

## El litio y los efectos sobre el riñón

■ El litio se usa en psiquiatría desde hace casi sesenta años como tratamiento de primera elección para el trastorno bipolar, o bien como un medicamento adicional en aquellos cuadros de depresión que no responden a la monoterapia con antidepresivos. A pesar de que su eficacia está suficientemente comprobada y de que está documentado que tiene un claro efecto de protección contra la conducta suicida, su prescripción ha declinado en los últimos años y ahora se prefieren otros tratamientos a pesar de que no cuentan con la misma evidencia de eficacia. La explicación del por qué se usa menos está fundamentada en parte por los efectos adversos que puede generar, así como en la necesidad de medir de manera periódica sus concentraciones en sangre. Entre los efectos secundarios o indeseables se encuentra el que produce sobre la función renal, si bien es difícil definir con claridad qué tan nefrotóxico es, ya que existen pocos estudios que hayan abordado este problema; la mayor parte de la bibliografía farmacológica del litio está dirigida a valorar comparativamente su eficacia contra otros medicamentos de indicación similar. Sin embargo, durante los últimos años han aparecido estudios que muestran que el uso del litio puede causar sobre el riñón alteraciones en la concentración urinaria, en la función glomerular, así como otro tipo de alteraciones. Los principales efectos adversos sobre el riñón se resumen en el cuadro 1.

En una baja proporción de pacientes que reciben litio de manera crónica, el filtrado glomerular declina gradualmente; algunos de ellos con el tiempo desarrollan una condi-

ción de insuficiencia renal y en una proporción aún menor se establece finalmente el estado de falla renal. Para poder dar una dimensión adecuada a este riesgo potencial del medicamento es necesario revisar sus características farmacocinéticas fundamentales.

El litio se absorbe completamente en el tubo gastrointestinal superior, se excreta en su totalidad por vía renal por medio de un filtrado glomerular libre. La mayor parte del litio filtrado se absorbe en el túbulo proximal y en el asa de Henle y una proporción menor de la sustancia ya filtrada se absorbe a nivel del túbulo colector distal a través del canal de sodio epitelial (CNaE). Es por ello que cuando existe una enfermedad renal crónica los niveles de litio aumentan debido a que se reduce la tasa de filtrado glomerular. También las concentraciones pueden aumentar por el deterioro de la función renal que se presenta con el envejecimiento: hasta la cuarta década de la vida la función glomerular se mantiene normal, pero a partir de entonces declina en promedio 8 ml/min / 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal y por década de vida. Las alteraciones de concentración urinaria es el más común de los efectos del litio sobre el riñón, ya que afecta a casi el 40% de todos los sujetos que lo reciben. Sintomáticamente se manifiesta por poliuria, nicturia y polidipsia. Si bien en la mayoría de los pacientes estas manifestaciones son leves, en algunos de ellos pueden causar molestias importantes y evolucionar hacia una condición de diabetes insípida. Estos síntomas suelen aparecer alrededor de las ocho semanas después de iniciado el tratamiento, y son potencialmente reversibles a lo largo de los siguientes años. Hay algunos estudios que sugieren que las formulaciones de liberación extendida, así como el utilizar la dosis total en una sola toma pueden reducir los efectos

**Cuadro 1**

Efectos adversos	Prevalencia	Inicio	Respuesta al suspenderlo	Significado clínico
Concentración urinaria afectada y diabetes insípida	Común/muy común	Primeros meses	Reversible al principio, puede ser irreversible con el tiempo	Bajo a moderado
Enfermedad renal crónica etapa 1-3	Común	A largo plazo	Reversible hasta cierto punto	Moderado
Enfermedad renal crónica etapa 5	Infrecuente	Después de 10-20 años	Irreversible	Grave
Hipercalcemia/hiperparatiroidismo	Común	Después de uso prolongado	Reversible en algunos casos	Bajo a moderado
Síndrome nefrótico	Muy infrecuente	Después de un año	Reversible	Grave
Insuficiencia renal aguda	Infrecuente	Por dosis tóxicas	Habitualmente reversible	Grave
Acidosis tubular distal	Infrecuente	Después de uso prolongado	Se desconoce	Bajo

