



*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Enfermedad renal crónica y falla renal por tratamiento con litio

Georgina P. Ossani

*Médico especialista en Patología; Doctora en Medicina. Laboratorio de Medicina Experimental, Hospital Alemán.
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Centro de Patología Experimental y
Aplicada, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina
E-mail: georginaossani@gmail.com*

Diego J. Martino

*Médico especialista en Psiquiatría; Doctor en Medicina. Programa de Investigación en Trastornos Bipolares,
Instituto de Neurociencias, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina*

Jorge E. Toblli

*Médico especialista en Nefrología; Doctor en Medicina. Laboratorio de Medicina Experimental, Hospital Alemán.
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina*

Resumen

El litio fue aprobado para la terapéutica del trastorno bipolar en la década de 1970 y aún hoy se considera como una droga de primera línea para el tratamiento de esta patología. Teniendo en cuenta que el trastorno bipolar comienza frecuentemente entre los 15-35 años y requiere tratamiento a largo plazo, el monitoreo de los efectos adversos de los fármacos empleados es de fundamental importancia. En los últimos años se ha renovado el interés sobre el riesgo de enfermedad renal crónica y falla renal inducidas por litio, con hallazgos que sugieren que ambas complicaciones serían más frecuentes de que lo que se consideraba. Estos datos han llevado a cuestionar las medidas tradicionales de monitoreo de la función renal como los niveles de urea y creatinina plasmática, que muestran incrementos significativos sólo luego de que la tasa de filtración glomerular se redujo a la mitad. Datos preliminares han sugerido que ciertos biomarcadores de injuria renal, como la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria, podrían ser indicadores más sensibles del daño renal. El empleo de nuevos biomarcadores que permitan una detección precoz del daño renal podría ser de gran utilidad para seguimiento de pacientes tratados con litio.

Palabras clave: Litio - Enfermedad renal crónica - Falla renal - Biomarcadores - NGAL.

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND RENAL FAILURE DUE TO LITHIUM TREATMENT

Abstract

Lithium has been approved for the treatment of bipolar disorder since the 1970s and even today it is considered a first-line drug for the treatment of this disease. As bipolar disorder often begins between 15-35 years of age and requires long-term treatment, the assessment of the adverse effects of the drugs used is critical. Recently, there has been renewed interest on the risk of chronic kidney disease and kidney failure induced by lithium, with findings suggesting that both complications could be more frequent than previously considered. These data have led to question traditional measures of monitoring renal function such as levels of urea and creatinine, which show significant increases only after an important reduction of the glomerular filtration rate. Preliminary data have suggested that certain biomarkers of kidney injury, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin, may be more sensitive indicators of renal damage. The use of new biomarkers that allow early detection of kidney damage could be useful for the monitoring of patients treated with lithium.

Keywords: Lithium - Chronic kidney disease - Renal failure - Biomarkers - NGAL.

Introducción

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad crónica y recurrente, de alta prevalencia (2-5%), que fue identificada por la OMS como la sexta causa de discapacidad en el mundo (1). El litio fue aprobado en la década del '70 y aún hoy se considera como la droga patrón en el tratamiento del TBP. De hecho, a diferencia de la mayoría de los fármacos utilizados en el TBP, el litio es considerado en diferentes guías como una droga de primera línea para el tratamiento de las diferentes fases de este desorden (hipo/manía, depresión, y tratamiento de mantenimiento) (2, 3). El litio no se metaboliza. Es eliminado casi completamente por riñón (90-95%), donde es filtrado a nivel glomerular y reabsorbido en el túbulo contorneado proximal (70-80%) compitiendo con el sodio y, en menor medida, en el asa de Henle. Teniendo en cuenta que el TBP comienza habitualmente entre la adolescencia y adultez joven, y que suele requerir tratamiento a largo plazo, es de crucial relevancia el estudio de la tolerabilidad y monitoreo de los fármacos empleados (4). El litio puede ocasionar diferentes efectos adversos (5). A nivel renal, clásicamente se asoció el tratamiento con litio con el desarrollo de diabetes insípida nefrogénica. De hecho, entre un 20-40% de los pacientes tratados con litio presentan poliuria, polidipsia, y reducción de la capacidad de concentración urinaria (6, 7). Más allá de esto, en los últimos años se ha renovado el interés sobre el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) y falla renal inducidas por litio. El objetivo de esta revisión narrativa es hacer un relevamiento de la bibliografía existente con

respecto al riesgo de desarrollar ambas complicaciones durante el tratamiento con litio.

