

# Actualización en el uso y el manejo del litio en neuropsiquiatría

## *Update on the use and management of lithium in neuropsychiatry*

**Alejo Corrales<sup>1</sup>, Marcelo Cetkovich-Bakmas<sup>2</sup>, Andrea Abadi<sup>3</sup>, Sebastián Camino<sup>4</sup>, Gerardo García Bonetto<sup>5</sup>, Andrea Márquez Lopez Mato<sup>6</sup>, Eliana Marengo<sup>7</sup>, Estela Abraham<sup>8</sup>, Tomás Maresca<sup>9</sup>, Pablo Bagnati<sup>10</sup>, Amalia Dallamea<sup>11</sup>, Diego Canseco<sup>12</sup>, Carlos Morra<sup>13</sup>, Ricardo Corral<sup>14</sup>, Daniel Sotelo<sup>15</sup>, Sergio Strejilevich<sup>16</sup>, Julián Pessio<sup>17</sup>, Juan José Vilapriño<sup>18</sup>, Manuel Vilapriño<sup>19</sup>, Federico Rebok<sup>20</sup>, Gustavo Vázquez<sup>21</sup>**

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.504>

### Resumen

El litio es un metal alcalino, usado hace más de 60 años en psiquiatría, y actualmente es considerado el estándar de oro en el tratamiento del trastorno bipolar (TB). De acuerdo con la evidencia reciente, este principio activo es útil para el tratamiento de un amplio espectro de variedades clínicas de los trastornos afectivos. Además, se estima que desde hace tiempo el litio reduce el riesgo de suicidio y de comportamiento suicida en personas con trastornos del estado de ánimo. Por otro lado, algunos estudios novedosos han demostrado que el catión posee una potencial eficacia para el tratamiento de otros procesos neuropsiquiátricos, tales como la probabilidad de disminuir el riesgo de demencia y la de ralentizar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. A pesar de la enorme evidencia a favor de la utilización del litio, se sabe que, en la Argentina, las especialidades medicinales que lo contienen se prescriben menos de lo esperado. En virtud de todo lo men-

RECIBIDO 12/06/2023 - ACEPTADO 15/8/2023

<sup>1</sup> Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET, Fundación INECO, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Directora del Departamento de Psiquiatría infantojuvenil de INECO. Docente de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Hospital "Braulio A. Moyano", Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup> Director GCPSA. Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

<sup>6</sup> Instituto de Psiquiatría Biológica Integral IPBI.

<sup>7</sup> Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA.

<sup>8</sup> Médico psiquiatra. Catedra de Salud Mental II y III, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata.

<sup>9</sup> Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

<sup>10</sup> Profesor de la Cátedra de Salud Mental II y III, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata. FLENI.

<sup>11</sup> Directora y profesora de los cursos de Redacción de Materiales Científicos y de Divulgación Científica, de la Secretaría de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Posgraduada en el Programa de Divulgación Científica (CONICET-UBA). Magíster en Educación Social y Animación sociocultural (Universidad de Sevilla).

<sup>12</sup> Farmacéutico, especialista en Biotecnología Bioquímico-Farmacéutica y Divulgador Científico por la Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB) de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

<sup>13</sup> Director del Posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Argentina.

<sup>14</sup> Director de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM). Jefe de Docencia e Investigación del Hospital de Salud Mental "J.T. Borda". Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina.

<sup>15</sup> Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

<sup>16</sup> Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD.

<sup>17</sup> Departamento de Psiquiatría de Instituto de Neurología INECO Cognitiva. Profesor de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

<sup>18</sup> Profesor adjunto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO), Director médico de la Clínica Del Prado. Mendoza, Argentina.

<sup>19</sup> Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

<sup>20</sup> Jefe del Departamento de Emergencia del Hospital Braulio Moyano.

<sup>21</sup> Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá.

### Autor correspondiente:

Alejo Corrales

[alejocorrales@hotmail.com](mailto:alejocorrales@hotmail.com)

Lugar de realización del estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).



cionado, la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB) convocó a un grupo de expertos para revisar la literatura científica disponible y elaborar un documento actualizado sobre el manejo y el uso del litio en neuropsiquiatría. Además de la utilización del ion en la práctica clínica diaria, el alcance de esta revisión incluye otros contenidos que se han considerado de interés para el médico psiquiatra, tales como ciertos aspectos farmacológicos y farmacogenéticos, posibles predictores clínicos de la respuesta al tratamiento con litio, el manejo del ion durante el período perinatal, el manejo de litio en la población infantojuvenil, el manejo de los efectos adversos vinculados con el catión y las interacciones con medicamentos y otras sustancias.

**Palabras clave:** Litio - Trastorno bipolar - Suicidio - Conducta suicida - Estabilizadores del ánimo - Efectos adversos.

## Abstract

*Lithium is an alkaline metal, used for more than 60 years in psychiatry, and currently considered the gold standard in the treatment of bipolar disorder (BD). According to recent evidence, this active ingredient is useful for the treatment of a wide spectrum of clinical varieties of affective disorders. In addition, it is estimated that lithium reduces the risk of suicide and suicidal behavior in people with mood disorders. On the other hand, some novel studies have shown that the cation has a potential efficacy for the treatment of other neuropsychiatric processes, such as the likelihood of reducing the risk of dementia and slowing down the development of neurodegenerative diseases. Despite the enormous evidence in favor of the use of lithium, it is known that, in Argentina, medications containing it are prescribed less than expected. In view of all this, the Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (Argentine Association of Biological Psychiatry) (AAPB or AABP) convened a group of experts to review the available scientific literature and prepare an updated document on the management and use of lithium in neuropsychiatry. In addition to the use of the ion in daily clinical practice, the scope of this review includes other contents that have been considered of interest for the psychiatrist, such as certain pharmacological and pharmacogenetic aspects, possible clinical predictors of response to treatment with lithium, management of ion during perinatal period, management of lithium in child and adolescent population, management of adverse effects linked to cation and interactions with drugs and other substances.*

**Key words:** *Lithium - Bipolar Disorder - Suicide - Suicidal Behavior - Mood Stabilizers - Adverse Effects.*

## 1. Introducción

El litio constituye el principio activo de los medicamentos utilizados en los tratamientos eficaces para: a) el trastorno bipolar (TB); b) la reducción del riesgo de suicidio en personas con TB; y c) el trastorno depresivo mayor (Pacchiarotti et al., 2013; Undurraga et al., 2019).

Existe cierta evidencia de que el tratamiento con litio ejercería efectos protectores sobre el tejido cerebral y podría reducir el riesgo de demencia (Undurraga et al., 2019; Ishii et al., 2021).

Además, este principio activo tiene evidencia de beneficio como tratamiento *add-on* (es decir, como tratamiento suplementario o coadyuvante) en pacientes resistentes al tratamiento en depresión mayor (Pacchiarotti et al., 2013; Undurraga et al., 2019).

Aunque las especialidades medicinales que contienen litio son de uso común y se emplean hace más de 70 años, sus mecanismos precisos de acción son parcialmente conocidos. En efecto, sigue siendo el *gold*

*standard* con el que se comparan los nuevos fármacos estabilizadores del estado de ánimo –también llamados timolépticos– a pesar de su estrecha ventana terapéutica y la falta de claridad sobre su mecanismo de acción.

## 2. Aspectos históricos

El litio –cuyo símbolo químico es Li y tiene un número atómico de 3 en la tabla periódica de los elementos– fue descubierto en 1817 por Arfwedson (Arfwedson, 1818) y Berzelius (Berzelius, 1817) al analizar el mineral petalita (es decir, aluminosilicato de litio o  $\text{LiAlSi}_4\text{O}_{10}$ ). De hecho, su nombre proviene del término griego *lithos* que significa piedra. Sin embargo, el elemento fue aislado por primera vez mediante electrólisis por Brande y Davy en 1821 (Brande, 1821). Se trata de un metal de color blanco plateado, blando y muy ubicuo, ya que se encuentra presente en muchos minerales, aguas de diferentes fuentes y numerosos tejidos de origen vegetal y animal. Además, el litio es el metal alcalino más ligero de todos los existentes en la naturaleza.

Respecto de su uso terapéutico, los médicos utilizaron el litio por primera vez en la segunda mitad del siglo XIX para el tratamiento de la gota. Más en detalle, esto fue consecuencia de una serie de experimentos realizados *in vitro* que demostraron que las sales del catión disolvían tanto los cálculos renales como los depósitos de los cartílagos.

Esta tendencia se mantuvo durante algunos años hasta que se comprobó que, para conseguir efectos terapéuticos en humanos, se necesitaban concentraciones séricas muy cercanas a las tóxicas (Mármol, 1989).

En la década de 1940 ya existían evidencias de que los enfermos cardíopatas mejoraban al incorporar dietas libres de cloruro de sodio, e inmediatamente se pensó en el cloruro de litio (LiCl) como sustituto ya que su sabor era similar, se trataba de una sustancia barata y fácil de usar. No obstante, en 1949 se conocieron varios estudios que describían graves envenenamientos e incluso tres muertes producidas por este ion (Corcoran y Taylor, 1949), y todos los productos que lo contenían fueron retirados del mercado. En los Estados Unidos, por ejemplo, la *Food and Drug Administration* (FDA) prohibió su uso terapéutico hasta 1970, a pesar de que ya en 1954 el danés Mogens Schou había advertido a qué se debía la intoxicación con el catión y cómo evitarla (Geddes et al., 2004; Ishii et al., 2021).

La primera evidencia del uso del litio como herramienta farmacoterapéutica en psiquiatría se remonta al siglo XIX, en donde Carl Lange (1834-1900), médico danés, administró carbonato de litio (LiCO<sub>3</sub>) a pacientes con depresión y para prevenir la depresión recurrente, y describió resultados positivos. Sin embargo, luego de varias décadas, a mediados del siglo XX, fue el psiquiatra australiano John F. Cade (1912- 1980) quien llevó a cabo el primer estudio aleatorizado y doble ciego que establecía los beneficios terapéuticos del litio como estabilizador del estado de ánimo. En 1949, estos resultados fueron publicados en el artículo *Lithium salts in the treatment of psychiatric excitement* (Undurraga et al., 2019; Ishii et al., 2021) en el *Medical Australian Journal*.

Desde entonces, el litio se utiliza como medicamento de primera línea en el tratamiento de los TB y en otras indicaciones terapéuticas (Geddes et al., 2004; Goodwin et al., 2003).

Dos aspectos han sido históricamente de relevancia respecto de las características farmacoterapéuticas del litio. Por un lado, los diversos eventos adversos vinculados con la utilización de este principio activo –tales como los posibles efectos secundarios renales, a veces irreversibles a largo plazo, y el riesgo de generar toxi-

cidad en el sistema nervioso central o SNC– pueden ser los que más preocupan al médico prescriptor, condicionando su utilización. Es necesario destacar que el efecto adverso renal es moderado, y en gran medida se superpone con la declinación de la función renal asociada con la edad; además, la toxicidad en sistema relacionada con los niveles de litemia son controlados con los dosajes adecuados de catión en sangre. Por otro lado, desde la perspectiva del paciente, además de los efectos adversos mencionados anteriormente, el riesgo de aumento de peso y el de ocurrencia de efectos secundarios psíquicos (tales como el deterioro cognitivo y/o la reducción de la intensidad de las percepciones y las emociones) pueden ser cruciales para que acepten y no discontinúen el tratamiento con litio (Undurraga et al., 2019; Geddes et al., 2004).

En 1994, Bowden y colaboradores proporcionaron la prueba definitiva de que el litio es un fármaco anti-maniaco. En su estudio –que fue el primero diseñado con grupos paralelos controlados con placebo sobre el litio en la manía– se encontraron tasas de respuesta del 49 %, 48 % y 25 % para el litio, el valproato y el placebo, respectivamente, durante un período de tres semanas. Para el litio, el número de casos necesario para tratar (NNT) fue igual a 5 (IC 95 % = 3–22) (Bowden et al., 1994).

A pesar de la información publicada, ha existido una disminución del interés y la indicación del litio durante los últimos años. En efecto, un informe reciente del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (Bowden et al., 1994) del Reino Unido señaló que, al menos en Inglaterra, la tasa de prescripción se mantuvo bastante estable entre 2000 y 2009. Sin embargo, dado una mayor identificación y tratamiento del TB durante el mismo período de tiempo, el uso aparentemente estable del litio en términos absolutos podría indicar una mayor utilización de agentes estabilizadores del estado de ánimo. Por otro lado, dada la promoción masiva de otros fármacos por parte de la industria farmacéutica durante el período mencionado, las cifras también pueden dar lugar a la interpretación de que el litio sigue siendo un fármaco elegido por los psiquiatras, pese a la falta de desarrollos por parte de las empresas farmacéuticas (Bowden et al., 1994; Licht, 2012).

En los últimos años, la base de la evidencia sobre el litio para el tratamiento del TB ha aumentado sustancialmente debido a los resultados de una serie de ensayos clínicos aleatorizados, impulsados tanto por parte de investigadores en centros académicos independientes como ensayos patrocinados por la indus-

tria con fines regulatorios, ya que estos últimos a menudo incluyen al litio como estándar interno (Bowden et al., 1994; Licht, 2012).

### 3. Farmacodinamia y farmacocinética del litio

#### 3.1. Farmacodinamia

En la literatura científica es posible observar que la cantidad de publicaciones vinculadas con el estudio de la farmacodinamia del litio ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Sin embargo, a pesar de los años transcurridos desde su descubrimiento y la iniciación de su uso, al presente no se conocen exactamente cuáles son los mecanismos de acción a través de los que este principio activo logra su efecto terapéutico.

A la luz del conocimiento actual y con el fin de mejorar la comprensión de los mecanismos propuestos, se detallan a continuación tres niveles: a) el macroscópico, que involucra la estructura cerebral; b) el de la neurotransmisión; y c) el de los cambios microscópicos basados en acciones intracelulares y moleculares, fundamentalmente en la alteración de los segundos mensajeros.

##### 3.1.1. Estructura cerebral

El TB se asocia a cambios estructurales (corticales y subcorticales) y de distintos neurocircuitos cerebrales. Entre ellos, se pueden destacar anomalías en las zonas frontolímbicas con consecuentes alteraciones volumétricas en los hipocampos, la amígdala y el núcleo estriado. También se ha observado una disminución volumétrica en la corteza cingulada anterior, en la subgenual, en la prefrontal dorsomedial, en la ventral y en la paralímbica. Estos cambios parecen ser prevenidos e incluso mejorados por el litio (Moore et al., 2009).

Por otro lado, es posible que estos efectos sean neuroprotectores e inclusive neuroproliferativos; sin embargo, el alcance de estos hallazgos aún no es concluyente (Malhi et al., 2013).

##### 3.1.2. Neurotransmisión

Es conocida la modulación del litio sobre la neurotransmisión, tanto en el contexto de la presinapsis como en el de la postsinapsis. Así, actúa principalmente sobre la dopamina, el glutamato y el GABA, aunque también se describen acciones sobre la acetilcolina y la glicina (van Enkhuizen et al., 2015). En líneas generales, se puede aseverar que el litio inhibe la liberación y/o acción de la dopamina, el glutamato, la acetilcolina y la glicina, mientras que estimula la del GABA. A continuación se describen brevemente algunos de ellos.

##### 3.1.2.1. Dopamina

Teniendo en cuenta la teoría del aumento de la dopamina como una de las causas de los síntomas maníacos, el litio controla y disminuye su liberación presináptica. Al mismo tiempo, provoca una inactivación de las proteínas G postsinápticas asociadas al receptor dopaminérgico D2, las cuales inhiben a la enzima glucógeno sintetasa kinasa 3β (GSK3β) a través de la arrestina β2 (ARRβ2).

##### 3.1.2.2. Glutamato

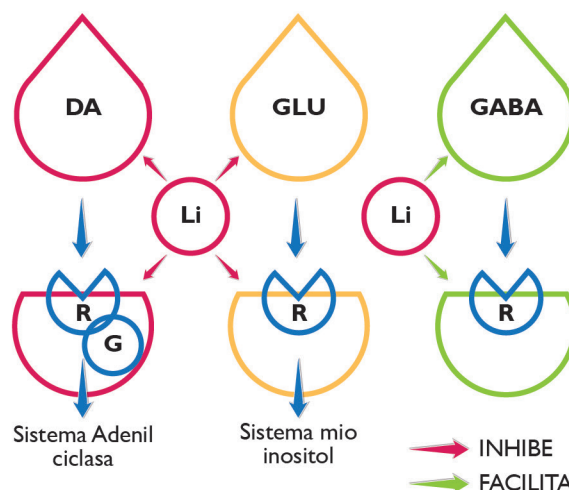
Es uno de los neurotransmisores que se elevan durante la manía. En forma aguda, el litio desplaza al magnesio del receptor y, al igual que el glutamato y la glicina, es capaz de activarlo; no obstante, con la utilización crónica del litio, el receptor NMDA es regulado hacia abajo (*down regulation*). Además, el litio inhibe el sistema mioinositol, responsable de la activación del ciclo del fosfoinositol, el cual, a su vez, activa segundos mensajeros tales como el diacilglicerol (DAG) y el inositol-3-fosfato (IP3). Estos últimos modulan la neurotransmisión y regulan la transcripción génica.

