

ACTUALIZACION POR TEMAS

Sección a cargo del
Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez*

El Carbonato de Litio y el Riñón

Pocos temas en psiquiatría clínica han sido tan controvertidos en los últimos años como el de los efectos renales del carbonato de litio. Según el Centro de Información sobre el Litio de la Universidad de Wisconsin, se han publicado más de 400 artículos al respecto. De todos, los más alarmantes son aquéllos que han sugerido la posibilidad de que el carbonato de litio pueda ser causa de daño estructural renal en algunos enfermos.

Antes de entrar a discutir los datos que le han planteado al clínico este importante problema, valdría la pena revisar, aunque sea brevemente, algunos conceptos fisiológicos y farmacológicos que permitan poner el tema en perspectiva y analizarlo críticamente.

Los riñones constituyen la ruta fundamental de excreción del carbonato de litio. Esta droga, que no es metabolizada ni se une a proteínas, atraviesa libremente la membrana glomerular. Sin embargo, sólo se excreta aproximadamente un 20% del filtrado total. El resto es reabsorbido junto con el sodio fundamentalmente a nivel del túbulo proximal (1). La relación entre sodio y litio es importante pues existe una relación inversa entre la cantidad de sodio disponible y la reabsorción tubular del litio; en condiciones hiposódicas, aumenta la retención del litio (2). Las relaciones entre el litio y otros electrolitos, tales como el potasio o el cloro, no parecen tener tanto significado clínico.

Por lo anterior, expuesto en términos un tanto simplistas, es necesario que el clínico sea particularmente cuidadoso con los enfermos que requieran tratamiento con litio y que estén bajo el régimen de una dieta hiposódica o recibiendo diuréticos. Sin embargo, ninguna de estas condiciones representa una contraindicación al tratamiento con litio. Más aún, no todos los diuréticos tienen los mismos mecanismos de acción. Las tiazidas, por ejemplo, bloquean la reabsorción de sodio fundamentalmente en el túbulo distal y como consecuencia se produce una reabsorción compensatoria en el túbulo proximal, lo cual ocasiona una disminución en la depuración del litio (3). La furosemida y el ácido etacrínico, que actúan fundamentalmente a nivel del asa de Henle, parecen influir menos en los mecanismos de reabsorción del litio y, en términos generales, los datos actuales sugieren que con el uso concomitante de éstos, las posibilidades de una retención excesiva de litio son menores (4).

Los estudios realizados con inhibidores de la anhidrasa carbónica u otros diuréticos, como la espirinolactona y el triamtereno, son en su mayoría preliminares y más bien limitados a voluntarios sanos, de manera que sería prematuro tratar de establecer conclusiones. Es importante señalar, sin embargo, que los diuréticos de tipo osmótico, tales como el manitol y la urea, que tienen múltiples sitios de acción en el riñón, aumentan la depuración del litio y

han sido utilizados satisfactoriamente en enfermos con intoxicación por litio (1). Desde el punto de vista práctico, lo que el clínico necesita tener presente es que si el enfermo recibe diuréticos, sobre todo del grupo de las tiazidas, la dosis necesaria de litio para mantener niveles terapéuticos va a ser menor que en condiciones normales y, por supuesto, si la ingestión de diuréticos se interrumpe, habrá que aumentar la dosis del litio.

Uno de los efectos indeseables más comunes del tratamiento con litio, es un síndrome del tipo de la diabetes insípida resistente a la vasopresina (hormona antidiurética) (5). Este síndrome, caracterizado por poliuria, polidipsia y alteraciones en la capacidad de la concentración urinaria, es reversible —al menos en la inmensa mayoría de los casos reportados— tras la interrupción de la ingestión de litio y paradójicamente, responde al tratamiento con diuréticos del grupo de las tiazidas en los casos en los que no convenga interrumpir el litio (6). El grado de resistencia a la administración de vasopresina y de concentración urinaria en condiciones de privación de agua, varía considerablemente entre los enfermos que desarrollan este síndrome.

En condiciones normales, la vasopresina, al unirse a un receptor de membrana en el riñón, estimula la actividad de la adenilciclase la cual convierte el adenosintrifosfato (ATP) en adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). Este mecanismo tiene como consecuencia un aumento en la permeabilidad de la membrana y una mayor retención de agua. El efecto inhibidor del litio sobre la adenilciclase y la disminución en la formación de AMP cíclico, parece ser el responsable del bloqueo de la acción de la hormona antidiurética (7). El efecto terapéutico de las tiazidas en estas condiciones no está claramente entendido, pero parece estar relacionado con el mecanismo compensatorio de reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo proximal (6). En el tratamiento de este síndrome se tienen que tener presentes las mismas consideraciones sobre la interacción tiazidas-litio, pues persiste el riesgo de inducir un estado tóxico si las dosis de litio no se disminuyen.