Enfermedad renal crónica y falla renal. Definiciones

La tasa de filtrado glomerular (producto del número de nefrones y del filtrado en cada nefrón) se considera una medida general de función renal. El valor medio en adultos jóvenes es 120-130 ml/min/1,73m² (aprox 8%< en mujeres a cualquier edad), aunque tiende a reducirse a partir de los 20-30 años de edad aproximadamente 1ml/min/1,73m² por año (8).

Según la Guía de Práctica Clínica de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (8), se define a la ERC como: a) Daño renal por un período mayor a 3 meses, definido por alteraciones estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG), que se manifiesta por anomalías patológicas o por marcadores de daño renal como alteraciones en la composición de la sangre u orina; ó b) TFG < 60 ml/min/1.73 m² por un período mayor a 3 meses con o sin evidencia de daño renal. Asimismo se clasifica la severidad de la ERC en 5 estadios (8) (Tabla 1).

La falla renal se define como una TFG<15 ml/min o una necesidad de iniciar tratamiento de reemplazo renal (diálisis o trasplante) para tratar las complicaciones de la disminución de la TFG (en Estados Unidos también se utiliza el término End Stage Renal Disease – ESRD- como un término administrativo que refiere esta situación) (8).

Tabla 1. Estadios de enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1.73m ²)
1	Daño renal con TFG normal o aumentado	≥90
2	Daño renal con leve disminución de TFG	60-89
3	Moderada disminución de TFG	30-59
4	Severa disminución de TFG	15-29
5	Falla renal	<15 o diálisis

Nefropatía inducida por litio

Cabe destacar que ya en 1977 una serie de biopsias demostraron que el tratamiento a largo plazo con litio puede asociarse a una nefropatía crónica tubulointerstitial caracterizada por atrofia tubular y fibrosis interstitial; quistes (dilataciones tubulares) y sectores de glomeruloesclerosis global y glomeruloesclerosis segmentaria y focal (9). Alineado con estos datos, el daño renal secundario a la exposición a litio fue posteriormente documentado por otros estudios tanto en animales de laboratorio (10, 11, 12) como en seres humanos (13, 14). A pesar de estos hallazgos, el riesgo a largo plazo de ERC entre pacientes tratados con litio, así como la relación entre litio y falla renal son motivo de controversia. Un reciente meta-análisis sobre los efectos adversos del litio encontró una disminución de la TFG de 0-5 ml/min por año de observación, y concluyó que "hay poca evidencia de una reducción clínicamente significativa de la función renal en la mayoría de los pacientes, y que el riesgo de falla renal es bajo" (5). Sin embargo, el rango de disminución de TFG observado en este meta-análisis es amplio, y si bien en un extremo podría ser inocuo, en el otro podría conducir a la falla renal a la totalidad de los pacientes tratados durante 20 años. Asimismo, se ha cuestionado la validez del meta-análisis para arribar a dichas conclusiones teniendo en cuenta que tanto la reducción de la TFG como la falla renal podrían aparecer sólo con períodos de 15 o 20 años de tratamiento, mientras que en el meta-análisis se incluyen pacientes tratados por períodos más cortos (15). De hecho, una serie de estudios observacionales en muestras clínicas han reportado que entre 21-34% de pacientes en tratamiento a largo plazo con litio (1-20 años) presentan una TFG < 60 ml/min/1.73m² o, equivalentemente, una ERC estadio 3-5 (16, 17). Más aún, en un estudio basado en muestras de laboratorio se observó un porcentaje aún mayor de TFG < 60 ml/min/1.73m² (global de 40.9%) y que este se incrementaba con la edad hasta valores de 85% entre los mayores de 70 años (18). En un estudio reciente se estimó que, además de la disminución de la función renal asociada a la edad, se produce una disminución de 0.64 ml/min por cada año de tratamiento con litio (19). Finalmente, un análisis retrospectivo reciente de datos de laboratorio de una unidad hospitalaria de la Universidad de Oxford, mostró que el tratamiento con litio duplicaba el riesgo de desarrollar al menos ERC estadio 3 de una manera dosis dependiente (20).