##### 3.1.2.3. GABA

Es un neurotransmisor inhibitorio que modula a la dopamina y el glutamato, por lo cual se cree que su actividad es necesaria para la estabilidad del ánimo. Los pacientes con TB presentan función gabaérgica disminuida (Bambrilla et al., 2003). De este modo, el litio aumenta la liberación presináptica de GABA y regula hacia arriba (*up regulation*) los receptores GABA-B postsinápticos.

Sin embargo, se ha propuesto que el papel del GABA para el control de la neurotransmisión es de menor relevancia que el de los dos mecanismos explicados previamente para la neurotransmisión excitatoria (Wakita et al., 2015).

Figura 1. Acción del litio sobre la neurotransmisión





### 3.1.3. Mecanismos celulares e intracelulares

#### 3.1.3.1. Sistema de segundos mensajeros

##### 3.1.3.1.1. Sistema de la adenilciclase (AC) y el adenosín monofosfato cíclico (AMPC)

La AC y el AMPC se activan con la neurotransmisión excitatoria; sin embargo, en el TB, la sensibilidad del sistema se encuentra reducida. De modo que, en una primera instancia, se propone que el litio aumenta los niveles de AC y AMPC y, de esta forma, evita sus fluctuaciones y lo estabiliza. En una etapa posterior, y a través de la inhibición de la enzima AC y una consecuente disminución de la producción del AMPC, este ion estimula la expresión del factor de transcripción CREB (del inglés *cAMP response element-binding*), el cual facilita la producción de sustancias neuroprotectoras tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (en inglés, *brain-derived neurotrophic factor* o simplemente BDNF) y otras neurotrofinas (Mahli y Outhred, 2016).

##### 3.1.3.1.2. Ciclo de fosfoinosítidos

Este complejo ciclo ostenta una actividad aumentada en el TB ya que es estimulado por la presencia de neurotransmisores en el contexto de receptores de membrana.

La fosfolipasa C (PLC) se encarga de hidrolizar el fosfoinositol trifosfato (PIP3) y genera los segundos mensajeros DAG e IP3, los cuales alteran la función mitocondrial y producen tanto la salida de calcio como la promoción de la apoptosis celular. El litio: a) por un lado, inhibe este ciclo, con la consecuente disminución de los segundos mensajeros; y b) por el otro, inhibe al cotransportador sodio/mioinositol (CTSMI), el cual normalmente permite la entrada del inositol desde el medio extracelular (Deranieh y Greenberg, 2009; Willmroth et al., 2007).

##### 3.1.3.1.3. Sistema de la proteína kinasa C (PKC) y el sustrato de la proteína kinasa C rico en alanina miristoilada (en inglés, *myristoylated alanine-rich C-kinase substrate* o simplemente MARCKS)

La PKC es estimulada por neurotransmisores a través del ciclo de fosfoinosítidos. Una vez activada, fosforila al MARCKS, el cual normalmente produce excitabilidad neuronal y cambios en la expresión génica y en la plasticidad neuronal, situaciones comunes durante la manía. Así, el litio tiene la propiedad de inhibir a la PKC, de modo que disminuyen los niveles del sustrato fosforilado. De aquí se deduce el efecto antimaniaco del ion (Malhi et al., 2013).

##### 3.1.3.1.4. Calcio intracelular

La desregulación del calcio intracelular está largamente documentada en el TB. En este contexto, el litio disminuye y modula el calcio intracelular, evitando así procesos exitotóxicos y fenómenos apoptóticos calcio dependientes (Mahli y Outhred, 2016).

#### 3.1.3.2. Vías neuroprotectoras

##### 3.1.3.2.1. BDNF

Como se mencionó anteriormente, el litio aumenta los niveles del BDNF y otras neurotrofinas en pacientes con TB.

##### 3.1.3.2.2. GSK3 $\beta$

Esta enzima, no solo responsable de modular la síntesis de glucógeno sino también de participar en la transcripción de varios genes, presenta una actividad aumentada en situaciones de estrés y ante la estimulación de neurotransmisores –tales como la dopamina–, generando estados de hiperactividad documentados en ratones. El litio la inhibe directamente, de modo que se “enciende” la vía de la proteína kinasa B (también conocida como Akt), lo que resulta en el aumento de la expresión de varios factores neuroprotectores (Snitow et al., 2021).

##### 3.1.3.2.3. Metabolismo oxidativo

Los efectos exitotóxicos posiblemente son consecuencia del exceso de la neurotransmisión y el metabolismo dopaminérgicos, a los cuales se le atribuye la producción de especies reactivas del oxígeno (en inglés, *reactive oxygen species* o simplemente ROS). En este sentido, el litio revierte el estrés oxidativo ya que incrementa los niveles del agente antioxidante glutatión tanto en el cuerpo estriado como en la corteza prefrontal (Macedo et al., 2013).

##### 3.1.3.2.4. Apoptosis y autofagia

A través de la modulación de la enzima GSK3 $\beta$  y del estrés oxidativo, el litio previene la apoptosis neuronal tanto en el hipocampo a través de vías neuroprotectoras y antiinflamatorias. Lo hace modulando la y el estrés oxidativo (Liechti et al., 2014).

Sin embargo, es necesario destacar también que la depleción del IP3 estimula la apoptosis a partir de la inhibición de la enzima inositol monofosfatasa (o IM-Pasa) (ver Figura 2). De esta forma, el litio generaría tanto la inhibición como la estimulación de la apoptosis, sin comprenderse exactamente cuál es el significado funcional de este fenómeno (Sarkar et al., 2005).

### 3.2. Farmacocinética

A pesar de presentar una farmacocinética lineal, es importante remarcar que los estudios del litio a lo largo de la historia han mostrado repetidamente la existencia de



efecto, considerando que la respuesta al litio –como la de otros estabilizadores del ánimo– presenta diferencias interindividuales, la identificación previa de quienes responderán o no responderán al tratamiento representaría una mayor reducción de la enfermedad no tratada entre los pacientes con TB (Papiol, 2022).

La predicción basada solamente en datos clínicos no fue, hasta el momento, capaz de generar un modelo predictivo clínicamente útil. Sin embargo, los modelos de aprendizaje automatizado (conocidos en inglés como *machine learning*) podrían hacerlo en un futuro no muy lejano (Stone, 2021).

El *clustering* del TB y la respuesta al litio en familias sugiere la importancia de la genética tanto en la enfermedad como en la respuesta farmacoterapéutica (Groff et al., 2002). Por un lado, la enfermedad parece ser una de las más heredables entre los trastornos psiquiátricos; por el otro, la respuesta al litio parece ser un subtipo relativamente homogéneo dentro de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad (Alda et al., 2006). En efecto, los datos que provienen de la genética epidemiológica a través de los estudios de familias de pacientes bipolares han reportado que la respuesta al litio tiene una importante base genética (Groff, 2002; Alda, 2005; Duffy, 2007). Del mismo modo, los estudios de gemelos monozigotos y dizigotos reportaron que, en pacientes bipolares, los pares de gemelos dizigotos tienen respuesta similar al tratamiento con litio (Mendlewicz et al., 1979).

Los estudios de ligamiento y de segregación han sido extremadamente exitosos para la identificación de genes relacionados con enfermedades mono y oligogénicas. En este marco, muchos loci con un LOD score — es decir, *logarithm of the odds score*, que hace referencia al logaritmo de las probabilidades de que dos genes o loci se encuentren ligados— mayor de 3 para respuesta al litio han sido reconocidos. Entre ellos se encuentran Cr.20p11, Cr.2q11.2, Cr.15q14, y Cr.14q11.2 (Radhakrishna et al., 2001; Lopez Lara et al., 2010). Umehara y colaboradores llevaron a cabo un estudio de ligamiento del genoma completo en una familia japonesa con respuesta al tratamiento con litio y encontraron que, probablemente, la región ligada al TB sea una sección de aproximadamente 30 megabases (que abarca dos polimorfismos, rs10503492 y rs10504053) en el cromosoma 8p23.1–8p11.1, con el valor de *LOD score* más alto de 2.3 en el polimorfismo rs10503492, en el cromosoma 8p22. De aquí se desprende que el gen DOCK5 podría tener un papel importante en la fisiopatología del TB y respuesta al litio (Umehara et al., 2020).

El litio actúa sobre múltiples vías de señalización, aunque no es claro en cuál de ellas se asienta su efectividad clínica. En efecto, se ha sugerido que este ion incrementa la transmisión serotoninérgica, regula los niveles de calcio intracelular, interfiere en la producción de múltiples segundos mensajeros y media corriente abajo la transcripción génica de algunos elementos involucrados en la neuroprogresión, la plasticidad sináptica y/o la regulación de ritmos circadianos (Pisanu et al., 2022).

Mientras sus mecanismos de acción aún son parcialmente conocidos, es evidente que la genética juega un papel importante en la modulación de la respuesta al tratamiento a través de algunas de las vías mencionadas. Es así que muchos estudios de asociación han investigado la relación entre la respuesta al litio y los genes vinculados con el mecanismo de acción del litio. A diferencia de los estudios de ligamiento, los de asociación tienen mayor poder para identificar genes candidatos para un fenotipo determinado. Como cabría esperar, en psiquiatría, la mayoría de los estudios de asociación se enfocaron en genes relacionados con el mecanismo de acción de fármacos destinados a tratar patologías psiquiátricas. En este sentido, en pacientes bipolares, los genes candidatos relacionados con la respuesta al litio fueron: a) el de la GSK3 $\beta$ ; b) los del metabolismo del inositol polifosfato 1-fosfatasa (INPP1); c) el del BDNF; d) el del transportador de serotonina SLC6A4; e) los relacionados con los ritmos circadianos (por ejemplo, el del receptor nuclear subfamilia 1 grupo D o NR1D1, que codifica para una enzima vinculada con el ritmo circadiano en la microglia; y f) los relacionados con la neuroinflamación, tales como el HLA DRB1 y el HLA DQB1. No obstante, estos resultados necesitan ser replicados (Le Clerc et al., 2021).

En los estudios de asociación del genoma completo (en inglés, *genome-wide association* o simplemente GWA) se investigan cientos de polimorfismos de nucleótido único (en inglés, *single-nucleotide polymorphisms* o simplemente SNP), pero sin tener en cuenta hipótesis fisiopatológicas. Si bien algunos estudios GWAs llevados a cabo en pacientes con respuesta al litio bien documentada, reportaron que una variante en un intrón del gen GADL1 está relacionada con la respuesta al litio en pacientes bipolares (Cheng et al., 2022). Desafortunadamente, estos resultados no pudieron ser replicados debido a dos factores: en primer lugar, el tamaño de la muestra era moderado; en segundo lugar, no existía una evaluación estandarizada de la respuesta al ion (Papiol, 2022).

Con el objetivo de superar las limitaciones del tamaño de la muestra y la definición de respuesta farmacológica al litio, en 2008 se fundó el Consorcio de Genética del Litio (CoLiGen por sus siglas en inglés) (Schulze, 2010). Este consorcio reunió a más de 2.500 pacientes con TB de 22 centros de investigación de distintos países del mundo, usando la escala de Alda como evaluación de respuesta al litio, formalmente llamada Criterios de Investigación de Respuesta al Tratamiento a Largo Plazo en paciente bipolares (ver sección correspondiente). Los datos mostraron que dos largos ARN no codificantes (AL157359.4 y AL157359.3) en el cromosoma 21 presentan asociación significativa con una definición continua de respuesta al litio.

Además de la identificación de variantes genéticas que influenciarían la respuesta al litio, los resultados de los estudios GWA también permiten analizar la proporción de la varianza en la respuesta al litio explicada por variantes comunes, también llamada SNP-heredabilidad o SNP-h2. La respuesta al litio observada como autorreporte de respuesta tiene un SNP-h2 es del 29 % y por respuesta clínicamente documentada es del 25 % (Song et al., 2017).

## 5. Formas de indicación del tratamiento con litio: monitoreo analítico previo y a largo plazo

Al momento de iniciar tratamiento con litio, se recomienda la administración de dos comprimidos de 300 mg o uno y medio de 450 mg de liberación prolongada por la noche. La forma farmacéutica oral de liberación prolongada permite su administración en una única toma nocturna, favoreciendo no solo la adherencia terapéutica (Girardi et al., 2016) sino también reduciendo el riesgo de nefrotoxicidad (Singh et al., 2011). La recomendación de la administración distribuida en varias tomas de la dosis diaria solo se aplicaría a aquellos pacientes añosos o que tengan indicación de más de 1.200 mg/día (Mahli et al., 2017). Antes de administrar este fármaco, se recomienda la realización de los controles generales previo al inicio de cualquier psicofármaco y los propios del tratamiento con litio (ver Tabla 1) (Ng et al., 2009).

A lo largo del tratamiento con litio deben realizarse controles periódicos (ver Tabla 2). En relación al riesgo de nefrotoxicidad por litio el Consenso Argentino de Trastornos Bipolares estableció que la función renal de pacientes medicados con litio debe ser monitoreada al inicio del tratamiento y cada 6 meses con dosajes de urea y creatinina plasmática (Cetkovich,

**Tabla 1. Controles y determinaciones de laboratorio antes de iniciar cualquier tratamiento con estabilizadores del ánimo**

Índice de masa corporal (IMC) y presión arterial <sup>a</sup>
Hemograma completo, uremia, creatininemia, ionograma, glucemia, perfil lipídico <sup>a</sup> y tasa de filtrado glomerular (TFG) <sup>b</sup>
Electrocardiograma (ECG) en pacientes mayores de 50 años <sup>a</sup>
Niveles de hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH) y calcemia <sup>b</sup>
TFG estimada = $186 \times \text{Creatinina plasmática} - 1.154 \times \text{Edad} - 0.203 \times 1.21$ si es afroamericano $\times 0.742$ si es mujer Estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

<sup>a</sup>Controles comunes previos al inicio de cualquier tratamiento con estabilizadores del ánimo; <sup>b</sup>Controles previos al inicio del tratamiento con litio.

**Tabla 2. Controles y determinaciones de laboratorio durante el tratamiento con litio**

Los primeros 3-6 meses	Ionograma, uremia, creatininemia y litemia
Al mes 6 y luego anualmente	Peso, calcemia, niveles de TSH, litemia y TFG

2023). No obstante, dado que estos indicadores demuestran en reflejar alteraciones en el funcionamiento renal, se recomienda la estimación de la tasa de filtrado glomerular cada 6 meses -TFG- (ver Tabla 1). El monitoreo plasmático de litio –es decir, la litemia– debe hacerse tras 12 horas de la última administración, luego de 5-7 días de tratamiento. Su dosaje en sangre resulta crucial, puesto que su acción terapéutica se encuentra correlacionada con este valor (Mahli et al., 2016). Adicionalmente, las concentraciones plasmáticas de litio y la dosis oral suelen ser proporcionales: así, por ejemplo, cuando un paciente que se encuentra tomando 900 mg/día del ion exhibe una litemia de 0.9 mmol/l, mientras que la reducción de la dosis oral a 600 mg/día podría disminuir el nivel en sangre del fármaco a 0.6 mmol/l (Mahli et al., 2016). Las determinaciones de litio en sangre deberán repetirse cada tres meses durante el primer semestre del tratamiento, y luego cada seis. No obstante, corresponderá realizar nuevos análisis de laboratorio en aquellos casos que se sospeche intoxicación por el fármaco, cuando se produzca una recurrencia clínica o bien ante la aparición de efectos adversos atribuibles al tratamiento (Ott et al., 2015). Por último, es importante resaltar la importancia de recordar que el fármaco deberá administrarse de forma regular y no es necesaria la duplicación de la dosis para compensar dosis no administradas (Tondo et al., 2019).



## 6. Criterios de investigación de la respuesta al litio en paciente bipolares tratados a largo plazo: la escala de Alda

El uso de escalas en psiquiatría es de gran utilidad para cotejar síntomas o grupos sintomáticos durante la enfermedad activa y, de esta manera, colaborar no solo en la evaluación clínica sino también en la evolución de los pacientes durante el tratamiento. Si bien se pueden utilizar muchas escalas para comparar síntomas en los trastornos afectivos, solo existe una –diseñada por el prestigioso doctor Martin Alda, catedrático de psiquiatría, experto en trastornos del estado de ánimo y en genética psiquiátrica– para evaluar la respuesta al litio en el curso de la enfermedad bipolar.

