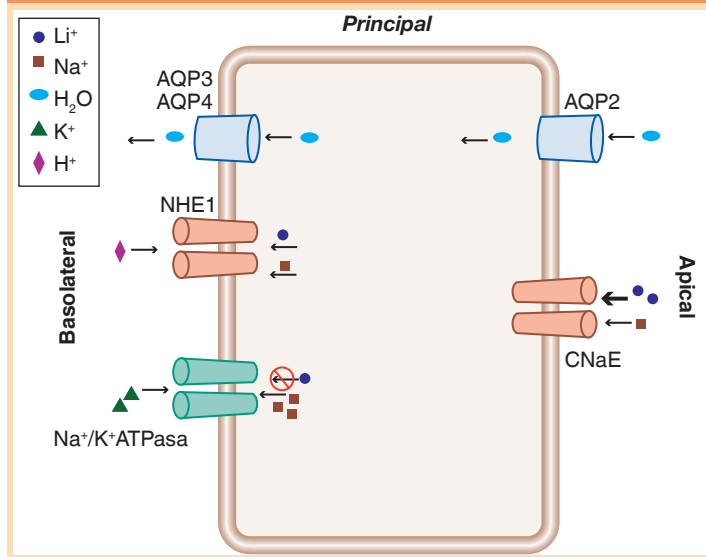
La mayoría de los especialistas conocen los datos de eficacia sin parangón del litio en el trastorno bipolar (TB) y las pruebas que apuntan a sus propiedades antisuicidio y neuroprotectoras [1, 2]; sin embargo, algunos pueden estar menos familiarizados con los recientes estudios observacionales a largo plazo que indican que el impacto renal del litio es más modesto de lo que se pensaba [3-6]. Hay muchas hipótesis en torno a la desconexión entre los datos que apoyan al litio como el estabilizador del humor de referencia y su escasa utilización, pero la principal es muy similar a la falta de uso generalizado de la clozapina para la esquizofrenia resistente al tratamiento: el miedo de los especialistas [7, 8]. El litio, al igual que los estabilizadores del humor anticonvulsivantes, soporta una carga de monitorización de laboratorio, pero son los estabilizadores del humor anticonvulsivantes de corta duración los que se utilizan con mayor frecuencia. Los efectos adversos a largo plazo exclusivos del litio (por ej., hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, poliuria) combinados con las preocupaciones sobre su toxicidad e impacto renal a largo plazo disuaden a los especialistas a la hora de prescribir litio a pesar de saber que es la mejor opción estabilizadora del humor para muchos pacientes dentro del espectro del TB. (El Capítulo 4 también documenta que esto puede verse agravado por el miedo de los pacientes al litio derivado de una variedad de fuentes y rumores [9]).

Con estas ideas en mente, el elemento central de este texto es el Capítulo 2, dedicado a una explicación detallada del aclaramiento renal del litio. Para entender el litio hay que entender cómo pasa a través del riñón (Figura P1) [6, 10]. Los efectos adversos renales a corto y largo plazo, el potencial de interacciones farmacológicas, el esquema de monitorización y los enfoques terapéuticos se derivan de la fisiología del aclaramiento del litio y de la comprensión de cómo este penetra en las células principales del conducto colector a través del canal de sodio epitelial (CNaE) e interfiere en la capacidad de concentración de la orina. Que la poliuria represente el signo más precoz de los efectos renales del litio, y que puede ser fácilmente rastreado con un simple análisis de la osmolalidad de la orina y tratado con el inhibidor de los CNaE amilorida es una buena noticia para muchos clínicos. Este conocimiento permite transformar la masa amorfa de miedos relacionados con el riñón en una serie de tareas diferenciadas y procesables relacionadas con el seguimiento y el tratamiento. Además, el Capítulo 2 refuerza la importancia de mantener unos niveles óptimos de litio, utilizando dosis diarias, y de gestionar los riesgos asociados a la enfermedad renal crónica (ERC), como la hipertensión y la diabetes mellitus (DM). Estas medidas son fundamentales para preservar la salud