Una controversia similar existe respecto del riesgo de falla renal en pacientes tratados con litio. Hasta el año 2000 sólo se habían reportado en la literatura 3 casos de ESRD inducidos por litio (9, 21, 22), llevando a la creencia entre los psiquiatras de que la uremia relacionada con litio no existía. Sin embargo, durante los últimos años diferentes estudios han reportado series de casos que pusieron en evidencia que esta situación podría ser menos excepcional de lo que habitualmente se consideraba (13,14). Un estudio epidemiológico en población general utilizando el Registro Sueco para el Tratamiento de la Uremia encontró que la prevalencia de ESRD inducida

por litio entre el total de los pacientes que habían recibido el fármaco fue de 0.53% (23). En un estudio con muestra clínica, la prevalencia de ESRD asociada al tratamiento crónico con litio (media de 15.6 años) ascendió a 1.6% (17). El riesgo de falla renal también podría incrementarse con la edad. Un estudio de cohorte retrospectivo reportó que de cada 44 adultos mayores de 50 años expuestos al litio durante al menos 30 días, 1 desarrolla fallo renal (definido en el estudio como ERC4-5) (24).

En conjunto, los datos sugieren que tanto el riesgo de ERC como el de falla renal podrían ser mayores de lo que se consideraba previamente. Como se mencionara más arriba, el riesgo de ambas condiciones parece aumentar con la edad del paciente (18, 24). Asimismo, el riesgo tiende a incrementarse proporcionalmente con la duración del tratamiento con litio (14, 16, 19). Por el contrario, no está estudiado en qué medida el deterioro de la función renal asociado al litio es reversible con la discontinuación del fármaco. Algunos estudios muestran que sobrepasado determinado umbral (por ej. TFG < 40 ml/min/1.73m² o creatinina plasmática > 2.5 mg/dl), la función renal continuaría deteriorándose independientemente de la interrupción del tratamiento (6, 7, 13, 14.). Por otra parte, algunos datos preliminares sugieren que el tratamiento con una única dosis diaria sería menos riesgoso que en dosis repartidas, tal vez por la mayor posibilidad de regeneración tubular renal en el primer caso (6, 7). En base a esto, podría hipotetizarse, que el riesgo podría ser menor en pacientes que realizaron tratamientos intermitentes a lo largo de su vida que en aquellos que realizaron tratamientos continuos, aunque esto no ha sido formalmente evaluado. Otros factores de riesgo para la progresión de la injuria renal incluyen el uso concomitante de drogas nefrotóxicas, los episodios de intoxicación por litio, y comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperuricemia e hiperparatiroidismo (7). Finalmente, está lejos de dilucidarse cuál es el mecanismo fisiopatológico que subyace estas complicaciones, habiéndose propuesto diversos procesos como el daño citotóxico en el conducto colector mediado por el canal epitelial de sodio (ENaC), la inhibición de la enzima glucógeno sintasa kinasa tipo 3β (GSK-3β), o el incremento de las especies reactivas del oxígeno (6, 7, 25).

Monitoreo de la función renal durante el tratamiento con litio. El rol de biomarcadores

Típicamente la nefropatía inducida por litio es asintomática. La presión arterial es normal, el sedimento urinario es normal y la proteinuria es ausente o mínima (6). Si bien suele existir una alteración en la capacidad de la concentración urinaria, la diabetes insípida nefrogénica severa no es consistentemente encontrada. En este contexto toman mayor relevancia los análisis de laboratorio para el diagnóstico de ERC asociada al uso de litio. Una guía de consenso de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD) estableció que la función renal de pacientes medicados con litio debe ser monitoreada cada 6 meses con dosajes de urea y creatinina plasmática a

lo largo de todo el tratamiento (4). La principal fuente de creatinina plasmática es la degradación de la creatina muscular, siendo la masa muscular total el principal determinante de creatinina plasmática. Por este motivo, los niveles de creatinina suelen ser mayores en hombres que en mujeres, en jóvenes que en viejos, y en sanos que en enfermos. La ingestión de carne cocida (10-30% menos de creatinina en vegetarianos), los suplementos dietarios de creatina, el ejercicio intenso, y la deshidratación son otras fuentes de aumento de creatinina. Los pacientes deben intentar minimizar estos “contaminantes extrarrenales” cuando van a realizar dosajes de creatinina (26).