La escala de Alda evalúa la mejoría clínica en los pacientes tratados con litio en un escenario clínico, sin la necesidad de apelar a protocolos estrictos de investigación clínica farmacológica. En efecto, es considerada una herramienta sumamente valiosa y es el único instrumento que permite la evaluación de la mejora clínica de un modo retrospectivo y estandarizado en pacientes en tratamiento con litio (Nunes et al., 2020; Lee, 2020).

La escala de Alda se compone de dos subescalas o criterios, denominados A y B, respectivamente (Scott, 2020). Por un lado, la subescala A mide el grado de mejoría en el curso del tratamiento con litio, a través de una calificación continua que va desde el 0 al 10. Por el otro, la subescala B describe cinco posibles factores de confusión de la respuesta al litio, a través de una puntuación que va desde el 0 al 2, en donde valores más altos indican niveles más bajos de confianza (de Almeida Lima e Silva et al., 2016), y que incluyen: a) el número de episodios antes de empezar el tratamiento (criterio B1); b) la frecuencia de episodios antes de empezar el tratamiento (criterio B2); c) la duración del tratamiento (criterio B3); d) la adherencia al tratamiento (criterio B4); y e) el uso de medicamentos adicionales, tales como antipsicóticos y/o antidepresivos (criterio B5).

La puntuación total (en inglés, *total score* o ST) de la escala de Alda se obtiene sencillamente restando el valor del puntaje obtenido en la subescala B al valor obtenido en la subescala A. De este modo, se obtiene una aproximación categorial (es decir, un puntaje arriba o abajo de un valor de corte o *cut-off*) o una aproximación dimensional en la evaluación del tratamiento con litio. Por convención, si el puntaje total obtenido es negativo (es decir, que la subescala B es mayor a la A), el resultado total es igual a 0. Por otro lado, el puntaje total está destinado a clasificar la respuesta en fenotipos

categoriales: un punto de corte igual o mayor a 7 identifica a los pacientes con buena respuesta, mientras que uno menor a 7 hace referencia a pacientes con respuesta parcial o no respondedores (de Almeida Lima e Silva et al., 2016).

## 7. Uso del litio en el tratamiento longitudinal de los TB

### 7.1. El litio y el concepto clínicoterapéutico de los TB

Todo psiquiatra medianamente formado ha escuchado o leído que el litio es el patrón de oro (*gold standard* en inglés) en el tratamiento de los TB. Más aún, es posible comprobar que esta afirmación constituye una sólida recomendación en el marco de las más prestigiosas guías de tratamiento en todo el mundo. Dicho de otro modo, es tal la seguridad que se tiene sobre este concepto clínico que se justifican aseveraciones más taxativas, como las de Frederick Goodwin, quien esgrime que aquel colega que no sepa cómo utilizar y manejar el tratamiento con este principio activo debería abstenerse de tratar a pacientes con TB.

El hecho de que el litio sea considerado como estándar de oro puede demostrarse simplemente analizando tres variables: la cantidad, la amplitud y la calidad de la evidencia científica y clínica en relación a su uso terapéutico. Sin embargo, a la luz de este razonamiento, el litio se sigue prescribiendo en menor cantidad respecto de lo esperado. Paradójicamente, una de las posibles causas de este fenómeno es que, en conjunto, sus mismas fortalezas sean apreciadas como debilidades: la cantidad, la amplitud y la calidad de la evidencia científica y clínica del litio complejizan no solo el entendimiento de sus costos y beneficios sino también los factores relacionados con las comparaciones con otros tratamientos (Baldessarini et al., 2002; Strejilevich et al., 2011; Gomes et al., 2022).

El litio ha demostrado ser un tratamiento de primera línea en todas las fases evolutivas de los TB. Como fármaco antimaniaco, su eficacia es equivalente a la del haloperidol, la risperidona, el valproato, la olanzapina o la quetiapina, aun cuando la manía presente síntomas psicóticos. Como tratamiento de la depresión bipolar –y a pesar de la escasez de datos “duros”–, la evidencia de estudios naturalísticos y la experiencia clínica es tan favorable que los principales consensos de expertos colocan a este principio activo al mismo nivel de aquellos que han logrado “aprobación administrativa”, como la lurasidona, la cariprazina o la quetiapina.

En efecto, la cantidad –pero fundamentalmente la calidad– de la evidencia hacen que actualmente el litio ocupe un lugar de preeminencia que no se puede igualar con ninguna otra opción terapéutica. No obstante, para comprender esto en su verdadera magnitud, es necesario tener presente algunos conceptos clínicos y terapéuticos respecto del tratamiento longitudinal de los TB. En la mayoría de los textos y guías clínicas, este apartado es denominado “tratamiento de mantenimiento” y suele indexarse luego de las recomendaciones para el tratamiento de los episodios maníacos y depresivos. Esto es consecuente a la lógica de entender que, una vez superados los episodios agudos, el siguiente objetivo del tratamiento es mantener al paciente libre de ellos. Sin embargo, aunque práctico y conocido, este criterio no es el más adecuado para el manejo terapéutico de los TB ya que la mayor carga mórbida no está dada por los episodios en sí sino por la frecuencia con que ocurren y los fenómenos clínicos que suceden entre los episodios. Además, se debe recordar que el objetivo final del tratamiento de los TB es la recuperación funcional de los pacientes.

Una persona afectada por TB pasa tres veces más tiempo sufriendo síntomas anímicos subsindrómicos interepisódicos (especialmente depresivos) que experimentando episodios agudos (Judd et al., 2003). Sumado a esto, el tiempo que una persona sufre síntomas depresivos subsindrómicos se correlaciona estrechamente con la capacidad de que vuelva a tener una vida plena y funcional (Keck et al., 1998; Burdick et al., 2022), mientras que la intensidad de los episodios no (Strejilevich et al., 2013). Aun luego de controlados los episodios, las personas afectadas por TB continúan experimentando fluctuaciones anímicas subsindrómicas (Bonsall et al., 2012), las que se correlacionan estrechamente con el nivel de recuperación funcional (Strejilevich et al., 2013; Szmulewicz et al., 2019). Además, más del 40 % de las personas afectadas por TB presentan disfunciones cognitivas que persisten aún luego de controlados los episodios y los síntomas subsindrómicos de la enfermedad (Ehrlich et al., 2022). Estas disfunciones también presentan una intensa vinculación con el nivel de recuperación funcional (Martino et al., 2009).

Si bien puede resultar sencillo de entender un concepto de tratamiento de mantenimiento de los TB centrado en evitar nuevos episodios anímicos o disminuir su intensidad, deja de lado los elementos clínicos que están íntimamente vinculados con el nivel de recuperación funcional alcanzado. Por otra parte,

en el largo plazo, controlar los episodios a expensas de producir detrimento cognitivo o mayor inestabilidad anímica tampoco resultaría en una estrategia adecuada si el objetivo es lograr una recuperación funcional.

Por estas razones, en el último Consenso argentino sobre el tratamiento de los TB (Cetkovich-Bakmas et al., 2023) se decidió adoptar el siguiente concepto clínicoterapéutico para el tratamiento farmacológico longitudinal de los TB:

- El objetivo final del tratamiento longitudinal de los TB es lograr la recuperación funcional del paciente.
- Los objetivos del tratamiento longitudinal a nivel clínico se fundamentan en modificar el curso de la enfermedad, con el fin de controlar los episodios en un marco de: i) eutimia (control de los síntomas subsindrómicos); ii) estabilidad (control de las fluctuaciones anímicas interepisódicas); y iii) preservación cognitiva.
- El tratamiento longitudinal debe considerarse como “el tratamiento de los TB” y, por ende, iniciarse desde el mismo momento en el que se arriba al diagnóstico.
- El tratamiento de los episodios agudos debe subordinarse, en su estrategia, al tratamiento longitudinal. En consecuencia, se debe privilegiar en la selección de la terapéutica aquellas estrategias que sean eficaces para el tratamiento del episodio y que, además, presenten evidencia adecuada para el tratamiento longitudinal de los TB. Y es bajo un concepto clínicoterapéutico como este que el litio aventaja a las demás opciones terapéuticas actualmente disponibles. En la práctica cotidiana, generalmente son pocos los motivos –vinculados, en la mayoría de los casos, con aspectos puntuales o individuales– que determinan que el tratamiento longitudinal de una persona con TB no se inicie con litio en monoterapia.

## **7.2. Cantidad y calidad de la evidencia sobre la eficacia y la efectividad del litio en el tratamiento longitudinal de los TB**

En la actualidad, una gran cantidad de estudios de diversa metodología dan cuenta de la notable eficacia del litio en el tratamiento longitudinal de los TB (Baastrup y Schou, 1967; Prien et al., 1973; Kane et al., 1982; Tondo et al., 1998; Miura et al., 2014; Kessing et al., 2018; Kishi et al., 2021). Sin embargo, este principio activo no solo cuenta con una superioridad en la cantidad de datos que respaldan su eficacia sino, sobre todo, en la calidad de su evidencia.

La particular capacidad del litio de modificar positivamente el curso evolutivo de los TB fue reportada por primera vez en 1967, en un artículo que aún hoy forma parte fundamental de la base conceptual de la psiquiatría. En este documento, Schou y Baastrup realizaron un estudio con diseño “en espejo”, en donde se siguieron aproximadamente por seis años, y utilizando una técnica de gráfica del humor (en inglés *mood charts*), a 88 mujeres afectadas por TB antes y después de recibir litio. El resultado principal del estudio fue que, mientras que antes del tratamiento con litio estas personas sufrían un episodio cada 8 meses y pasaban en promedio 13 semanas al año internadas, luego y durante el tratamiento con el ion, esto se reducía a 1 episodio cada 65-85 meses y solo 2 semanas al año internadas.

Por su metodología, este trabajo evidenció que el litio, además de reducir drásticamente el número de nuevos episodios, modificaba positivamente el curso de la enfermedad de una manera compleja. En efecto, mostró influir no solo en el número de episodios sino también en su duración, frecuencia e intensidad. Baastrup y Schou hipotetizaron que el litio podría interferir el curso de la psicosis maníacodepresiva de cuatro modos diferentes: a) a través de un cambio en la frecuencia con la que los episodios ocurren, sin interferir en su duración; b) a través de la modificación de la duración de los episodios, sin interferencia en la frecuencia de recaídas; c) a través de la alteración de la intensidad de los síntomas; y d) a través de una combinación de los puntos anteriores. Y fue con evidencia de este tipo que el principio activo logró la aprobación por parte de la FDA y otras agencias en 1970.

Sorprendentemente, en la actualidad, los requerimientos para aprobar el uso de un nuevo fármaco para el tratamiento longitudinal de los TB son mucho menos ambiciosos que los llevados a cabo inicialmente sobre el litio. Al presente, las agencias reguladoras solicitan estudios controlados y aleatorizados en donde el fármaco en cuestión demuestre ser superior al placebo en el objetivo de retrasar la aparición de un nuevo episodio, utilizando una metodología llamada “curva de sobrevida” y con tiempos de seguimiento habitualmente menores a dos años. Si bien esta técnica es adecuada para evaluar el objetivo, impide ver con claridad el impacto –tanto positivo como negativo– que pueda generar el nuevo medicamento en la frecuencia, la intensidad o la duración de los episodios y, menos aún, observar el efecto en la sintomatología subsindrómica y en la inestabilidad anímica. Por esta razón, el litio es el único principio activo que

tiene datos respecto de poder modificar positivamente tanto la frecuencia como la intensidad y la duración de los episodios a lo largo del curso de los TB en períodos mayores a dos años de seguimiento, lo que de por sí constituye una determinante ventaja en relación a otras opciones terapéuticas.

Bajo la luz de este tipo de estudios, el litio ha demostrado tener una eficacia similar a la del valproato, la lamotrigina, la olanzapina y la quetiapina (Vázquez et al., 2015; Nestsiarovich et al., 2022). Por ejemplo, una mirada “descarnada” del NNT para la prevención de episodios coloca al litio en un nivel de efecto clínico muy similar al de varios antipsicóticos.

Sin embargo, esta aparente equidad entre el litio y otras opciones terapéuticas está construida usando datos que tienen un serio problema de origen. Los estudios que probaron la eficacia del valproato, la lamotrigina, la olanzapina, la quetiapina y otros fármacos en el tratamiento longitudinal de los TB han sido realizados con “muestras enriquecidas”. Esta metodología tiene el simple objetivo de amplificar los efectos de uno de los fármacos ensayados por sobre el otro. Un buen ejemplo es el estudio que determinó la aprobación de la quetiapina para el tratamiento de mantenimiento de los TB (Weisler et al., 2011), en donde ingresaron a la fase doble ciego –en la que se comparó a la quetiapina con el litio– solamente aquellos pacientes que habían respondido previamente al tratamiento de su último episodio agudo con la quetiapina en monoterapia. El inconveniente con esta configuración metodológica es que el 50 % de los pacientes que ingresaron a esa fase no toleraron o no respondieron al tratamiento con la quetiapina y, por tal motivo, fueron excluidos del estudio. La mitad de las pacientes que sí respondió favorablemente al tratamiento con la quetiapina, a las pocas semanas de estabilizarse, fue sorteada para seguir con el tratamiento que recientemente le había hecho bien o a ser cambiada abruptamente a un tratamiento en monoterapia con el ion. Pese a esto, el litio resultó equipotente a la quetiapina a lo largo del estudio. Todos los estudios (desde el ensayo del valproato en el año 2000) a la actualidad han usado algún tipo de muestra enriquecida y, por lo tanto, han descartado, en promedio, más del 50 % de los pacientes antes de aleatorizarlos. Posteriormente, estos son los datos que son metaanalizados. Por esta razón –y a pesar de la aparente equivalencia del litio respecto de los antipsicóticos en su potencia clínica–, las guías continúan colocando al primero por encima de los segundos en sus recomendaciones.

El impacto del enriquecimiento de las muestras puede verse en un estudio reciente, en donde los pa-

cientos sin enriquecimiento fueron asignados aleatoriamente a continuar con litio o quetiapina luego de un primer episodio maníaco. Al año de seguimiento, el litio resultó claramente más eficaz que la quetiapina en el control de síntomas maníacos y depresivos. Adicionalmente, el nivel de recuperación funcional alcanzado fue significativamente mayor entre los pacientes que fueron tratados con litio respecto de aquellos tratados con quetiapina (Berk et al., 2017). Por otra parte, recientemente se llevó a cabo un reanálisis de los estudios longitudinales que compararon la eficacia longitudinal del litio, la olanzapina y la lamotrigina con una técnica destinada a evaluar la eficacia de estos tratamientos en los síntomas interepisódicos: mientras que el ion mostró disminuir la carga de síntomas depresivos interepisódicos, la lamotrigina y la olanzapina no lo lograron (Tohen et al., 2018).

Otra ventaja fundamental del litio es que cuenta con más de 50 años de experiencia en el campo del tratamiento de los TB. Esto permite contar actualmente con datos naturalísticos que registran seguimientos de decenas de años en monoterapia, una fuente de datos no existente para otras opciones terapéuticas. Recientemente, una revisión de estos estudios encontró que, en ocho de los nueve seguimientos identificados que incluyen más de 14.000 pacientes, el tratamiento longitudinal con litio en monoterapia estuvo asociado con mejores resultados que el valproato, la lamotrigina, la olanzapina, la quetiapina, la carbamazepina y varios antipsicóticos típicos y atípicos (Kessing et al., 2018).

Finalmente, la evidencia consistente muestra que el tratamiento longitudinal con el litio está asociado a un menor riesgo de muerte por suicidio (Smith y Cipriani, 2017). Este efecto sería independiente del efecto sobre las fluctuaciones anímicas e incluso extendido a trastornos anímicos no bipolares (Tondo et al., 2020). De la misma manera, una serie de datos coincidentes señalan que la exposición al litio, tanto como tratamiento o ingerido pasivamente en el agua o alimentos, estaría asociado a un menor riesgo de padecer demencias tipo Alzheimer (Velosa et al., 2020).

### **7.3. Costo, eficacia y seguridad del litio en el tratamiento longitudinal de los TB**

Como se mencionó previamente, uno de los inconvenientes que surgen a la hora de entender la preeminencia del tratamiento longitudinal con el litio en los TB es poder comprender, en toda su complejidad, la importancia de la evidencia clínica. El otro problema es poder sopesar adecuadamente los riesgos que su uso implica.

En general, los psiquiatras parecen conocer los riesgos clínicos y la necesidad de llevar a cabo monitoreos cuando se utiliza el litio, e incluso pueden sobreestimar o exagerar la magnitud de su impacto. Al mismo tiempo, tienden a desconocer o subestimar los de otras opciones terapéuticas. A este respecto, una encuesta realizada en 2011 entre psiquiatras argentinos fue uno de los primeros trabajos en mostrar este escenario (Strejilevich et al., 2011).