Por otro lado, se ha sugerido que el efecto inhibidor del litio sobre la acción de la vasopresina, podría ser de gran utilidad en el tratamiento del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (8). Este síndrome, caracterizado por una secreción excesiva de vasopresina, causa hiponatremia como resultado de un balance positivo de agua y se encuentra asociado a varios tipos de tumores, a enfermedades del sistema nervioso central y al uso de varias drogas, incluyendo los inhibidores de la monoaminooxidasa. Sin embargo, el valor del litio en estos casos no ha quedado plenamente establecido y más aún, la hiponatremia en sí misma podría considerarse como una contraindicación, por lo menos relativa.

En términos generales, se podría concluir que el uso simultáneo de carbonato de litio y tiazidas está justifica-

*Instituto Nacional de la Nutrición, México, D.F.

do cuando, por problemas de tipo cardiovascular (hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca congestiva, por ejemplo), sea necesario que el enfermo prosiga bajo tratamiento con estos últimos y la indicación del litio sea también muy clara (enfermedad bipolar depresiva); o bien, cuando el tratamiento con litio haya ocasionado un síndrome del tipo de la diabetes insípida nefrogénica. En ambos casos, es necesario tener presentes las consideraciones señaladas así como la necesidad de evaluar periódicamente las necesidades de potasio de los enfermos.

El asunto de mayor controversia en relación a los efectos renales del litio, se refiere a la posibilidad de que éste pueda ocasionar daño estructural. En un estudio realizado en Dinamarca y publicado hace poco más de dos años (9), se encontró que de un grupo de 14 enfermos con diabetes insípida nefrogénica secundaria al litio, 13 de ellos presentaban cambios morfológicos renales similares a los que se observan en enfermos con glomerulonefritis. Aunque la asociación entre el uso crónico del litio y la fibrosis intersticial renal de ninguna manera establece que exista una relación de causa-efecto, el estudio mencionado, seguido por otro realizado en Australia (10) en el que se encontraron lesiones a nivel del túbulo distal y los conductos colectores en algunos enfermos en tratamiento con litio, motivaron que tanto la Asociación Mundial de Psiquiatría (AMP) como la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), organizaran independientemente reuniones de expertos para analizar las dimensiones del problema. En la reunión de la AMP se esgrimieron, como era de esperarse, una serie de argumentos tales como falta de controles adecuados, uso concomitante de otros psicotrópicos, antecedentes de toxicidad, etc., que inclinaron el consenso en favor del carbonato de litio como un medicamento útil y seguro. El mismo grupo de australianos ya mencionado, señaló que los cambios observados en las biopsias de sus enfermos no eran específicos ni únicos en el grupo de enfermos tratados con litio sino que por el contrario, éstos también se habían encontrado en algunos enfermos con desórdenes afectivos que nunca habían recibido litio. En otro trabajo se presentó evidencia de que en una serie de 810 enfermos tratados con litio por más de 10 años, la mortalidad del grupo correspondió a las expectativas de acuerdo a sus características demográficas (11).

Otros aspectos que se discutieron en esta reunión fueron quizás más interesantes. Por un lado, se hizo hincapié en el hecho —un tanto olvidado por cierto— de que desde hace casi 10 años se había encontrado que algunos enfermos deprimidos que nunca habían sido tratados con litio, mostraban ciertas deficiencias en su capacidad de concentración urinaria, y otros datos que sugerían un desequilibrio electrolítico (12), posiblemente de origen renal, de manera que es concebible que algunos de estos enfermos tengan una predisposición (relacionada al desorden afectivo como tal) que los haga particularmente sensibles a nivel tisular renal, al tratamiento con litio. Por otro lado, el grupo británico presentó datos que sugieren que la concentración urinaria de la hormona antidiurética en enfermos tratados con litio, es aproximadamente cinco veces

mayor que la encontrada en sujetos normales. En vista de que esta hormona tiene acciones importantes a nivel vascular cerebral y que los antidepresivos tricíclicos también tienen importantes efectos hidrodinámicos a nivel cerebral (13), no se puede excluir la posibilidad de que por lo menos algunos de los efectos terapéuticos del litio estén relacionados con estos mecanismos; por otro lado, la posibilidad de que la hormona antidiurética juegue algún papel en la patogénesis de ciertos desórdenes afectivos, es una hipótesis que ha sido recientemente sugerida (14) y no hay datos, al menos por el momento, que permitan desecharla.