Desafortunadamente, a pesar de las recomendaciones de la ISBD, existen reportes de que hasta más del 40% de los pacientes tratados con litio nunca reciben ningún control de la función renal (18). Por otra parte, se ha cuestionado que el empleo de marcadores plasmáticos como urea y creatinina sean medidas adecuadas para el seguimiento de los pacientes tratados con litio, ya que podrían mostrar incrementos significativos sólo luego de que la TFG se redujo en un 50% (26, 27). De esta forma, se ha sugerido que el control de la función renal en pacientes tratados con litio sería más sensible utilizando el clearance de creatinina en pacientes internados y la estimación de la TFG en ambulatorios (26, 27). La TFG puede estimarse fácilmente a partir del nivel de creatinina plasmática, edad, raza, y género del paciente a través de ecuaciones como la desarrollada en el estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*):

$$\text{TFG estimada} = 186 \times \text{Creatinina plasmática}^{-1.154} \times \text{Edad}^{0.203} \times 1.21 \text{ si es afroamericano} \times 0.742 \text{ si es mujer}$$

Existen diferentes páginas en internet que permiten el cálculo automático de la TFG incluyendo las variables antes mencionadas. Estos controles deberían realizarse 2 veces al año durante el tratamiento con litio y podrían complementarse con un clearance de creatinina en orina de 24 hs en pacientes con otros factores de riesgo (diabetes, hipertensión, etc.) o en extremos de dieta (suplementos de creatinina, vegetarianos) o de masa muscular (desnutridos, amputaciones, fisicoculturistas) (26). Ante casos de TFG menores a 60 ml/min/1.73m² se sugiere realizar una interconsulta con el nefrólogo (27). El nefrólogo tomará medidas generales como optimizar el control de la presión arterial, monitorear la existencia de proteinuria, realizar control estricto de la carga de sal y persuadir al paciente para que no reciba drogas nefrotóxicas como antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos. De ser necesario, consensuará con el psiquiatra, si la clínica del paciente lo permite, una reducción en la cantidad de litio administrada diariamente.

A pesar de las ventajas comparativas respecto del dosaje plasmático de creatinina en el monitoreo de la función renal, se considera que la TFG podría reflejar cambios funcionales tardíos y no alteraciones estructurales tempranas, por lo que sería relativamente defectuosa para identificar estadios tempranos de nefropatías. Los cambios funcionales son inherentemente demorados por el

concepto de “reserva renal”: independientemente de la patología subyacente y de la destrucción de nefrones, el riñón tiene la habilidad de mantener la TFG a través de hiperfiltración e hipertrofia compensatoria de los restantes nefrones sanos. Por tal motivo, se encuentran actualmente en estudio una serie de biomarcadores de injuria renal, cuyos incrementos podrían preceder los cambios en la TFG (28). Uno de los biomarcadores más difundidos es la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), una proteína cuyo ARNm se expresa en una variedad de tejidos. En el contexto de la injuria renal, el rol de la temprana y rápida inducción de NGAL es preservar la función y atenuar la apoptosis (28, 29). Estudios transversales revelaron un incremento de NGAL en el desarrollo y progresión de la ERC, y sus niveles se correlacionaron con la TFG (28). Hasta la fecha, existe sólo un estudio en humanos en el que los niveles de 2-microglobulina urinaria (un biomarcador de función tubular) correlacionó con los niveles de creatinina y TFG en pacientes medicados con litio (30). Por el contrario no se han realizado otros estudios en humanos o animales explorando la utilidad de biomarcadores en modelos de nefropatía inducida por litio, lo cual podría ser el foco de futuros estudios.

Conclusiones

A más de 50 años de su descubrimiento, el litio continúa siendo la droga patrón en el tratamiento del trastorno bipolar, mostrando ventajas comparativas desde el punto de vista terapéutico respecto de la mayoría de los otros fármacos utilizados para este desorden. Clásicamente se asoció el uso de litio con el riesgo de diabetes insípida nefrogénica mientras que se consideraba excepcional que pudiera producir ERC. Durante los últimos años se ha acumulado evidencia de que este riesgo se ha subestimado, y que un porcentaje de entre 20-40% de pacientes tratados con litio a largo plazo podrían desarrollar al menos una ERC estadio 3. Aunque este estadio no necesariamente significa un deterioro significativo de la función renal, un subconjunto de estos pacientes podría evolucionar a falla renal con el tratamiento crónico.

Por supuesto que estos riesgos potenciales deben ponderarse en el contexto de los efectos terapéuticos del litio así como en el de los potenciales efectos adversos de los otros fármacos empleados en el tratamiento del TBP. Por sólo citar un ejemplo, a lo largo de 20 años de seguimiento en una clínica de litio, la falla renal fue registrada como la principal causa en 2 de 201 muertes certificadas comparadas contra 43 por suicidio (42 de los cuales se habían cometido después de abandonar la profilaxis con litio) (31).