Como todo tratamiento farmacoterapéutico, el litio presenta riesgos y efectos adversos en el largo plazo, especialmente el elevado riesgo de producir y/o desencadenar hipotiroidismo y el de producir disminución del filtrado glomerular en un número clínicamente significativo de pacientes (McKnight et al., 2012; Tondo et al., 2017). Esto determina que su administración requiera una serie de monitoreos adecuados para que el tratamiento sea seguro. Sin embargo, los riesgos no solo deben ser sopesados en el contexto de los beneficios que otorga el tratamiento con el litio sino también con los riesgos vinculados con el tratamiento con otras opciones terapéuticas. Por ejemplo, si bien el riesgo de ocasionar hipotiroidismo y/o de disminución del filtrado glomerular es clínicamente significativo y por esto debe ser monitoreado, su impacto en términos de expectativa y calidad de vida, es considerablemente menor al que implica el riesgo de síndrome metabólico o insulinoresistencia secundario al uso de antipsicóticos y al del valproato (Gomes da Costa et al., 2022). Por otro lado, la necesidad de llevar a cabo controles clínicos y de laboratorio que implica un tratamiento seguro con litio son equivalentes (o incluso menores) a los necesarios para un tratamiento con antipsicóticos o anticonvulsivantes (Ng et al., 2009).

Si se recuerda que el objetivo final del tratamiento de los TB es obtener una recuperación funcional del paciente –y, en consecuencia, una mejor calidad de vida–, es necesario analizar cuatro factores críticos que son habitualmente subestimados: a) el impacto cognitivo del tratamiento; b) los efectos adversos conductuales y la respuesta subjetiva al tratamiento; c) la seguridad reproductiva; y d) el costo económico.

#### **7.3.1. El impacto cognitivo del tratamiento**

El litio presenta una notable seguridad respecto de los efectos adversos cognitivos. Una serie de estudios de muy buena factura y recientemente metaanalizados muestran que el tratamiento adecuado no agrega problemas cognitivos a las personas en tratamiento con este fármaco (Burdick et al., 2020). Esto lo diferencia de otras opciones terapéuticas, como los antipsicóticos o el



valproato, en las cuales los efectos adversos cognitivos son habituales y significativos (Xu et al., 2020). Este es un dato crítico si se tiene en cuenta que la indemnidad cognitiva es uno de los mayores determinantes de la recuperación funcional (Burdick et al., 2022).

### 7.3.2. Los efectos adversos conductuales y la respuesta subjetiva al tratamiento

En comparación con otras opciones terapéuticas, el litio presenta un mejor perfil respecto de los efectos adversos conductuales y emocionales. En general, es subjetivamente bien percibido, no produce aplanamiento afectivo en niveles adecuados y se suele decir que respeta el temperamento y la creatividad de las personas en tratamiento. Por el contrario, otros tratamientos muestran efectos adversos conductuales y emocionales clínicamente significativos (para una revisión ver Szmulewicz et al., 2016). Más específicamente, el tratamiento con antipsicóticos ha sido frecuentemente asociado a aplanamiento emocional y/o malestar subjetivo, factores que, al igual que en otras patologías, comprometen el cumplimiento terapéutico y la calidad de vida del paciente durante el tratamiento (Strejilevich et al., 2019).

### 7.3.3. La seguridad reproductiva

El litio y la lamotrigina representan las opciones más seguras de tratamiento a largo plazo para mujeres en edad reproductiva (es decir, para más de la mitad de las personas que inician un tratamiento por esta causa).

### 7.3.4. El costo económico

A la mayor eficacia y seguridad del litio respecto de otras opciones terapéuticas, se suma su menor costo. Al momento de la preparación de este documento, un tratamiento con litio de 900 mg/día presenta un costo 30 % menor al de un tratamiento con 200 mg/día de lamotrigina y 50 % menor al de un tratamiento con 300 mg/día de quetiapina.

## 8. Uso del litio en el tratamiento de la manía aguda

En primer lugar, es necesario destacar que las guías británicas NICE no incluyen al litio como primera elección en el tratamiento de la manía o hipomanía agudas; más específicamente, el haloperidol, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona sí forman parte de los principios activos que constituyen la primera opción. Si esta aproximación llegara a fracasar, se recomienda cambiar el antipsicótico y el litio aparece solamente en la tercera instancia (National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain), 2014). En forma análoga, en aquellos pacientes que no están recibiendo un estabili-

zante del ánimo, las recomendaciones de la Asociación Británica de Psicofarmacología proponen iniciar el tratamiento con antagonistas dopaminérgicos (Goodwin et al., 2016). Nuevamente, el litio aparece en una tercera línea, luego de las benzodiazepinas. Si bien no está expresada en forma directa, se infiere que estas recomendaciones están fundamentadas en los estándares de cuidado que plantean, entre otras cosas, la dificultad de iniciar un tratamiento que deberá ser sostenido en el tiempo en una persona que no está en condiciones de comprender los alcances y dar un consentimiento adecuado. Ambas guías británicas destacan por su abordaje médico humanístico y recomiendan una psiquiatría centrada en la persona. Para el caso en que se trate de pacientes que están recibiendo al litio como estabilizante y sufren una recaída, debe descartarse un inadecuado cumplimiento del programa terapéutico. Datos recientes indican que, en la manía, las litemias son cercanas a 1 mmol/l (Malhi et al., 2016) (es decir, bastante menores que los niveles propuestos en tiempos pasados, en los que el límite solía ser 1.2 mmol/l).

No obstante lo señalado, los datos son concluyentes en cuanto a la eficacia del litio en la manía aguda. El estudio de Cochrane de 2019 (McKnight et al., 2019) revisa 36 trabajos que cumplieron los criterios de inclusión y que comparan el uso del ion en personas con manía aguda en el contexto del TB con uno de doce fármacos diferentes y terapia electroconvulsiva (TEC) contra placebo. Se observó entonces que varios estudios mostraban un riesgo de sesgo relevante, y los autores concluyeron que: a) el litio era más eficaz que el placebo para producir una respuesta significativa, con una mayor tendencia a provocar temblor; b) las comparaciones con otros fármacos mostraron una evidencia de baja certeza en cuanto a la eficacia del litio para producir respuesta cuando se lo comparó con el haloperidol, la quetiapina y la carbamazepina; c) la probabilidad de respuesta era más baja cuando la comparación se realizaba con la olanzapina y la risperidona; y d) el litio fue menos efectivo que el ácido valproico, pero moderadamente más eficiente que el topiramato.

La minuciosa revisión y metaanálisis llevados a cabo por Fountoulakis y colaboradores (Fountoulakis et al., 2022) muestran datos que avalan una mayor eficacia del litio en la manía aguda que la habitualmente aceptada. En efecto, cinco estudios en monoterapia indican tasas de eficacia contra placebo que oscilan entre el 40 y 49 %: desde el inicio y comparados contra placebo, las modificaciones en el nivel de la severidad de la manía fueron siempre superiores. El análisis de estos estudios arroja un NNT entre 5 y 6, con inicio de la respuesta en el día 7. Un dato destacable es que,

en cuadros maníacos con síntomas psicóticos, el litio mostró una eficacia similar a la de la quetiapina; sin embargo, en los casos de síntomas depresivos concomitantes –que equivaldrían a manías con síntomas mixtos actuales– esto último no se evidenció. En suma, los datos avalan la utilización del litio en la manía aguda, incluso con síntomas psicóticos. Dado que el ion era el comparador activo en la mayoría de los casos y no el objeto primario del estudio, faltan algunos datos relevantes (por ejemplo, el valor de las litemias en los pacientes respondedores). Por otro lado, 16 estudios compararon al litio con otros agentes, el cual tendría una eficacia comparable a la del ácido valproico o la de la carbamazepina en la manía. Si bien el haloperidol y la clorpromazina tendrían una ventaja sobre el litio, su efecto pareciera ser inespecífico ya que el ion resulta más eficaz en los síntomas nucleares de la manía. Además, la olanzapina tendría una eficacia superior y el aripiprazol inferior al litio. Los estudios comparativos indican una eficacia del ion en la manía aguda comparable, pero con una mayor latencia en el efecto. Este detalle puede resultar determinante a la hora de tomar decisiones en cuadros maníacos graves y con agitación severa.

El estudio de Fountoulakis también reseña las combinaciones –con la asenapina, la olanzapina, la risperidona, la quetiapina, la carbamazepina, el tamoxifeno, el lorazepam y el allopurinol–, y concluye que solo algunas de ellas parecen ser específicamente más efectivas que la monoterapia. En cuanto a la frecuente combinación con el haloperidol, la eficacia depende de las dosis de este último. Asimismo, en cuadros refractarios al litio, las estrategias de potenciación mostraron que la adición de la carbamazepina, la oxcarbazepina, la olanzapina, la quetiapina, el aripiprazol, la asenapina y el donepezilo mejoraron la evolución.

Con el objeto de brindar datos comparativos más precisos, un estudio colaborativo internacional (Hsu et al., 2022) evalúa, en una revisión sistemática y metaanálisis, el coeficiente de variabilidad en la respuestas (CVR) como forma de subsanar el error que implica que, en los sistemas biológicos, el aumento del valor de la media aritmética siempre es acompañado por un aumento de la varianza, lo que complica las comparaciones. Mientras que una variabilidad menor a 1 indica menos variabilidad comparada con placebo, una variabilidad mayor a 1 indica la probabilidad de la existencia de heterogeneidad en la respuesta, con la posibilidad de identificar subgrupos. Los resultados revelan, nuevamente, que el litio se agrupa entre varios antipsicóticos respecto de su eficacia antimaniaca

aguda. El orden decreciente de respuesta es el siguiente: risperidona, haloperidol, olanzapina, ziprasidona, litio, quetiapina, aripiprazol y cariprazina.

Por su parte, las guías CANMAT de 2018 (Yatham et al., 2018) aportan una aproximación clínica y el litio figura como recomendación de primer nivel para el tratamiento de la manía aguda junto a la quetiapina, el divalproato, la risperidona y la cariprazina. En un segundo nivel, surgen las combinaciones del litio con la quetiapina, el aripiprazol, la risperidona y la asenapina.

Ante una manía aguda, la toma de decisiones sobre la conducta terapéutica farmacológica se basa en las características del cuadro. En este sentido, el litio ha demostrado ser más eficaz en los cuadros de manía eufórica clásica, en pacientes con menor cantidad de episodios previos y en aquellos que muestran el patrón de curso manía-depresión-eutimia, así como en aquellos que tienen mayor historial familiar de TB y de respuesta al ion. La combinación con un antipsicótico atípico debe ser siempre considerada cuando se necesita una respuesta rápida, en pacientes en riesgo o con historia de respuestas parciales a la monoterapia y en aquellos cuadros maníacos más severos. Por último, una vez que se ha logrado la remisión del cuadro maníaco, la transición del tratamiento agudo hacia el de mantenimiento implica una progresiva simplificación terapéutica. En un primer episodio, se recomienda siempre evaluar la posibilidad de un tratamiento en monoterapia con litio; si este se produjo como recidiva durante un tratamiento previo, se deberá evaluar la potenciación con otro estabilizante (Malhi, 2016).

## 9. Uso del litio en el tratamiento de la depresión bipolar

El tratamiento de la depresión bipolar posiblemente sea el más difícil de todas las formas de este trastorno del ánimo. Sin embargo, es la fase más importante de la enfermedad ya que es la responsable de la mayor carga de discapacidad y mayor riesgo de suicidio de todas las enfermedades mentales (Baldessarini et al., 2020). Los medicamentos más estudiados para el tratamiento de la depresión bipolar pertenecen a dos grandes grupos farmacológicos: los llamados estabilizantes de ánimo y los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Cada uno de estos dos grupos contiene, a su vez, varios agentes con eficacia comprobada como: a) el litio, la lamotrigina y el divalproato de sodio (en ese orden de recomendación) entre los primeros; y b) la quetiapina, la lurasidona, la cariprazina y la lumateperona (también en ese orden) entre los segundos (Malhi et al., 2017; Bahji et al., 2021; Fountoulakis et al., 2022).

No obstante, es necesario destacar que todas estas son opciones terapéuticas en monoterapia y que la preferencia debería estar dada siempre hacia los medicamentos que tienen, además, propiedades estabilizantes del ánimo en mantenimiento –como por ejemplo el litio–, a menos que presenten efectos adversos severos en el largo plazo (como los efectos metabólicos de algunos agentes antipsicóticos atípicos) (Nestiarovich et al., 2022; Yatham et al., 2018).

En la actualidad, el tratamiento con litio sigue siendo considerado como el *gold standard* para prevenir las recurrencias del TB tipo 1 (TB I) y del tipo 2 (TB II). Efectivamente, una reciente revisión sistemática ha investigado la eficacia de este ion para el manejo de diferentes formas dentro del espectro bipolar (Fountoulakis et al., 2022), manteniendo su posición como agente de primera línea en todas las guías de tratamiento y consensos de expertos internacionales que centran sus criterios metodológicos en la medicina basada en la evidencia (Goodwin et al., 2016; Yatham et al., 2018; Malhi et al., 2020). Por otro lado, su efectividad para prevenir las conductas suicidas en pacientes con TB y con trastorno depresivo mayor ha sido demostrada en múltiples estudios clínicos, revisiones bibliográficas y metaanálisis (Smith and Cipriani, 2017; Baldessarini et al., 2019a; Del Matto et al., 2020).

Para el tratamiento de la depresión bipolar, los estudios del litio en monoterapia son relativamente antiguos y su metodología muchas veces no sigue los estándares modernos de investigación. En efecto, algunos resultados pueden ser difíciles de interpretar (Baldessarini et al., 2019b). De todas maneras, existen once estudios clínicos publicados que avalan la eficacia del litio en monoterapia para el tratamiento de la fase depresiva de la enfermedad bipolar (Selle et al., 2014). En el único estudio moderno doble ciego, de gran tamaño y realizado hasta el presente, el litio no fue más efectivo que el placebo para la terapia de la depresión bipolar aguda (Young et al., 2010). Sin embargo, en este estudio, los niveles promedio de litio en el suero fueron solo de 0.61 mmol/l. Esto puede ser responsable de la falta de eficacia demostrada por un estudio anterior con el ion en monoterapia, donde este fue tan efectivo como la combinación con la paroxetina en aquellos pacientes con niveles séricos iguales o mayores a 0.8 mmol/l (Yatham et al., 2018).

Debido a que el litio también posee una clara eficacia para prevenir los episodios anímicos y tratar la manía aguda, se justifica el uso de este principio activo como un medicamento de primera línea realmen-

te importante para la depresión bipolar. Con base en la evaluación general de los estudios disponibles, se ha sugerido alcanzar una litemia mínima de 0.8-1.2 mmol/l para obtener clínicamente una respuesta significativa (Mahli et al., 2017; Tondo et al., 2019).

Por otro lado, los estudios de los agentes farmacológicos en combinación con litio para pacientes diagnosticados con TB en fase depresiva demuestran que sería apropiado adicionar la lamotrigina (van der Loos et al., 2011) o, en menor medida, al pramipexol, a la coenzima Q10 o a la ketamina administrada en forma intravenosa (Bahji et al., 2020; Bahji et al., 2021b). Los datos de los estudios del litio en combinación con medicamentos antidepresivos –como la paroxetina, el bupropion o la amitriptilina– son ambiguos (Sachs et al., 2007; Pacchiarotti et al., 2013; van der Loos et al., 2011; Vázquez et al., 2014). Se ha demostrado que, para mejorar la respuesta clínica farmacológica antidepresiva, los pacientes con depresión bipolar en tratamiento con litio podrían beneficiarse de la adición de la lurasidona y la lumateperona (Fountoulakis et al., 2022).

Finalmente, los resultados obtenidos por diversos estudios de revisión y metaanálisis sobre la eficacia del litio en el tratamiento de la depresión bipolar aguda distan de ser concluyentes (Cruz et al., 2010; Tamayo et al., 2010; Bahji et al., 2020; Bahji et al., 2021; Rakofsky et al., 2022). De todas formas, un metaanálisis focalizado sobre personas con depresión bipolar de tipo 2 ha reportado la eficacia de litio en este subgrupo particular de pacientes (Swartz y Thase, 2011), mientras que un metaanálisis algo más reciente ha refrendado igual eficacia entre el litio y la lamotrigina, resultando ambos fármacos superiores a su vez comparados contra placebo para el tratamiento de la depresión bipolar aguda (Solmi et al., 2016).

## 10. Uso del litio en el tratamiento del TB con características mixtas

Se designa como “características mixtas” a un especificador dentro de los trastornos del humor. En tal sentido, los TB con rasgos mixtos se identifican por la existencia simultánea de síntomas del rango maníaco y del rango depresivo.