renal. Los capítulos siguientes sobre cinética e interacciones farmacológicas (Capítulo 3), monitorización de laboratorio (Capítulo 4), toxicidad del litio (Capítulo 5) y uso del litio en distintas poblaciones de pacientes (por ej., personas mayores, mujeres embarazadas) (Capítulo 7) se relacionan con esta nueva apreciación del paso renal del litio. Una vez asimilada esta información, se allana el camino para la utilización de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para realizar un seguimiento de la función renal, explicando por qué se ajusta la frecuencia de monitorización en función de la TFGe y no de la edad, por qué se debe añadir el cociente albúmina/creatinina en orina al esquema de monitorización de laboratorio para realizar un seguimiento de la patología de la ERC a partir de comorbilidades no relacionadas con el litio (por ej., hipertensión, DM), y cómo emplear la osmolalidad en orina y el registro de ingesta de líquidos de 24 h (BH) para gestionar los problemas de poliuria.



Figura P1 Vista detallada de las células principales del conducto colector que ilustra cómo el litio entra a través del canal de sodio epitelial (CNaE) [11].



Leyenda AQP: Canal de acuaporina; CNaE: canal epitelial de sodio; NHE1: intercambiador de sodio-hidrógeno tipo 1 (adaptado de: J. P. Grünfeld y b. C. Rossier [2009]. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol*, 5, 270-276).

A pesar de 70 años de bibliografía que recoge contribuciones de numerosos científicos e investigadores clínicos de todo el mundo, las fuentes de consternación relacionadas con el riñón entre los clínicos son fácilmente evidentes. Algunas

cuestiones importantes a menudo se abordan de forma indirecta en las revisiones o en las directrices de tratamiento, pero representan puntos de decisión clínica importantes. Por ejemplo:

1. ¿Existe una TFGe mínima para iniciar el tratamiento con litio?
2. ¿Cuál es la TFGe más baja para continuar con el litio y qué factores clínicos influyen en esta decisión?
3. ¿Qué medidas de laboratorio distintas de la TFGe pueden utilizarse para seguir los cambios en la función renal debidos a enfermedades sistémicas asociadas a la ERC?
4. ¿El uso profiláctico de amilorida podría mitigar los riesgos renales del litio bloqueando su entrada en las células principales del conducto colector a través del CNaE?

Aunque existe una falta de consenso sobre estos temas, al construir una base de conocimiento sobre el perfil renal del litio y cómo mitigar los riesgos relacionados con una TFGe baja, las interacciones farmacológicas y la presencia de comorbilidades de la ERC, es posible abordar las tres primeras decisiones con las herramientas de monitorización necesarias para manejar situaciones más complicadas. La última cuestión sobre el uso profiláctico de amilorida es un tema de investigación importante. Aunque el uso profiláctico no está avalado por ningún estudio o directriz en la actualidad, la amilorida es un método basado en pruebas sólidas para tratar la poliuria, y debería emplearse lo antes posible cuando surja esta condición durante el tratamiento con litio [12].

El propósito de este manual es proporcionar un nivel de detalle sobre la prescripción de litio basado en la comprensión moderna de la dosificación, la cinética del y los datos de seguridad de este fármaco que cubren los efectos adversos renales y de otro tipo. Aunque el uso principal del litio es para los pacientes en espectro del TB, éste no es un volumen dedicado a cubrir la historia natural y los dilemas diagnósticos que los clínicos encuentran con los pacientes bipolares, ni un compendio de la amplia y extensa investigación preclínica y humana sobre el litio; tampoco pretende centrarse en la historia de su descubrimiento para el tratamiento de los trastornos del humor. Esos temas están elocuentemente cubiertos por otros volúmenes que los profesionales de la psiquiatría deberían incluir en su biblioteca [13-16], con los dos primeros capítulos del libro de 2016 titulado *The Essential Guide to Lithium Treatment* del profesor Michael Bauer (Technische Universität, Dresde, Alemania), investigador experimentado de los trastornos del humor y el profesor Michael Gitlin (Geffen School of Medicine, Universidad de California, Los Ángeles) que ofrece una descripción clara de la clasificación de los trastornos del humor, la historia natural del trastorno bipolar y las implicaciones para el tratamiento [17]. Las directrices de práctica clínica del Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda de 2020 para los trastornos del humor es un documento reflexivo y ricamente ilustrado que cubre el curso y los subtipos de trastornos del humor, y cómo utilizar esta información en la gestión del espectro de pacientes con trastornos del humor a