sobre la concentración urinaria. Hay varias explicaciones para entender estos efectos del litio sobre las concentraciones urinarias: hay evidencia de que el fármaco interfiere con la actividad de la hormona antidiurética, y también se ha sugerido que modifica la actividad de los canales acuosos de los túbulos colectores, los cuales son responsables de la absorción de agua. También hay evidencia de que el litio aumenta la producción de la prostaglandina renal E2 lo cual puede incrementar la diuresis. Por ello, es necesario preguntar con frecuencia a los pacientes que reciben litio acerca de los cambios que puedan identificar en relación a la sed y la diuresis. Sin embargo, no hay que olvidar que la polidipsia es un efecto poco específico ya que puede ser causada por otros medicamentos como los antidepresivos o los antipsicóticos. Si un paciente manifiesta síntomas de deficiencia en la concentración urinaria, el primer paso es evaluar la intensidad y la frecuencia de los síntomas. Posteriormente se podrá decidir llevar a cabo evaluaciones de laboratorio como la medición del volumen urinario de 24 horas, o bien la determinación de la osmolaridad urinaria. Si los síntomas son persistentes y problemáticos existen diferentes opciones: se podrá cambiar el litio por otro fármaco alternativo; sin embargo, hay evidencia de que estos efectos secundarios sobre el riñón son dependientes de la dosis, de tal manera que pueden reducirse si se mantiene la dosificación en el nivel bajo del rango terapéutico. También puede funcionar el dar toda la dosis en una sola toma nocturna, o bien utilizar una presentación de liberación controlada. Si por alguna razón el litio está generando efectos muy benéficos que se perderían al sustituirlo, hay otras opciones para el tratamiento de estos síntomas. La más utilizada es la administración de diuréticos del tipo de las tiazidas, ya que éstos reducen el líquido extracelular y favorecen la absorción tubular proximal. Si se decide utilizarlas habrá que ajustar la dosis del litio para evitar una sobreconcentración. Recientemente se ha propuesto que la mejor opción como alternativa a las tiazidas es el uso del diurético amiloride ya que éste no aumenta los niveles de litio y además puede tener un mecanismo protector contra el riesgo de nefropatía, aunque ha mostrado ser inefectivo en los casos graves. Hay algunos estudios que indican que otra alternativa es el uso de la indometacina, que es un inhibidor de las prostaglandinas; si se utiliza habrá que hacer una vigilancia cuidadosa ya que existe riesgo de toxicidad del litio en las primeras etapas del tratamiento y de nefrotoxicidad a largo plazo.

El efecto del litio sobre la función glomerular ha sido un tema de discusión a lo largo de los años. Sin embargo, algunos datos epidemiológicos recientes que provienen de la información recabada en clínicas de nefrología y en las bases de datos de diferentes laboratorios indican que su uso se

asocia a un deterioro progresivo de la función glomerular que en ocasiones puede desembocar en etapas avanzadas de enfermedad renal. El problema es que la insuficiencia renal secundaria al litio es asintomática. Los hallazgos identificados en biopsias son la nefritis intersticial crónica, la esclerosis focal y la atrofia tubular. No obstante, esto no debe ser una preocupación importante para el clínico ya que varios estudios de seguimiento han mostrado que después de un promedio de uso de 15 años, menos del 1% de todos los pacientes bajo tratamiento con litio desarrollan esta condición. Desde luego que existen algunos factores que pueden incrementar el riesgo y el clínico deberá estar alerta a éstos para reducirlos en la medida de lo posible. Estos factores de riesgo se muestran en el cuadro 2.