Históricamente, Kraepelin reconoció y describió estas formas clínicas desde el inicio de la conceptualización del trastorno (Kraepelin, 1921) y, en la actualidad, la noción de “especificador con características mixtas” se basa en los criterios del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales Edición 5* (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition* o simplemente DSM 5) (Ame-



rican Psychiatric Association, 2014; American Psychiatric Association, 2022).

En este texto, se reemplaza la definición anterior de "episodio mixto" del DSM IV y se establece que la presencia de síntomas de características opuestas a la naturaleza del episodio forma parte de un "especificador". Más en detalle, se enumeran tres síntomas de polaridad opuesta como el umbral necesario para este especificador y, de esta manera, se posibilita al acceso de cuadros clínicos que anteriormente no hubieran sido incluidos en el diagnóstico. En efecto, existe consenso entre los profesionales de la salud de que esta disminución del umbral diagnóstico se correlaciona mejor con la condición de numerosos pacientes que sufren trastornos del estado del ánimo.

Así, el episodio maniaco con características mixtas requiere, al menos, tres síntomas de depresión mayor que ocurren con manía, mientras que el episodio depresivo con características mixtas requiere, al menos, tres síntomas de manía o hipomanía que ocurren con depresión.

Finalmente, en la actualización del DSM 5 (es decir, en el DSM 5 TR) se ratifica la definición de especificador y no se observan modificaciones respecto del texto anterior (American Psychiatric Association, 2022).

Dos estudios reportan que entre un 33 y un 40 % de los pacientes con TB pueden experimentar episodios mixtos (Fagiolini et al., 2015; Vázquez et al., 2018).

Además, existe evidencia y consenso en que los individuos que padecen cuadros clínicos con características mixtas son de peor pronóstico y tienen mayores probabilidades de fracaso en monoterapia que los pacientes que no las poseen (Yatham et al., 2018): en general, los primeros pueden tener mayor comorbilidad y un mayor riesgo de suicidio que los pacientes sin características mixtas (Swann et al., 2013; Grande et al., 2016; Smith & Cipriani, 2017; Pallaskorpi et al., 2017; Yatham et al., 2018; Tondo et al., 2021; Dargél, 2022; Bartoli, 2022).

En un metaanálisis publicado en 2017 sobre estudios observacionales, los autores estimaron que, teniendo presente los criterios del DSM 5, las personas con características mixtas –y, en particular, aquellas que padecen un episodio maniaco/hipomaniaco– eran más propensas a tener como antecedente el intento de suicidio. Los datos longitudinales han demostrado que durante estados mixtos la incidencia de estos intentos podría ser de aproximadamente 120 veces mayor que en eutimia (Smith & Cipriani, 2017).

El litio parece ofrecer una protección específica para

este tipo de cuadros clínicos. La evidencia a favor de las propiedades antisuicidas del ion es verdaderamente profusa y su eficacia en tal sentido parece estar bastante establecida (Toffol et al., 2015; Song et al., 2017).

Además, hay numerosos trabajos que respaldan las propiedades neuroprotectoras del litio, a la vez que se progresa en la dilucidación de su complejo mecanismo de acción (Rowe & Chuang, 2004; Won & Kim, 2017; Rybakowski, 2020; Puglisi-Allegra et al., 2021).

### **10.1. Lugar del litio en el tratamiento farmacológico de los estados mixtos**

La mayor parte de la evidencia de la eficacia del tratamiento para estados mixtos proviene de estudios *post hoc* de ensayos para manía o depresión bipolar y, en general, estos estudios incluyeron a pacientes maníacos y maníacos mixtos. El instrumento utilizado como medida de eficacia primaria ha sido, habitualmente, la escala para manía de Young (en inglés, *Young Mania Rating Scale* o simplemente YMRS), por lo que la mejoría es medida solamente sobre los síntomas maníacos. No obstante, en muy pocos estudios hay un registro de la evolución de los síntomas depresivos (Price & Marzani-Nissen, 2012; Mohammad & Osser, 2014; Verdolini et al., 2018; Yatham et al., 2018).

Algunos datos publicados durante la década de 1990 sugerían que los pacientes con características mixtas tenían peor respuesta al litio y respondían mejor al ácido valproico, pero estos hallazgos no han sido confirmados por estudios aleatorizados prospectivos (Prien et al., 1988; Swann et al., 1997).

En las recomendaciones para episodios mixtos de la CANMAT (del inglés *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) y de la ISBD (del inglés *International Society for Bipolar Disorders*) no se pudo hacer ninguna sugerencia para el uso clínico del litio en el manejo de la manía y la depresión con características mixtas (Yatham et al., 2021).

Numerosos autores (Bartoli et al., 2020; Bartoli, 2022) señalan que, a pesar de que el litio sigue siendo el tratamiento estándar para el mantenimiento del TB –tanto en manía cuanto en depresión– y aunque la evidencia disponible no apoye el uso de este principio activo en episodios mixtos, es sensato considerar racional su indicación. A este respecto, el trabajo de Pompili et al., (2020) sintetiza y fundamenta claramente este razonamiento.

Así, y a pesar de que la realización de más estudios en esta indicación son necesarios, se consideran racionales las siguientes conclusiones:

- Los episodios con especificador mixto tienen mayor posibilidad de fracaso en monoterapia.



- La indicación de la administración racional de más de un principio activo sería más recomendable.
- Estos episodios tienen un riesgo 120 veces mayor de intento de suicidio que la eutimia (Swann et al., 1997; Smith & Cipriani, 2017).
- El litio tiene probada eficacia en la prevención del suicidio.
- El litio tiene evidencia de neuroprotección.

En resumen, se recomienda la utilización del litio en este tipo de episodios, probablemente asociado a otro medicamento con mayor evidencia como, por ejemplo, los antipsicóticos atípicos.

## 11. Uso del litio en el TB II, en los cicladores rápidos y en el temperamento afectivo

El TB se comporta como una enfermedad psiquiátrica severa que impacta negativa y profundamente en la calidad de vida de las personas que lo padecen, empeorando no solo su funcionamiento global sino también aumentando el riesgo de suicidio y el estigma que generan (Sköld et al., 2021). Al mismo tiempo, el objetivo principal de su tratamiento es lograr la estabilización anímica y disminuir la posibilidad de recaídas. Con este fin, se indica la prescripción de antirrecurrenciales o estabilizadores del estado del ánimo y, entre ellos, el litio tiene un papel preponderante ya que la mayoría de las guías clínicas lo recomiendan como fármaco de primera línea en el tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares adultos (Geddes y Miklowitz 2013; Goodwin et al., 2016; Fountoulakis et al., 2016; Grunze et al., 2013; Yatham et al., 2018). No obstante, teniendo en cuenta los resultados logrados (Barroilhet y Ghaemi, 2020) y de las indicaciones aprobadas y vigentes, su uso es menos frecuente del esperado o deseable, lo cual podría responder básicamente a dos causas diferentes: a) la falta o poca experiencia de muchos clínicos en la utilización de este principio activo, de modo que evitan indicarlo (Rybakowsky, 2020); y b) la influencia de la industria farmacéutica respecto del patentamiento de nuevos fármacos (Shorter, 2009; Tondo et al., 2019). En sintonía con lo expuesto, resulta importante profundizar sobre la evidencia existente en cuanto a la efectividad del tratamiento con litio en trastornos y condiciones donde, históricamente, no se ha considerado como recomendación de primer nivel.

### 11.1. Uso del litio en el TB II

Dunner, Gershon y Goodwin fueron quienes describieron por primera vez al TB II (Yatham y Kesavan, 2017). Siguiendo los criterios del DSM V, un paciente

es diagnosticado con TB II cuando experimenta, por lo menos, un episodio depresivo mayor y uno o más episodios hipomaniacos, en ausencia de episodios hipomaniacos a lo largo de toda su vida (American Psychiatric Association, 2013). Cabe recordar que los síntomas hipomaniacos son esencialmente los mismos que los síntomas maniacos pero de menor severidad y sin características de corte psicótico. Además, los pacientes hipomaniacos generalmente no requieren ser internados y un mínimo de duración de cuatro días ya es suficiente para el diagnóstico. Respecto de su prevalencia, esta varía entre el 0.5 y el 6.4 % (Merikangas et al., 2007).

Al diseño del abordaje farmacoterapéutico del TB II deberán incluirse aproximaciones psicoterapéuticas, psicoeducativas y rehabilitativas. En este marco, resulta de vital importancia incorporar a la familia del paciente en el plan de tratamiento que se elabora.

Respecto de la indicación del litio en el TB II, la evidencia de la eficacia de este principio activo resulta aún insuficiente (Yatham et al., 2018). En efecto, no se recomienda extrapolar la efectividad del litio en el abordaje de este trastorno (Öhlund et al., 2019) ya que, si bien numerosos estudios mostraron la superioridad del catión en el TB en general, la mayoría de ellos no distinguen entre el TB I y el TB II (Hayes et al., 2016; Joas et al., 2017; Kessing et al., 2011; Kessing et al., 2012).

En cuanto al abordaje farmacológico de los síntomas hipomaniacos del TB II, y teniendo en cuenta la predominancia de las manifestaciones depresivas en el curso del trastorno, los tratamientos para la hipomanía no poseen evidencia contundente al momento actual y, en general, su farmacoterapia sigue los criterios que se realizan en torno a los episodios maniacos. En el caso del litio específicamente, la hipomanía no resulta una indicación de primera línea; sin embargo, en los pacientes con síntomas hipomaniacos persistentes y/o perjudiciales, los médicos podrían proceder acorde a su criterio clínico, utilizando litio u otros fármacos (como el divalproato o los antipsicóticos atípicos), al mismo tiempo que se discontinúan fármacos que potencialmente contribuyan a la descompensación (como, por ejemplo, los antidepresivos) (Yatham et al., 2017).

El tratamiento agudo de la depresión del TB II continúa siendo un desafío y una fuente de controversias entre los especialistas. De tal dificultad no está exento el litio ya que las investigaciones al respecto –al igual que ocurre con otros fármacos– son escasas. El estudio EMBOLDEN I comparó al litio (en una dosis de 600-1.800 mg/día) con la quetiapina (en una dosis de 300-600 mg/día) en pacientes con episodio depresivo agudo

en el contexto del TB II (Yatham et al., 2017; Young et al., 2010). Ninguno de los principios activos fueron superiores al placebo en esta investigación; no obstante, en el caso del litio, puede resultar un atenuante el hecho que los niveles medios de su concentración en sangre fueron inferiores a 0.8 mmol/l, ya que algunos estudios indican que la litemia debe ser mayor para lograr un efecto antidepresivo (Yatham et al., 2017).

En el tratamiento de mantenimiento del TB II, la evidencia respecto a la eficacia del litio no es contundente. Esto se debe, en parte, a que la mayoría de las investigaciones no discriminan entre el TB I y el TB II. Por un lado, existe alguna evidencia (Garnham et al., 2007) de mayor respuesta al litio en el TB II que en el TB I; por el otro, ciertas investigaciones denotan que la respuesta al ion fue similar en ambos cuadros psicopatológicos (Simhandl et al., 2014). En la misma sintonía, se expresa la evidencia que refleja una menor duración de las descompensaciones durante el tratamiento con litio en el TB II que en el TB I (Tondo et al., 2001). Por último, la concentración de litio en sangre que pueda brindar una mayor efectividad en el TB II no está del todo establecida: algunos especialistas postulan la necesidad de flexibilizar las dosis del ion y, en consecuencia, permitir concentraciones en sangre más bajas que lo habitual (es decir, un rango que puede oscilar entre 0.4 a 0.8 mmol/l) (Barroilhet y Ghaemi, 2016; Nolen et al., 2019; Baldessarini et al., 2019; Malhi et al., 2017).

### 11.2. Uso del litio en los cicladores rápidos

El DSM V otorga el especificador de ciclado rápido a pacientes con TB que sufren, al menos, cuatro episodios afectivos en doce meses (American Psychiatric Association, 2013). Este tipo de presentación clínica implica un escenario de mayor complejidad, cuya prevalencia puede alcanzar a más del 40 % de las personas con TB a lo largo de la vida (Tondo et al., 2003) y en el cual el pronóstico sería peor (esto es, con un inicio más temprano de la enfermedad, con mayor comorbilidad con el trastorno por consumo de sustancias, con comportamientos suicidas más frecuentes y con un mayor grado de discapacidad) (Fountoulakis et al., 2013).

Son pocas las investigaciones que se focalizaron en el tratamiento de los episodios agudos de ciclado rápido con el litio; sin embargo, en ellas se evidencia una respuesta favorable al tratamiento con el ion, sin diferencias significativas en relación a la de la lamotrigina (Konstantinos et al., 2017).

En cuanto a la prevención de recaídas en pacientes con ciclado rápido, históricamente se ha considerado que la respuesta al tratamiento con el litio es pobre

(Tondo et al., 2003) comparativamente a la observada con la utilización de anticonvulsivantes, lo cual no concuerda con lo que muestra la evidencia más significativa (Tondo et al., 2003; Amare et al., 2018; Tolliver et al., 2015). Así y todo, la combinación del litio con la carbamazepina predijo una respuesta superior a la de cualquiera de los fármacos en monoterapia (Konstantinos et al., 2018).

### 11.3. Uso del litio en el temperamento afectivo

El postulado psicopatológico de los temperamentos afectivos y su relación con el TB trajo aparejada la necesidad de comprobar la efectividad de la utilización del litio en tales condiciones a partir de distintas líneas de investigación. Estas se focalizan no solo en el tratamiento específico de la hipertimia y ciclotimia sino también en las modificaciones del temperamento vinculadas con la ingesta diaria de litio –a través de, por ejemplo, el agua– y con las condiciones climáticas.

No existe evidencia clara en cuanto a la eficacia en la respuesta al litio en la hipertimia y en la ciclotimia, pues estas condiciones son estudiadas de manera infrecuente (Barroilhet y Ghaemi, 2016). De este modo, la efectividad del litio principalmente se fundamenta, al momento actual, en la experiencia clínica (Perugi et al., 2017). Barroilhet y Ghaemi (2016) postulan que la mitad de la dosis (es decir, entre 300 a 600 mg/día) y de niveles de litio en sangre que oscilan entre 0.4-0.6 mmol/l pueden brindar una respuesta terapéutica favorable en tales condiciones.

## 12. Uso del litio en el abordaje y el tratamiento de la suicidabilidad

El suicidio es un grave problema clínico y de salud pública, y tiene una fuerte asociación con los trastornos psiquiátricos (particularmente, los principales trastornos del ánimo, el TB y el trastorno depresivo mayor) (Bertolote y Fleischmann, 2002; Tondo y Baldessarini, 2018). El tratamiento de pacientes con comportamiento suicida es una de las tareas más desafiantes para los profesionales de la salud y, a pesar de los múltiples esfuerzos en investigación, se cuenta con muy pocas estrategias para tratarla o prevenirla. Existen datos de que la ketamina administrada en forma intravenosa podría reducir la ideación suicida, al menos en forma transitoria (Siegel et al., 2021) y de que la TEC es una intervención de gran utilidad en el corto plazo en depresión severa con comportamiento suicida (Fink et al., 2014). Por otro lado, la clozapina tiene aprobación de la FDA para prevenir el suicidio en la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo (Melt-

zer et al., 2003; Food and Drug Administration, 2002) y la esketamina administrada intranasalmente está aprobada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor con ideación o comportamiento suicida. Y aunque estén surgiendo hallazgos alentadores con otros tratamientos, la evidencia a favor del litio en la prevención del suicidio es mayor que para cualquier otra aproximación farmacoterapéutica (Tondo et al., 2021).

Podría resultar difícil comprender que, después de 50 años desde las primeras menciones sobre la capacidad del litio para prevenir el suicidio (Barraclough, 1972), no exista un consenso universal sobre el rol de este fármaco en la profilaxis del suicidio (y menos aún sobre las conductas suicidas, las dosis y los tiempos de tratamiento necesarios). Esta situación podría ser explicada fundamentalmente por la dificultad metodológica de los estudios. El suicidio consumado y los intentos de suicidio son eventos poco frecuentes, por lo que se necesitaría un gran número de pacientes y largos períodos de seguimiento para darles significación estadística, lo que inevitablemente resultaría en estudios muy costosos. Para exaltar las variables estadísticas –y, así, utilizar muestras de menor tamaño–, casi todas las investigaciones utilizan resultados compuestos de diversas conductas e ideas suicidas (intentos de suicidio con intención mortal, intentos de suicidio sin intención mortal, intentos de suicidio con métodos potencialmente mortales, intentos de suicidio sin métodos potencialmente mortales, autolesiones parasuicidas, aumento de la ideación suicida, nueva ideación suicida, etc.) junto al suicidio consumado. Sin embargo, los resultados son “ruidosos”, en ocasiones confusos, y tienden a ir en direcciones opuestas, lo que provoca estadísticamente una media sin cambios (Ghaemi, 2021). Por otro lado, existen dificultades éticas (como la imposibilidad de realizar estudios aleatorizados en monoterapia contra placebo en individuos con alto riesgo de suicidio), por lo que estos pacientes son excluidos de casi en la totalidad de los casos o se hacen estudios con litio o placebo agregado al “tratamiento habitual”, lo que genera en la aparición de variables confundidoras (Lewitzka et al., 2015).