partir de la evidencia biológica y no biológica [18]. Mientras que la pregunta clínica apremiante a veces puede ser «¿Tiene este paciente un trastorno del espectro del TB?», la consideración más angustiosa para muchos prescriptores no es el dilema diagnóstico, sino: «¿Es seguro usar litio?». La lectura del Capítulo 2 antes de digerir los capítulos posteriores de este manual ayudará al lector a dominar la información más reciente sobre el litio, y es de esperar que refuerce la confianza de aquellos que quieren aportar a sus pacientes los beneficios de la terapia con litio, pero que hasta ahora no se sentían cómodos acerca de su conocimiento de las consideraciones renales para utilizar el litio en toda su amplitud.



Bibliografía

1. Fountoulakis, K. N., Tohen, M. and Zarate, C. A. (2022). Lithium treatment of bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*, 54, 100-115.
2. Nestsiarovich, A., Gaudiot, C. E. S., Baldessarini, R. J., et al. (2022). Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*, 54, 75-89.
3. Werneke, U., Ott, M., Renberg, E. S., et al. (2012). A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure. *Acta Psychiatr Scand*, 126, 186-197.
4. Clos, S., Rauchhaus, P., Severn, A., et al. (2015). Long-term effect of lithium maintenance therapy on estimated glomerular filtration rate in patients with affective disorders: A population-based cohort study. *Lancet Psychiatry*, 2, 1075-1083.
5. Kessing, L. V., Gerds, T. A., Feldt-Rasmussen, B., et al. (2015). Use of lithium and anticonvulsants and the rate of chronic kidney disease: A nation wide population-based study. *JAMA Psychiatry*, 72, 1182-1191.
6. Davis, J., Desmond, M. and Berk, M. (2018). Lithium and nephrotoxicity: A literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC Nephrol*, 19, 305.
7. Rej, S., Elie, D., Mucsi, I., et al. (2015). Chronic kidney disease in lithium-treated older adults: A review of epidemiology, mechanisms, and implications for the treatment of late-life mood disorders. *Drugs Aging*, 32, 31-42.
8. Ott, M., Stegmayr, B., Salander Renberg, E., et al. (2016). Lithium intoxication: incidence, clinical course and renal function—a population-based retrospective cohort study. *J Psychopharmacol*, 30, 1008-1019.
9. Kerner, B., Crisanti, A. S., DeShaw, J. L., et al. (2019). Preferences of information dissemination on treatment for bipolar disorder: Patient-centered focus group study. *JMIR Ment Health*, 6, e12848.
10. Davis, J., Desmond, M. and Berk, M. (2018). Lithium and nephrotoxicity: Unravelling the complex pathophysiological threads of the high test metal. *Nephrology (Carlton)*, 23, 897-903.
11. Grünfeld, J.-P. and Rossier, B. C. (2009). Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol*, 5, 270-276.
12. Schoot, T. S., Molmans, T. H. J., Grootens, K. P., et al. (2020). Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 31, 16-32.
13. Bauer, M., Grof, P. and Muller-Oerlinghausen, B., eds. (2006). *Lithium in Neuropsychiatry-The Comprehensive Guide*. Oxford: CRC Press.
14. Soares, J. C. and Young, A. H. (2016). *Bipolar Disorders: Basic Mechanisms and Therapeutic Implications* (3rd edn.). Cambridge: Cambridge University Press.
15. Malhi, G. S., Masson, M. and Bellivier, F., eds. (2017). *The Science and Practice of Lithium Therapy*. Basle, Switzerland: Springer International Publishing AG.
16. Parker, G. (2019). *Bipolar I Disorder: Modelling, Measuring and Managing* (3rd edn.). Cambridge: Cambridge University Press.
17. Bauer, M. and Gitlin, M. (2016). *The Essential Guide to Lithium Treatment*. Basle, Switzerland: Springer International Publishing AG.
18. Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D., et al. (2021). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 55, 7-117.