Por lo tanto, el riesgo de ERC y falla renal no deberían desalentar el empleo del litio como estabilizador del ánimo, sino más bien promover su uso criterioso y racional. Este implicaría la evaluación periódica de la TFG así como la interconsulta con nefrología en los casos pertinentes. El advenimiento del empleo de biomarcadores se avizora como una posibilidad de detección temprana de daño estructural renal que podría ser útil en el seguimiento de pacientes tratados con litio. ■

Referencias bibliográficas

- Murray CJL, López AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press. 1996.
- Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009, 23(4): 346-388.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013, 15(1): 1-44.
- Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. International Society for Bipolar Disorders. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009, 11(6): 559-595.
- McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012, 379(9817): 721-728.
- Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009, 5(5): 270-276.
- Oliveira JL, Silva Júnior GB, Abreu KL, Rocha N de A, Franco LF, Araújo SM, et al. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2010, 56(5): 600-606.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and ERC: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012, 60(5): 850-886.
- Hestbech J, Aurell M. Lithium-induced uraemia. *Lancet* 1979, 1: 212-213.
- Loghini F, Olinic A, Popa DS, Socaciu C, Leucuta SE. Effects of long-term administration of lithium and hydrochlorothiazide in rats. *Met Based Drugs* 1999, 6(2): 87-93.
- Sharma SD, Iqbal M. Lithium induced toxicity in rats: a hematological, biochemical and histopathological study. *Biol Pharm Bull* 2005, 28(5): 834-837.
- Walker RJ, Leader JP, Bedford JJ, Gobe G, Davis G, Vos FE, et al. Chronic interstitial fibrosis in the rat kidney induced by long-term (6-mo) exposure to lithium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013, 304(3): F300-307.
- Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11(8): 1439-1448.
- Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H, et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003, 64(2): 585-592.
- Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, Grof P. Commentary on a recent review of lithium toxicity: what are its implications for clinical practice? *BMC Med* 2012, 10:132.
- Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2004, 65(6): 850-856.
- Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord* 2010, 126(3): 436-440.
- Bassilios N, Martel P, Godard V, Froissart M, Grünfeld JP, Stengel B, et al. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients -an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23(2): 562-565.
- Bocchetta A, Ardaur R, Carta P, Ligas F, Sardu C, Pani A, et al. Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study. *BMC Med* 2013, 11: 33.
- Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* 2015, 386(9992): 461-468.
- von Knorring L, Wahlin A, Nystrom K et al. Uremia induced by long-term lithium treatment. *Lithium* 1990, 1: 251-253.
- Gitlin MJ. Lithium-induced renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol* 1993, 13: 276-279.
- Bendz H, Schön S, Attman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010, 77(3): 219-224.
- Close H, Reilly J, Mason JM, Kripalani M, Wilson D, Main J, et al. Renal failure in lithium-treated bipolar disorder: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2014, 9(3): e90169.
- Nciri R, Allagui MS, Bourogaa E, Saoudi M, Murat JC, Croute F, et al. Lipid peroxidation, antioxidant activities and stress protein (HSP72/73, GRP94) expression in kidney and liver of rats under lithium treatment. *J Physiol Biochem* 2012, 68(1):11-18.
- Jefferson JW. A clinician's guide to monitoring kidney function in lithium-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2010, 71(9): 1153-1157.
- Severus E, Bauer M. Managing the risk of lithium-induced nephropathy in the long-term treatment of patients with recurrent affective disorders. *BMC Med* 2013, 11: 34.
- Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010, 17(6): 469-479.
- Noto A, Cibecchini F, Fanos V, Mussap M. NGAL and metabolomics: the single biomarker to reveal the metabolome alterations in kidney injury. *Biomed Res Int* 2013, 2013: 612032.
- Rybakowski JK, Abramowicz M, Chłopocka-Wozniak M, Czekalski S. Novel markers of kidney injury in bipolar patients on long-term lithium treatment. *Hum Psychopharmacol* 2013, 28(6): 615-618.
- Bocchetta A, Fadda D, Satta G, Del Zompo M, Gessa GL, Cocco P. Longterm lithium treatment and survival from external causes including suicide. *J Clin Psychopharmacol* 2007, 27: 544-546.