La mayor parte de las revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyen estudios aleatorizados y/o estudios observacionales (prospectivos y retrospectivos) evidencian que el litio previene el suicidio consumado en personas con TB y depresión mayor (Baldessarini et al., 2006; Cipriani et al., 2005; Cipriani et al., 2013; del Matto et al., 2020; Smith y Cipriani, 2017; Tondo et al., 2001). A este respecto, existe evidencia de que este principio activo lo hace mejor que otros fármacos utilizados en trastornos del ánimo (Baldessarini

y Tondo, 2009; Cipriani et al., 2005; Song et al., 2017), aunque también pueden hallarse resultados negativos (Oquendo et al., 2011). Como se mencionó previamente, el análisis de conductas o pensamientos suicidas es más difícil, aunque algunos estudios también detectan disminución significativa de autolesiones (Baldessarini et al., 2006; Cipriani et al., 2005; Hayes et al., 2016).

Por otro lado, los estudios prospectivos sobre la duración del tratamiento resaltan la eficacia del litio cuando es utilizado por períodos prolongados en comparación con tratamientos breves (del Matto et al., 2020), aunque se desconoce el tiempo de uso necesario para la profilaxis.

Otro enfoque para determinar los efectos protectores antisuicidas del litio es investigar la asociación entre el suicidio y la concentración del ion en el agua potable: la mayoría de los estudios ecológicos encuentran una relación inversa y dosisdependiente entre las tasas de suicidio de la población general y la concentración de litio en el agua potable (Barjasteh-Askari et al., 2020; del Matto et al., 2020; Vita et al., 2015), especialmente en hombres y en municipios con altas tasas de trastornos del ánimo (Liaugaudaite et al., 2022). Si bien existen varias hipótesis, aún se está lejos de comprender esta asociación (Kawada, 2022).

El mecanismo del efecto antisuicida del litio aún es desconocido. Se estima que es específico (es decir, que no está mediado solamente por una mayor estabilidad anímica, ya que parece que otros fármacos no tienen una eficacia antisuicida similar y que, además, en algunos estudios, su eficacia antisuicida es independiente del ánimo) (Manchia et al., 2013; Müller-Oerlinghausen et al., 1992). El principal mecanismo propuesto es la disminución de la agresión y posiblemente de la impulsividad asociadas con la depresión o estados mixtos de agitación disfórica que se relacionan particularmente con actos suicidas (Müller-Oerlinghausen y Lewitzka, 2010; Tondo y Baldessarini, 2016). Adicionalmente, la administración del litio tiende a aumentar el acceso a la atención clínica y así detectar tempranamente signos de alerta, como la disforia, la agitación y la ideación suicida (Smith y Cipriani, 2017).

El uso clínico del litio con la esperanza de reducir el riesgo de suicidio puede parecer paradójico, ya que este principio activo tiene un índice terapéutico estrecho o margen de seguridad muy limitado. En este sentido, parece que los pacientes rara vez lo usan como un medio para completar el suicidio (Smith y Cipriani, 2017; Yatham et al., 2018) y que el riesgo de muerte en caso de sobredosis es similar –e incluso menor– al asociado con otros psicofármacos, posiblemente debido a la protección de los efectos letales del vómito, así



como al tratamiento oportuno mediante hemodiálisis (Tondo y Baldessarini, 2014).

En el manejo farmacológico de personas con alto riesgo de suicidio, es importante señalar que existe un aumento en el riesgo de suicidio de hasta 20 veces cuando se interrumpe el tratamiento prolongado con litio, particularmente si esta discontinuación es abrupta (es decir, si ocurre en menos de 14 días), demorando meses en alcanzar las tasas encontradas antes del uso de litio (Baldessarini et al., 1999). Por este motivo, el retiro del litio se debe efectuar en forma gradual.

Finalmente, es necesario mencionar dos publicaciones recientes que pusieron en duda el efecto antisuicida del litio. Por un lado, una de ellas es un riguroso estudio en veteranos de guerra que terminó anticipadamente pues no se encontró evidencia en el efecto antisuicida del litio al agregarlo a regímenes de tratamiento complejos (Katz et al., 2022). Si el estudio hubiera tenido resultados positivos, habría sido sorprendente pero definitivo ya que incluía pacientes con múltiples comorbilidades (incluyendo abuso de sustancias y estrés postraumático). Sin embargo, el tiempo de tratamiento con el litio fue relativamente breve, los valores de litemias eran bajos y la adherencia fue pobre (Baldessarini y Tondo, 2022; Ghaemi, 2021). Por otro lado, La segunda publicación es un metaanálisis de Nabi y colaboradores (Nabi et al., 2022) en la que el litio no se diferencia del placebo en la prevención del suicidio ni de conductas suicidas. En efecto, recibió fuertes críticas por utilizar estudios cortos, sin comparadores activos y exclusivamente del nuevo milenio (Bschor et al., 2022; Ghaemi, 2022).

Para resumir, es válido afirmar que la mayor parte de la evidencia revelaría que el litio previene el suicidio cuando se indica en forma prolongada, y que su uso debería considerarse en personas con trastornos del ánimo y alto riesgo de suicidio, aun cuando no hayan logrado estabilidad anímica con la utilización del principio activo.

### 13. Uso del litio en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (depresión unipolar)

La utilización del litio como agente terapéutico para el trastorno depresivo mayor (TDM) se remonta a los últimos años de la década de 1980, cuando empezó a publicarse los primeros contenidos en esta materia (Katona, 1988; Kim et al., 1990; Souza y Goodwin, 1991). En efecto, estas revisiones se centraban en el papel del ion en la profilaxis o en las depresiones refractarias (es decir, como estrategia potenciadora), que ha sido el 80 % de la trayectoria del litio como op-

ción terapéutica en el TDM. De hecho, la mayor parte de estos trabajos se realizaron en pacientes con depresión recurrente donde la depresión unipolar (DU) y la bipolar (DB) no estaban claramente diferenciadas (Undurraga et al., 2019). Al presente, este problema para el diagnóstico diferencial continúa siendo, por mucho, la mayor dificultad metodológica para validar la eficacia del litio en la DU.

En cambio, su papel como agente terapéutico en monoterapia es más reciente (Undurraga et al., 2019). En la actualidad, se plantea la posibilidad de utilizarlo como otros agentes (por ejemplo, la ketamina o esketamina) en las distintas expresiones psicopatológicas de la depresión que, según algunos autores, podrían responder a los mismos tipos de tratamiento ya que tendrían una base neurobiológica común (Ghaemi, 2008; Pacchiarotti et al., 2013). De todas formas, este planteo debe ser confirmado ya que tanto para la investigación como para la clínica su presentación, los aspectos epidemiológicos, el curso y la respuesta terapéutica suelen ser disímiles (Baldessarini et al., 2017).

Desde un punto de vista pedagógico y solo a los fines de poder organizar la información, se podría dividir el papel del litio en el campo de los TDM de la siguiente manera: a) su uso en monoterapia en la fase aguda; b) su uso en el tratamiento profiláctico de los TDM a largo plazo; y c) su uso como potenciador en la depresión resistente al tratamiento (DRT).

#### 13.1. Acción antidepresiva aguda del litio en monoterapia

Es escasa la evidencia sobre la acción aguda del litio en monoterapia en el TDM (Valerio y Martino, 2018; Undurraga et al., 2019), más allá de que viene testeándose su eficacia desde hace varias décadas (Souza y Goodwin, 1991; Cipriani et al., 2006; Bschor 2014). En el 2019, Undurraga y colaboradores realizaron el metaanálisis más completo hasta el momento en relación al uso de litio en depresión, ya que lograron disminuir de una manera significativa los sesgos. En relación al tratamiento agudo (es decir, en un período de tiempo que oscila entre 2 y 6 semanas) incluyeron seis trabajos (218 pacientes) en donde se comparó la acción del litio con placebo, antidepresivos tricíclicos (ADC) e inhibidores de la recaptación de serotonina, no encontrándose diferencia significativa de eficacia a favor del litio en ninguno de los casos, por lo que no podría considerarse la monoterapia en la fase aguda como una opción terapéutica recomendable (Bschor, 2014; Valerio y Martino, 2018; Undurraga et al., 2019). Podría, en cambio, ser posible su uso como agente único en el caso de pacientes que presenten una conducta suicida franca (Ghaemi, 2008; Cipriani et al., 2013).



Sin embargo, sí habría evidencia de su eficacia en el episodio agudo en combinación con antidepresivos (Undurraga et al., 2019).

### 13.2. Acción profiláctica del litio a largo plazo

Como ya se mencionó, se realizan de manera persistente esfuerzos por diferenciar la depresión unipolar de episodios únicos de la recurrente, y esta última de la depresión bipolar. Diversos autores señalan las dificultades metodológicas que existen para distinguirlas y cómo esto podría generar confusión a la hora de valorar la eficacia del litio en la profilaxis del TDM, teniendo especialmente en cuenta la robusta evidencia de la acción de este principio activo en el TB (Bschor, 2014; Hincapie y Daniels, 2017).

Revisiones y metaanálisis recientes y de larga data (Kim et al., 1990; Souza y Goodwin, 1991; Cipriani et al., 2006; Bschor, 2014; Undurraga et al., 2019) señalan la eficacia del litio tanto en monoterapia como en combinación con antidepresivos para la profilaxis de episodios depresivos a largo plazo; de hecho, el ya mencionado de Undurraga y colaboradores muestra que, de 21 estudios controlados de 22 semanas de promedio de duración, en todos se observó la eficacia del litio a largo plazo ya sea comparado con placebo, con antidepresivos o con una combinación de ambos (Undurraga et al., 2019).

Con el objetivo de determinar si el litio en combinación con los ATD era efectivo en la depresión melancólica (en comparación con la no melancólica) Valerio y Martino (Valerio y Martino, 2018) llevaron a cabo un metaanálisis. Este tipo de depresión –que sería equivalente a lo que se conoce como endógena o vital– se caracteriza por presentar síntomas tales como retardo psicomotor, anhedonia persistente y severa, empeoramiento diurno, excesiva culpa, pérdida de reactividad emocional y despertar precoz (Parker, 2011; Valerio et al., 2018; Valerio y Martino, 2018) y respondería al litio de manera significativa en comparación a la no melancólica, aunque los autores advierten que se debería ser cauteloso debido a la escasez de estudios y las dificultades taxonómicas en relación a este tipo de depresión (Valerio y Martino, 2018).

Por último, Tiihonen y colaboradores (Tiihonen et al., 2017) plantean que, en pacientes con TDM, la utilización del litio a largo plazo reduciría los tiempos de hospitalización.

### 13.3. Acción potenciadora del litio en la DRT

En 2006 –y gracias al apoyo financiero del Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos– Rush y colaboradores realizaron el estudio STARD (del inglés *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) (Rush

et al., 2006). En este influyente trabajo encontraron que en pacientes con DRT (es decir, depresión que no responde a dos esquemas de tratamiento diferentes por un tiempo suficiente) se beneficiaban con el agregado de litio. Más allá de las conclusiones, existe fuerte evidencia de la eficacia del litio en combinación para mejorar los síntomas en pacientes con DRT (Corrales et al., 2020), además del efecto antisuicida que tendría el ion (Cipriani et al., 2013; Bauer et al., 2014; Nelson et al., 2014). De hecho, numerosos autores han colocado al litio como un principio activo óptimo para ser utilizado en la primera línea de tratamiento en estos pacientes (Bauer et al., 2013; Bschor et al., 2014; Kennedy et al., 2016; Strawbridge et al., 2019).

En el ya mencionado metaanálisis de Undurraga y colaboradores, se analizaron nueve estudios controlados en los que se comparó la potenciación del litio sumado a un antidepresivo contra placebo en la DRT, observándose una significativa superioridad a favor del litio (tasa de respuesta de 41.2 % versus 14.4 %), con un NNT de moderada valencia (Undurraga et al., 2019). Otro punto de interés es que los pacientes tratados con litio en niveles terapéuticos adecuados permanecerían sin recaídas a largo plazo (Bschor, 2014). Todo lo señalado, además de lo aportado por diversas guías de tratamiento (Kennedy et al., 2016; Corrales et al., 2020) mostraría la eficacia de la potenciación con litio a tal punto que se lo ubica como una de las primeras indicaciones en la DRT (Corrales et al., 2020).

Para finalizar, y en relación a la utilización del litio en la DU, se realizan las siguientes recomendaciones:

- Formalizar un cuidadoso y exhaustivo proceso diagnóstico, con el objeto de diferenciar la DU de la DB.
- La evidencia muestra que la adición de litio a un esquema con antidepresivos sería eficaz y claramente recomendable en el TDM, tanto en la fase aguda como en la profilaxis de futuras recurrencias.
- En la DRT, se sugiere su uso como estrategia potenciadora de primera línea.
- En cambio, la evidencia es escasa y no concluyente como monoterapia, por lo que no sería recomendable su utilización como agente único en la fase aguda del TDM.
- Una indicación adicional sería en aquellos pacientes con TDM e ideación suicida persistente.

## 14. El papel del litio en la neuroprogresión

La neurodegeneración es un proceso patológico caracterizado por el deterioro, la disfunción y la pérdida

neuronal progresiva debido a la alteración mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis. A este respecto, existe un efecto degenerativo acumulativo en la corteza de pacientes con TB en comparación con individuos no afectados, lo que refuerza la idea de que la neuroprogresión es operativa en el curso natural de esta patología. Actualmente, existe fuerte evidencia de los procesos neuropatológicos progresivos en el TB. En efecto, la neuroprotección que mitiga el cambio de volumen en regiones del cerebro, las vías que promueven el crecimiento neuronal, la proliferación y la protección contra las injurias neuronales o gliales constituyen un supuesto andamiaje teórico biológico para el tratamiento del estadio temprano, mejorando el pronóstico de esta enfermedad.

Numerosos estudios han mostrado anomalías morfológicas en los cerebros de pacientes bipolares, lo que sugiere que este trastorno –altamente hereditario– puede presentar cambios progresivos y perjudiciales en la estructura cerebral.

En un modelo más completo, capaz de explicar algunas de las características clínicas del TB, la comprensión actual de su neurobiología ha cambiado desde un enfoque inicial en las monoaminas, incluyendo posteriormente evidencia de modificaciones en los sistemas de segundos mensajeros intracelulares y, más recientemente, incorporando cambios en las citoquinas proinflamatorias (tales como la TNF $\alpha$  o la IL10), los corticosteroides, las neurotrofinas (tales como el BDNF), la generación de energía mitocondrial, el estrés oxidativo y la neurogénesis. Estas características incluyen el acortamiento progresivo del intervalo entre episodios con cada recurrencia, que ocurre junto con una probabilidad reducida de respuesta al tratamiento a medida que avanza la enfermedad.

La carga alostática ocasionada por el estrés, la comorbilidad y otros factores de riesgo puede llevar a los cambios progresivos mencionados previamente en el TB. Además, el deterioro cognitivo y funcional, la refractariedad al tratamiento, las hospitalizaciones y los intentos de suicidio son los principales resultados clínicos relacionados con la neuroprogresión en el TB.

A lo largo de los años –especialmente en los casos de falta de adherencia al tratamiento– se produce un empeoramiento de la capacidad cognitiva, refractariedad a la farmacoterapia y menores intervalos entre episodios.

La neuroprogresión en el cerebro de los pacientes con TB se puede estadificar. Estas etapas generalmente se conocen como: a) prodrómicas; b) tempranas; c) intermedias; y d) tardías. Los factores genéticos, los

antecedentes familiares de TB y el estado de ánimo por debajo del umbral son característicos de la fase prodrómica.

#### **14.1. Evidencia de cambios neuroanatómicos en cerebros de pacientes con TB**

Diversas regiones del cerebro están implicadas e incluyen la corteza cingulada anterior, la amígdala, el hipocampo, los ganglios basales y la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal. Los estudios de imágenes de resonancia magnética (IRM) y el examen neuropatológico de cerebros de pacientes con TB muestran volúmenes reducidos en el hipocampo, la amígdala, el tálamo y una reducción del grosor cortical y una disminución del grosor en la corteza prefrontal dorsolateral.

Las modificaciones estructurales en la amígdala pueden estar vinculadas a la progresión del TB. Además, hay cambios en los tractos de materia blanca que conectan la corteza cingulada anterior con la amígdala y el hipocampo, y el lóbulo frontal con la amígdala, el hipocampo, el tálamo y la circunvolución cingulada. Esto sugiere que los pacientes con TB tienen conexiones comprometidas entre las regiones cerebrales frontal-subcortical y lóbulo-límbico prefrontal. Una revisión sistemática publicada recientemente confirmó que las anomalías de la sustancia blanca observadas en pacientes con TB podrían prevenirse mediante el tratamiento con litio.