No es infrecuente encontrar en algunos pacientes tratados crónicamente con litio una declinación gradual de la tasa calculada de filtrado glomerular o bien de la creatinina sérica. La decisión entre continuarlo o discontinuarlo no es una tarea fácil para el clínico. El análisis del beneficio se fundamenta en la evolución que el paciente haya tenido y en la buena o intermedia respuesta lograda a lo largo de los años. El análisis del riesgo es más complicado ya que no hay ningún parámetro objetivo que permita medirlo en términos de riesgo cardiovascular o renal. Por ejemplo, en la enfermedad bipolar está demostrado que la suspensión del litio en pacientes con una buena respuesta genera un incremento de las recaídas y empeora el pronóstico, además de que las recaídas suelen ser más graves y más refractarias al tratamiento que los episodios previos. Por otra parte, la respuesta a los tratamientos alternos (anticonvulsivos o antipsicóticos) no es posible de predecir, además de que éstos tienen sus propios riesgos y efectos colaterales. Desde luego que los casos complicados requieren de la evaluación y opinión del nefrólogo y en aquellas condiciones de daño

## Cuadro 2

### Posibles factores de riesgo para desarrollar cambios renales inducidos por el litio

Relativos al litio: dosis acumuladas, duración del tratamiento, dosis múltiples, niveles séricos elevados y episodios de intoxicación por litio.

Uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos: antiinflamatorios no esteroideos, angiotensina, inhibidores de enzimas convertidoras, etc.

Enfermedades físicas preexistentes o asociadas: diabetes, hipertensión arterial, obesidad, enfermedad cardiovascular, hiperparatiroidismo.

renal grave no habrá otra opción más que la suspensión del fármaco, decisión que se deberá tomar en conjunto con el resto del equipo médico que está valorando el caso.

Otro efecto que no había sido suficientemente considerado hasta hace pocos años es el de la hipercalcemia e hiperparatiroidismo secundarios al uso del litio. Algunos estudios recientes muestran que, comparados con los controles, los niveles de calcio y de la hormona paratiroidea en suero están un 10% arriba de lo normal en pacientes consumidores de litio. Se considera que el litio afecta a la paratiroides al modificar la actividad de los receptores sensibles al calcio. Estos receptores, cuando se activan por efecto de niveles elevados del calcio, inhiben la liberación de la hormona paratiroidea y además el litio inhibe la secreción renal del calcio. Todos estos efectos pueden contribuir al desarrollo de un estado de hipercalcemia y de hiperparatiroidismo, que deberá tratarse quirúrgicamente extirpando la glándula. Finalmente, el litio también puede provocar un síndrome nefrótico, si bien el fenómeno fisiopatológico subyacente se desconoce. Se presenta en una proporción mínima de casos y aunque se asocia al uso a largo plazo, hay reportes de que se puede presentar inclusive después de un año de tratamiento. Los pacientes con este síndrome presentan edema, proteinuria, hipoalbuminemia y, en ocasiones, hi-

perlipidemia. Se puede complicar por tromboembolismo venoso y por infecciones. Algunos pacientes mejoran y re-vierten los efectos al suspender el litio pero existe riesgo de recurrencia si se les vuelve a administrar. Ante la sospecha de síndrome nefrótico el litio deberá suspenderse y el paciente deberá ser valorado por el nefrólogo.

El litio deberá ser una alternativa terapéutica en la psicofarmacología. Su utilidad ha quedado demostrada en muchas condiciones clínicas y muchos pacientes a lo largo de los años se han beneficiado con su prescripción. A pesar de que el conocimiento acerca de sus efectos colaterales sobre el riñón aún no es suficiente, la información que se tiene hasta el momento actual indica que el clínico tiene la obligación de revisar periódicamente la función renal en los pacientes que lo estén recibiendo. Las valoraciones y el manejo de los efectos reversibles que se puedan presentar deberán reducir los riesgos al mínimo y así evitar el dejar de recibir el beneficio para muchos pacientes.

## Bibliografía

- GUPTA S, KRIPALANI M, KJASTGIR U y cols.: Management of the renal adverse effects of lithium. *Adv Psychiatr Treat*, 19:457-466, 2013.
- MCKNIGHT RF, ADIDA M, BUDGE K y cols.: Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379:712-728, 2012.