En la reunión de la APA (15), Rafaelsen reportó en detalle los resultados de las investigaciones de su grupo en Copenhague, que ha encontrado en un pequeño número de enfermos tratados con litio por más de cinco años, cambios sugerentes de fibrosis focal intersticial con atrofia tubular, con infiltrado mononuclear y un aumento en el número de glomérulos escleróticos. Aunque algunos de estos enfermos han mejorado al suspenderse el litio, por lo menos uno de ellos desarrolló uremia. Su conclusión fue que el carbonato de litio puede afectar, al menos potencialmente, no sólo la función tubular, sino la función glomerular. Debe aclararse, sin embargo, que las alteraciones a nivel tubular, que explicarían la aparición de poli-dipsia y poliuria, no deben considerarse como algo que habrá de conducir necesariamente a la aparición de daño glomerular. El mismo Rafaelsen piensa que no es posible excluir totalmente la posibilidad de que otros agentes etiológicos puedan haber contribuido a los cambios morfológicos reportados.

Mientras la discusión continúa y la controversia persiste, el clínico puede tomar ciertas precauciones que disminuyan los riesgos, en los enfermos, de desarrollar problemas renales serios (16). En primer lugar, las indicaciones del litio son muy claras y su uso, en casos cuyo beneficio no haya quedado plenamente establecido, debe considerarse como experimental, y esto debe saberlo el enfermo. La concentración sérica debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo que sea posible y el enfermo debe ser instruido cuidadosamente con el fin de evitar la precipitación de efectos tóxicos. Antes de iniciar el tratamiento, los enfermos deben someterse a una serie de exámenes que garanticen que su función renal es adecuada, tales como determinaciones de urea, creatinina y electrolitos en suero, análisis de orina, incluyendo volumen, osmolaridad, glucosa y proteínas; una depuración de creatinina además de una historia clínica con énfasis en la función renal (hematuria, cálculos, abuso de analgésicos, etc.), así como antecedentes de diabetes o hipertensión. Posteriormente, y con un intervalo aproximado de 6 meses, el análisis de orina y las determinaciones de urea y creatinina deben repetirse mientras el enfermo continúe en tratamiento con litio. La detección precoz de cualquiera de las alteraciones que se han mencionado, es la única garantía que tiene el enfermo de un tratamiento seguro con carbonato de litio.

BIBLIOGRAFIA

1. THOMSEN K, SCHOU M: Renal lithium excretion in man. *Am. J. Physiol.* 215:823-827, 1968.
2. PLATMAN SR, FIEVE RR: Lithium retention and excretion, the effect of sodium and fluid intake. *Arch. Gen. Psychiatry* 20:285-289, 1969.
3. PETERSEN V, HVIAT S Y COLS.: Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance. *Br. Med. J.* 3:143-145, 1974.
4. JEFFERSON JW, GREIST JH: Lithium and the kidney. *En: Psychopharmacology Update, New and Neglected*

- Areas. DAVIS JM, GREENBALT D. (eds.) Nueva York, Grune and Stratton, 1979, 81-104.
5. LEE RV, JAMPOL LM Y COLS.: Nephrogenic diabetes insipidus and lithium intoxication - complications of lithium carbonate therapy. *N. Eng. J. Med.* 284:93-94, 1971.
 6. MacNEIL S, JENNINGS G Y COLS.: Lithium and the antidiuretic hormone. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 3:305-313, 1976.
 7. SINGER F, FORREST JN: Drug-induced states of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int.* 10:82-95, 1976.
 8. WHITE MG, FETNER CD: Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N. Eng. J. Med.* 292:390-392, 1975.
 9. HESTBACH J, HANSEN H Y COLS.: Chronic renal lesions following long term treatment with lithium. *Kidney Int.* 12:205-213, 1977.
 10. BURROWS G, DAVIES B Y COLS: Unique tubular lesions after lithium. *Lancet* 1:1310, 1978.
 11. Editorial. Lithium and the kidney: grounds for cautious optimism. *Lancet* 2:1056-1057, 1979.
 12. COPPEN A: The chemical pathology of the affective disorders. En: *Scientific Basis of Medicine, Annual Review.* Londres, Athlone Press 189-210, 1970.
 13. PRESKORN SH, HARTMAN BK: The effect of tricyclic antidepressants on cerebral fluid dynamics. *Biol. Psychiat.* 14:235-250, 1979.
 14. GOLD PW, GOODWIN FK Y COLS.: Vasopressin in affective illness. *Lancet* 1:1233-1236, 1978.
 15. AYD FJ: Lithium and the kidney. Spring, 1979, *Int. Drug Thera. Newsletter* 14:7, 1979.
 16. COLE JM, ALTESMAN RI Y COLS.: Lithium and the kidney. *McLean Hosp. J.* 3:158-173, 1979.