Si bien se observa una hipertrofia en algunas regiones del cerebro –relacionadas, por ejemplo, a una elevada respuesta al estrés– al comienzo de la enfermedad, en estadios tardíos ocurren pérdidas volumétricas.

La intervención temprana puede ser beneficiosa para inhibir los cambios deletéreos de la cascada bioquímica asociada con el TB (especialmente el estrés oxidativo e inflamación), al tiempo que se ejercen efectos neuroprotectores.

#### **14.2. Efecto neuroprotector del litio**

Además de sus propiedades estabilizadoras del estado de ánimo, el litio ejerce una acción antisuicida, inmunomoduladora y neuroprotectora. Así, el fármaco puede proteger contra la demencia y se han observado algunos efectos verdaderamente prometedores en los trastornos neurodegenerativos.

El potencial efecto neuroprotector del litio contra la degeneración de las células neurales está mediado por la inducción de factores antiinflamatorios, enzimas antioxidantes y captadores de radicales libres para prevenir la disfunción mitocondrial. Así, el ion actúa como un agente neuroprotector contra la neu-

rodegeneración al prevenir la inflamación, el estrés oxidativo, la apoptosis y la disfunción mitocondrial mediante las vías de señalización PI3-Akt-GSK3 $\beta$  y PI3-Akt-CREB-BDNF. Asimismo, algunos estudios sugieren que el sistema purinérgico podría estar involucrado en la acción neuroprotectora del litio.

En un experimento se pudo comprobar la acción neuroprotectora del litio en linajes celulares neuronales y microgliales contra el efecto inducido por el ATP. Los resultados indicaron que si bien el ion es capaz de prevenir la muerte en las células de origen neuronal, no pudo hacerlo en las de origen microglial. Dicho de otro modo, es más probable que la acción protectora del litio contra los efectos del ATP ocurra específicamente en las neuronas y no en la microglia.

En un futuro cercano, se espera que los enfoques de la medicina de precisión mejoren el diagnóstico y amplíen las opciones de tratamiento. En este sentido, el equilibrio entre la neuroprogresión y la neuroprotección es un factor clave en el campo de la psiquiatría.

## 15. Uso del litio en demencias y otros trastornos neurocognitivos / neuropsiquiátricos

Existe un consenso creciente en la literatura de que el litio puede proporcionar neuroprotección al actuar sobre múltiples procesos en los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la lesión cerebral traumática y el accidente cerebrovascular (Aziz et al., 2020).

En efecto, el progreso de la evidencia indica la eficacia del litio en neuropsiquiatría, lo que apunta a mecanismos superpuestos que ocurren dentro de distintas poblaciones neuronales. De hecho, la misma vía –dependiendo de qué circuito opere– puede caer en los dominios psiquiátrico y/o neurológico. En este sentido, el litio restaura tanto la neurotransmisión como la estructura cerebral, revelando que los trastornos psiquiátricos y neurológicos comparten mecanismos morfológicos y moleculares disfuncionales comunes que pueden involucrar distintos circuitos cerebrales (Puglisi-Allegra et al., 2021).

Por un lado, Forlenza y colaboradores (Forlenza et al., 2016) encontraron efectos neuroprotectores del litio en modelos preclínicos de neurodegeneración; por el otro, también describieron sus beneficios terapéuticos en la función cognitiva y biomarcadores reducidos en ensayos clínicos de pacientes amnésicos y con en-

fermedad de Alzheimer con deterioro cognitivo leve, en dosis del ion más bajas que las que normalmente se utilizan para lograr la eutimia.

Además, Wilson y colaboradores (Wilson et al., 2020) informaron que una nueva formulación de litio en microdosis (denominada NP03) tiene efectos modificadores en un modelo de rata transgénica de amiloidosis que imita a la enfermedad de Alzheimer en etapas previas a la placa, antes de la amiloidosis franca. También hallaron que reduce la pérdida de botones colinérgicos en el hipocampo, los niveles de amiloide- $\beta$ 42 cortical soluble e insoluble y el número de placas de amiloide- $\beta$  en el hipocampo. Estos resultados indican que la microdosis de litio NP03 es eficaz en etapas posteriores de la patología amiloide, después de la aparición de placas de amiloide- $\beta$ .

Como lo demuestran los estudios traslacionales y clínicos recientes, es verdaderamente un paso significativo que el litio se considere como un posible fármaco neuroprotector en la ELA. Asimismo, es notable que los efectos modificadores del litio en la enfermedad ocurren en una subpoblación específica de pacientes con ELA, que expresan diferentes variantes de la proteína UNC13, que a su vez están vinculadas al TB y al espectro de ELA/demencia frontotemporal (DFT).

Los trastornos psiquiátricos sensibles al litio (como el TB, la depresión y la ansiedad), a menudo pueden preceder a la ELA/DFT, y la profilaxis con el ion en los trastornos del estado de ánimo se asocia con una prevalencia reducida de estas patologías. El litio puede actuar sobre los cambios relacionados con la proteína UNC13 de la actividad sináptica, que producen síntomas neurológicos y psiquiátricos concomitantes. Los posibles efectos neuroprotectores del litio se basan en el hecho de que modula varias vías intracelulares vinculadas con el estrés del retículo endoplasmático, la respuesta a proteínas desplegadas (en inglés, *unfolded protein response* o simplemente UPR) y la autofagia. Futuras investigaciones pueden revelar posibles mecanismos neurobiológicos que operan temprano en la ELA/DFT. Así, se podrá contar con agentes que intervengan en la prevención o en la terapéutica (Limanaqi et al., 2019).

La lesión cerebral traumática es un factor de riesgo para un grupo de enfermedades neurodegenerativas denominadas tauopatías, que incluyen a la enfermedad de Alzheimer y a la encefalopatía traumática crónica. Las tauopatías están relacionadas patológicamente con la acumulación de la proteína tau hiperfosforilada (P-tau) y aumento de la proteína tau Total (T-tau). Rubinstein y colaboradores (2019) observaron una reversión del comportamiento anormal



y los déficits cognitivos en ratones rmCHI tratados con cloruro de litio, en comparación con los ratones rmCHI no tratados, a lo largo del tiempo. Asimismo, los niveles de T-tau, pero más predominantemente de P-tau, se redujeron de modo significativo en la corteza y el plasma de los tratados con cloruro de litio, acercándose a los niveles de biomarcadores en ratones simulados y tratados con fármacos durante el período de estudio (Rubenstein et al., 2019).

Por más de 50 años, se ha utilizado al litio en desórdenes bipolares y otras indicaciones, demostrando ser un agente eficaz y bien tolerado en dosis adecuadas. Ahora, un nuevo cuerpo de evidencias está mostrando efectos neuroprotectores que pueden expresarse en diferentes patologías neuropsiquiátricas, más allá del espectro bipolar. En un futuro no muy lejano serán imprescindibles algunos estudios para esclarecer el papel de este fármaco en cada una de ellas.

## 16. Uso del litio en la población infantojuvenil

A pesar de que durante décadas generó considerable resistencia en los especialistas de la salud dedicados al tratamiento de patologías en pacientes infantojuveniles, el litio constituye un principio activo sumamente efectivo y seguro en niños y adolescentes con dificultades del humor (Youngerman & Canino, 1978).

En este sentido, es importante destacar que, en esta población especial, la enfermedad bipolar tiene una prevalencia semejante a la de los adultos y el litio integra uno de los fármacos de primera elección como estabilizador del humor. Además, si bien se usa *off label* en tres indicaciones en pacientes menores de 12 años (esto es, en la manía aguda infantojuvenil, en la manía mixta infantojuvenil y en el tratamiento de mantenimiento del TB I), actualmente la FDA ha aprobado su utilización en niños mayores a esta edad.

### 16.1. Evidencia de efectividad

Una revisión sistemática analizó más de 30 estudios, dentro de los cuales 12 (aleatorizados y controlados) demostraron eficacia para la manía aguda en hasta el 50 % de los pacientes y de la eficacia en la etapa de mantenimiento a largo plazo.

Teniendo en cuenta los diferentes grupos de pacientes bipolares, la eficacia del litio para los síntomas maníacos fue mayor en los pacientes con inicio en la adolescencia en comparación con los pacientes con inicio prepuberal. Los adolescentes maníacos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) comórbido mostraron una mejoría menos robusta y más lenta con litio en comparación con los

pacientes sin esta patología comórbida. En individuos con abuso de sustancias y TB, el litio fue efectivo para ambas condiciones (Amerio et al., 2018).

Ann Duffy y colaboradores realizaron una revisión que incluía ensayos clínicos con litio en la población infantojuvenil –con diagnóstico de TB y que habían presentado un episodio maníaco o mixto– de hasta 18 años. Un grupo de 176 pacientes fueron tratados con litio como monoterapia o en forma conjunta con risperidona. Los resultados de eficacia sugirieron que el ion es superior al placebo, pero significativamente menos eficaz que la risperidona para el tratamiento de los episodios maníacos/mixtos prolongados y el TDAH comórbido en niños prepuberales (Duffy et al., 2018)

### 16.2. Manejo del litio en la población infantojuvenil

#### 16.2.1. Evaluación previa

- Hemograma y hepatograma completos.
- Ionograma.
- Perfil tiroideo.
- Función renal.
- Electroencefalograma (EEG).
- Electrocardiograma (ECG).

#### 16.2.2. Cómo y cuándo pedir la determinación de la concentración sérica de litio

- La extracción de sangre siempre debe realizarse 12 horas después de la última toma.
- Cada vez que se lleva a cabo un incremento de dosis, la determinación debe hacerse a los 10 días.
- Durante los primeros seis meses de tratamiento, deberán pedirse litemias cada dos meses.
- Ante episodios de gastroenterocolitis, fiebres altas o infecciones, es posible que los niños presenten diarreas o vómitos, de manera que la concentración del litio en sangre puede modificarse por deshidratación. En estos casos, es crucial educar a la familia en la necesidad de hidratar de manera urgente al niño, y si fuera necesario, controlar la litemia en el ámbito hospitalario.
- Al hacer deportes, los niños y adolescentes también pueden perder líquido por transpiración, por lo que las actividades físicas –sobre todo en verano– deben acompañarse de hidratación oral constante.

#### 16.2.3. Efectos adversos en niños y adolescentes

- Se deben considerar los mismos efectos adversos que en la población adulta.
- Debido al efecto del ion sobre la diuresis, es posible que algunos niños experimenten episodios de enu-



resis. En consecuencia, deberán evaluarse no solo la función renal sino también la concentración y el volumen urinario diario.

- En la consulta familiar, es necesario mencionar el posible aumento de peso del paciente durante el tratamiento con litio y subrayar la necesidad de incluir actividad física desde el inicio del tratamiento.

#### 16.2.4. Dosificación

- Comenzar con una dosis de 150 mg de litio por la noche e incrementar semanalmente 150 a 300 mg. Estos incrementos deberán ser precedidos de determinaciones de la concentración sérica del ion.
- Es recomendable dividir la dosis total en dos o tres tomas al día. La dosis objetivo recomendada de litio en niños y adolescentes es de 30 mg/kg/día, con niveles séricos de 0.6 a 1.2 mmol/l, aunque otros autores sugieren una dosificación más agresiva en pacientes maníacos agudos o con episodios mixtos. Por ejemplo, la FDA recomienda una dosificación hasta lograr una respuesta terapéutica, o un nivel sanguíneo máximo de 1.4 mmol/l, o bien hasta que se presente un efecto secundario limitante de la dosis. Como consecuencia, esta revisión se alinea en todo con las pautas mencionadas (es decir, con un rango de dosis que oscila entre 10-30 mg/kg/día y niveles séricos del ion de 0.6 a 1.5 mmol/l).

Finalmente, es necesario mencionar que en la actualidad algunos médicos todavía muestran cierta resistencia a prescribir litio en la población infantojuvenil. Además, cuando se evalúan los esquemas farmacológicos complejos que reciben niños y adolescentes con TB, a menudo se deben utilizar más de un fármaco psicotrópico. En este contexto, solo el 2 % recibe litio en monoterapia (Duffy et al., 2018).

## 17. Uso del litio durante el período perinatal

El litio tiene un papel fundamental en el tratamiento de los TB. Sin embargo, durante décadas, su uso en el período perinatal ha estado limitado debido a la información desprendida de los primeros reportes que notificaban un aumento de hasta 400 veces el riesgo de ocurrencia de malformaciones cardíacas (Schou et al., 1973; Weinstein y Goldfield, 1975). El reanálisis de esos datos iniciales sobre litio que sobreestimaban el riesgo de malformaciones cardíacas (Cohen et al., 1994), las nuevas investigaciones sobre su eficacia y seguridad (Fornaro et al., 2020) y el reconocimiento de los riesgos de recaída para la salud maternofetal

de la enfermedad bipolar (Rusner et al., 2016) llevaron a que numerosos expertos en salud mental perinatal ubiquen al litio como una opción viable para el manejo de los TB durante el embarazo y el posparto (Cohen, 2007; Osborne, 2018; Yonkers et al., 2004). En este apartado se resumen los principales hallazgos de los últimos veinte años respecto de este principio activo durante el período perinatal.

### 17.1. Eficacia del litio durante el período perinatal

El litio es efectivo para tratar los TB durante el período perinatal (Janiri et al., 2023). En efecto, es el fármaco con más evidencia en la prevención de recurrencias posparto (Fornaro et al., 2020; Uguz, 2020; Wesseloo et al., 2016). Asimismo, las mujeres con TB en tratamiento con el ion tienen menos riesgo de recaída durante el embarazo que aquellas que lo discontinúan (Stevens et al., 2019; Uguz, 2020).

El litio tiene eficacia para el tratamiento agudo de la psicosis puerperal (Bergink et al., 2011) y está indicado inmediatamente después del nacimiento para prevenir los episodios en mujeres con antecedentes de esta patología (Bergink et al., 2012; Osborne, 2018).

### 17.2. Seguridad del litio durante el período perinatal

#### 17.2.1. Período preconcepcional

No existen estudios sobre la influencia del tratamiento del litio sobre la fertilidad humana. No obstante, algunas investigaciones recientes en animales no encontraron que, en dosis terapéuticas, el catión altere la fertilidad (van Deun et al., 2021). La planificación y la optimización del esquema de tratamiento, la indicación de ácido fólico en los meses previos a la concepción y la revisión del eje tiroideo son primordiales durante este período.

#### 17.2.2. Aborto y malformaciones mayores

Dos investigaciones han concluido que los abortos espontáneos son más frecuentes en mujeres en tratamiento con litio (Diav-Citrin et al., 2014; Poels et al., 2020). Sin embargo, estos estudios no permitieron identificar en qué medida este hallazgo se relaciona en forma directa al ion o a otras variables clínicas no consideradas (Fornaro et al., 2020).

El uso del litio en el primer trimestre de embarazo se ha asociado con un leve aumento de malformaciones mayores y de malformaciones cardíacas (Fornaro et al., 2020). No obstante, en la actualidad, el riesgo de malformaciones cardíacas es significativamente

menor que el informado en los primeros hallazgos: su frecuencia en valores absolutos es baja (1.2 %) y tiende a atenuarse si el grupo de comparación son mujeres con trastornos de ánimo (y no la población general) (Janiri et al., 2023). Además, el litio ha mostrado un efecto dosis-dependiente en relación a la ocurrencia de malformaciones cardíacas, y la prescripción de más de 900 mg/día se ha asociado a un aumento significativo en la aparición de anomalías congénitas cardíacas (Patorno et al., 2017).

El suplemento con ácido fólico, la revisión del eje tiroideo y la prevención de la deshidratación en casos de hiperémesis son importantes en este período. La disminución de la dosis o el retiro de un tratamiento con litio durante el primer trimestre deben ser ponderados siempre junto con el riesgo de recaída del TB. La suspensión rápida del ion se asocia con recurrencias tempranas de la enfermedad (Viguera et al., 2000).

### 17.2.3. Complicaciones obstétricas y neonatales

No se ha observado que las complicaciones obstétricas sean más frecuentes en mujeres tratadas con litio cuando el grupo de comparación son mujeres con TB (Munk-Olsen et al., 2018). La comparación de la evolución neonatal en embarazos expuestos al catión versus los no expuestos no encontró asociación con el riesgo de prematuridad ni el de bajo peso al nacer (Fornaro et al., 2020). Distintos estudios han mostrado que las litemias mayores a 0.64 mmol/l se vinculan con menores puntajes en la escala de Apgar, mayor riesgo de ingreso y estadías más largas en UCI neonatales (Munk-Olsen et al., 2018; Newport et al., 2005; Torfs et al., 2022). Existen reportes de casos aislados sobre neonatos que presentaron toxicidad por litio, alteraciones renales, distrés respiratorio e hipotiroidismo, entre otros (Hermann et al., 2019). Dado que también se han identificado complicaciones en mujeres con TB sin tratamiento, los estudios actuales no permiten identificar cuál es el papel del litio y cuál es el impacto de la enfermedad –o de otras variables clínicas– asociadas a los TB en esos hallazgos.

En los últimos años se ha empezado a conocer mejor la farmacocinética del litio. Los valores plasmáticos pueden variar a lo largo del embarazo, por lo que los investigadores han recomendado la revisión de litemias: a) con frecuencia mensual hasta la semana 33 de gestación; y b) con frecuencia semanal a partir de la semana 34 (Wesseloo et al., 2017). Luego del nacimiento, está indicado regresar a las dosis pregestacionales de litio y realizar litemias con frecuencia bisemanal durante las primeras dos semanas posparto o ante la aparición

de efectos adversos (Clark et al., 2022; Molenaar et al., 2021). Asimismo, y con el fin de disminuir la ocurrencia de complicaciones neonatales, la suspensión del litio previo al parto debe ser ponderado junto al alto riesgo de recaída puerperal de los TB.

### 17.2.4. Teratogenia neuroconductual

Hasta la fecha, no hay estudios que hayan encontrado que la exposición al litio *in utero* se asocie con alteraciones en el desarrollo neurocognitivo de niños y adolescentes (Schou, 1976; Poels et al., 2018).

### 17.2.5. Lactancia

Las revisiones sistemáticas (que reunieron reportes y series de casos) y un estudio prospectivo sugieren que, durante la lactancia materna, el litio puede ser seguro (Heinonen et al., 2022; Imaz et al., 2019, 2021). Pero en este escenario de evidencia limitada, algunos expertos la desaconsejan (Galbally et al., 2018; Hermann et al., 2019), mientras que otros la consideran una práctica segura en monoterapia en la medida que se realicen controles clínicos y de laboratorios periódicos tanto a la madre como al lactante (Imaz et al., 2021; Pacchiarotti et al., 2016).

Para concluir, dados los avances actuales del conocimiento del litio en el período perinatal, es posible suponer que los próximos años traerán más evidencia sobre el tema. Mientras tanto, el trabajo multidisciplinario de profesionales de salud (es decir, expertos en psiquiatría perinatal, médicos tocoginecólogos y médicos pediatras), la planificación del tratamiento basado en la evidencia y el proceso de decisión informada son fundamentales para el manejo del TB durante el período perinatal.

## 18. Principales interacciones farmacológicas y alimentarias con el litio

El tratamiento con el litio suele ser muy efectivo y relativamente seguro cuando es utilizado en monoterapia (Gabriel et al., 2023). Sin embargo, su utilización asociada con otros fármacos es muy frecuente en las personas que son tratadas, por ejemplo, por depresiones resistentes al tratamiento o con diagnóstico de TB. Del mismo modo, se pueden utilizar, por distintos motivos, otros tipos de medicamentos no psiquiátricos para tratar, de manera esporádica o crónica, cuadros intercurrentes (Dorée et al., 2007; Gabriel et al., 2023). Por lo tanto, es un riesgo frecuente que existan interacciones farmacológicas de diversos tipos, como es el caso de las interacciones farmacocinéticas ya que son las más frecuentemente reportadas (Malhi et al.,

2020). Por lo tanto, es de vital importancia anticipar las posibles situaciones que puedan modificar la respuesta al tratamiento y/o poner en riesgo la integridad física o la vida de los pacientes. A continuación se mencionan, en referencia a su impacto clínico y riesgo para el paciente, algunas de las interacciones más relevantes que se han descrito en la literatura científica.

## 18.1. Psicofármacos

### 18.1.1. Litio y estabilizadores del ánimo

La combinación de los estabilizadores del ánimo con el litio es utilizada por muchos especialistas debido al potencial efecto sinérgico que ha sido reportado con frecuencia en estudios clínicos (Schatzberg y Nemeroff, 2006). Sin embargo, los informes de aumento de efectos adversos asociados a las interacciones con otros estabilizadores en general no pueden atribuirse a factores farmacocinéticos, sino a la sumatoria de efectos adversos propios de cada medicamento (por ejemplo, sedación, aumento de peso, etc.) (Schatzberg y Nemeroff, 2006). Por otra parte, los reportes iniciales de un posible incremento de neurotoxicidad en la combinación del litio con la carbamazepina no ha podido demostrarse fehacientemente en estudios controlados (Chaudhry y Waters, 1983; Dunner, 2003).

Finalmente, existe evidencia de interacciones entre el litio y el topiramato, que en algunos casos provoca neurotoxicidad, y que pueden asociarse tanto al efecto inhibidor del topiramato sobre la anhidrasa carbónica (que puede incrementar transitoriamente el *clearance* renal de cationes, como el del litio y disminuir su concentración plasmática) como a la disminución del *clearance* de topiramato (que puede producir un incremento de su concentración plasmática) (Bialer et al., 2006; Khan y Shah, 2017).

### 18.1.2. Antipsicóticos

El tratamiento con el litio se ha visto asociado con un incremento de algunos efectos adversos motores de los antipsicóticos, como es el caso de las disquinesias (Dunner, 2003). Además, los neurolépticos –como la risperidona, la clozapina, las fenotiazinas y, en particular, el haloperidol–, en ocasiones se han asociado con neurotoxicidad que se puede manifestar clínicamente con confusión, desorientación, letargo y temblor (Boora et al., 2008; Finley, 2016; Hsu et al., 2016). Así también, existen reportes de nefrotoxicidad y neurotoxicidad asociados a la combinación del litio con la risperidona, tanto en sus formas farmacéuticas orales como en las inyectables (Hsu et al., 2016).

Sin embargo, la interacción que hasta ahora más ha llamado la atención es con el haloperidol, ya que un

número significativo de pacientes que participaron en un estudio publicado por Cohen y Cohen desarrollaron síntomas neuromusculares severos, hipertermia y fluctuaciones del nivel de conciencia (Cohen y Cohen, 1974; Boora et al., 2008). Este síndrome, denominado encefalopatía litio-neuroléptico, sigue siendo una preocupación que reaparece periódicamente en la literatura científica y cuya validez es cuestionada por muchos autores, sin llegar a ser aceptada o rechazada universalmente de manera definitiva (Lambreva et al., 2005).

### 18.1.3. Antidepresivos

La estrategia de aumentación con el litio para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (DRT), así como el uso de antidepresivos y del litio para el tratamiento del TB plantea una preocupación acerca de la posible interacción farmacológica; sin embargo, su incidencia es muy poco frecuente (Finley, 2016).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o duales y los antidepresivos tricíclicos (ADT) se han reportado asociándose con neurotoxicidad y con inducción de síndrome serotoninérgico (Öhman, 1993; Troy et al., 1996; Januel et al., 2002; Adan-Manes et al., 2006). No obstante, los estudios controlados con placebo no lograron confirmar estos reportes, por lo que se sugiere actuar con cautela al indicar las asociaciones para detectar precozmente los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico y poder actuar tempranamente para corregir la situación (Gruwez et al., 2007).

## 18.2. Otros medicamentos

### 18.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los antiinflamatorios, incluyendo al ibuprofeno y los inhibidores de la COX-2, pueden aumentar los niveles de litio debido a que la mayoría de ellos modifican la eliminación renal del ion, lo que conduce a un incremento de los efectos secundarios o provocar neurotoxicidad (Dunner, 2003). Se debe tener en cuenta que la utilización de antiinflamatorios sin prescripción médica es muy frecuente. Por lo tanto, es importante advertir acerca de esta posible interacción a los pacientes que están en tratamiento con el litio. Además, si está indicada la utilización de algún AINE, deben realizarse controles más estrictos de las concentraciones plasmáticas del ion. Incluso es posible que se requieran dosificaciones más bajas del litio (Finley, 2016; Mahli et al., 2020).

### 18.2.2. Diuréticos

El litio es ampliamente absorbido en el tubo digestivo y suele distribuirse en el organismo de manera similar

al cloruro de sodio; sin embargo, la principal determinante de la concentración de este ion es la excreción renal (Mahli et al., 2020). Por lo tanto, todos aquellos fármacos –como los diuréticos– que modifiquen sustancialmente el filtrado renal, provocarán variaciones de la concentración plasmática del litio (Mahli et al., 2020). Sin embargo, el mecanismo de acción de cada grupo de diuréticos les confiere efectos diferentes sobre la farmacocinética del ion (Crabtree et al., 1991). Característicamente, los diuréticos tiazídicos, que aumentan la reabsorción de cloruro de sodio, disminuyen la eliminación de litio, provocando eventualmente un peligroso aumento de su concentración plasmática (Eyer et al., 2006; Mahli et al., 2020). Por ejemplo, la hidroclorotiazida provoca un incremento de la eliminación de sodio en el túbulo contorneado distal, por lo que el riñón intenta compensar este efecto reteniendo sodio en otras partes del glomérulo; al ser el litio un catión monovalente, es “confundido” como cloruro de sodio y su *clearance* disminuye. Esta disminución puede originar litemias elevadas en algunos pacientes (por ejemplo, de 0.9 mmol/l) y fácilmente inducir niveles plasmáticos tóxicos (Sandson, 2003).

Por otra parte, algunos diuréticos –como la acetolamida y el manitol– se han asociado con una disminución de los niveles plasmáticos del ion, que en ocasiones puede conducir eventualmente a la pérdida de la eficacia del litio (Dunner, 2003).

### 18.2.3. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

Pueden aumentar los niveles plasmáticos de litio, lo que exagera los efectos secundarios o eventualmente provoca neurotoxicidad (Stahl, 2017).

Se sugieren controles más estrictos de las concentraciones de litio cuando se prescriben estos medicamentos y probablemente sea necesario reducir la dosis del litio hasta que se logre una concentración terapéutica estable. Del mismo modo, se requiere una vigilancia más estrecha cuando se suspenden estos medicamentos por posibles eventos relacionados a la pérdida de la eficacia (Mahli et al., 2020).

### 18.2.4. Antiasmáticos

Algunas xantinas –como la teofilina y la aminofilina– que son utilizadas para el tratamiento del asma bronquial se han asociado al aumento del *clearance* renal del litio, provocando una disminución de sus niveles plasmáticos y ocasionales pérdidas de la eficacia terapéutica (Dunner, 2003).

### 18.2.5. Metronidazol

Puede aumentar los niveles de litio e incrementar el índice de efectos secundarios o provocar neurotoxicidad (Teicher et al., 1987; Stahl, 2017).

## 18.3. Factores fisiológicos y dietarios vinculados con el litio

Existen reportes de modificaciones de la farmacocinética y de la farmacodinamia del litio asociadas con modificaciones fisiológicas propias de la edad, como por ejemplo los cambios del medio interno y de la hidratación (Dunner, 2003). Es decir, los cambios del medio interno, propios del envejecimiento, incrementan los niveles de litio y aumentan la frecuencia de sus efectos adversos y tóxicos (Dunner, 2003).

Asimismo, en personas jóvenes, el impacto que puede provocar la deshidratación fisiológica o secundaria a otras patologías que modifican la estabilidad del medio interno tienden a incrementar los efectos tóxicos y las interacciones farmacológicas (Dunner, 2003). Conviene destacar que el abuso de alcohol –que se caracteriza por su impacto sobre el medio interno y el potencial aumento de la concentración plasmática del litio– puede incluirse entre las interacciones farmacológicas en el campo de la salud mental (Anton et al., 1985). Contrariamente, el consumo de cafeína se ha asociado con la disminución de la concentración plasmática y una eventual disminución de la eficacia del litio (Bikin et al., 1982).

Por último, existen algunas variaciones dietéticas que pueden alterar los niveles plasmáticos del litio: mientras que las dietas bajas en sodio aumentan los niveles plasmáticos del ion, las altas en sodio los disminuyen (Dunner, 2003). Sin embargo, es importante destacar que los individuos cuyas dietas alternan entre períodos de alto contenido de sodio (por ejemplo, alimentos en salmuera o embutidos) y de bajo contenido, incrementan la variabilidad de las concentraciones terapéuticas del litio, oscilando entre períodos de menor efecto terapéutico con períodos de alto riesgo de toxicidad y efectos adversos (Dunner, 2003).

## 19. Evaluación, manejo de los efectos adversos y contraindicaciones del litio

Existen numerosos efectos adversos que pueden presentarse cuando se utiliza el litio en terapias tanto en el corto como en el largo plazo. A continuación se analizarán los más frecuentes y, además, se incluirán pautas para su adecuado manejo.



**Tabla 3.** Efectos farmacológicos y dietéticos sobre la concentración plasmática

Grupo farmacológico, tipo de alimento o situación fisiológica	Efecto sobre la litemia	Acción sugerida
Estabilizadores del ánimo	Sin cambios	N/A
Topiramato	Disminuye	Monitorear
Antipsicóticos	No cambia (neurotoxicidad)	N/A (monitorear)
Antidepresivos	No cambia (síndrome serotoninérgico)	N/A (monitorear)
AINE	Aumenta	Monitorear
Diuréticos tiazídicos	Aumenta	Modificar dosis
Diuréticos del aza	Aumenta	Monitorear
Diuréticos ahorradores de potasio	No la modifica	N/A
Diuréticos osmóticos	Disminuye	Monitorear
Inhibidores de la ECA	Aumenta	Modificar dosis
Metilxantinas	Disminuye	Monitorear
Deshidratación	Aumenta	Monitorear
Consumo de alcohol	Aumenta	Monitorear
Dieta rica en sodio	Disminuye	Monitorear

N/A: no hay evidencia suficiente para concluir que las interacciones puedan tener consecuencias clínicamente significativas y se puede continuar con los monitoreos habituales propios del tratamiento con litio; Monitorear: la evidencia sugiere interacciones significativas y se propone aplicar un plan de monitoreo intensivo para evitar posibles consecuencias y modificar las dosificaciones si fuere necesario; Modificar dosis: la evidencia sugiere interacciones significativas o peligrosas y se propone realizar modificaciones de dosis para evitar posibles consecuencias peligrosas o considerar tratamientos alternativos. (Schatzberg y Nemeroff, 2006, 2016; Bialer et al., 2006; Hsu et al., 2016; Januel et al., 2002; Stahl, 2017; Bikin et al., 1982; Dunner, 2003; Anton et al., 1985.)

### 19.1. Efectos adversos gastrointestinales

Las náuseas son un efecto adverso habitual, que tiende a desaparecer conforme pasa el tiempo desde la primera toma. En este contexto, se recomienda: a) administrar el medicamento junto con las comidas; b) prescribir comprimidos XR; o c) dividir la dosis aconsejada en varias tomas a lo largo del día (Rao et al., 1983). Por otro lado, la aparición de vómitos se asocia a la posibilidad de intoxicación con litio. Finalmente, en un 10 % de los pacientes, se observa la aparición de diarrea: las mayores tasas de este síntoma suceden en pacientes con litemias superiores a 0.8 mmol/l (Vestergaard et al., 1988).

### 19.2. Temblor

Los estudios muestran un amplio rango de incidencia de temblor, entre el 4 % y el 65 % de los pacientes, debido a diferencias en el reporte de efectos adversos (Gelenberg y Jefferson, 1995). Clínicamente indistinguible del temblor esencial, se torna más evidente cuando el paciente debe realizar una actividad, como sostener una taza o escribir (Baek et al., 2013). El temblor producido por el litio puede potenciarse por la ansiedad, el consumo de café, la abstinencia alcohólica y la administración concomitante de otros medicamentos (como los antidepresivos o el ácido valproico)

(Vestergaard et al., 1988). Una vez descartada la toxicidad mediante la determinación de la concentración plasmática del ion, la conducta terapéutica más habitual consiste en la adición de  $\beta$ -bloqueantes, sobre todo en aquellas ocasiones donde el temblor es severo, moderado o bien genera incomodidad en el paciente (Gitlin, 2016). En efecto, el  $\beta$ -bloqueante más habitualmente prescrito es propranolol, en una dosis que oscila entre 40 y 120 mg/día (Baek et al., 2013). Finalmente, es importante mencionar que la utilización de este último principio activo está contraindicado en pacientes con asma bronquial, bloqueo de primer grado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardíaca.

### 19.3. Efectos adversos renales

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) se caracteriza por una menor capacidad del riñón para concentrar la orina debido a una insensibilidad del túbulo distal de la nefrona a la hormona antidiurética (HAD), lo que provoca polidipsia, orina diluida (con una osmolaridad menor a 300 mOsm/kg) y poliuria (con un volumen urinario mayor a 3 l/día). La utilización de litio constituye una de las principales causas de DIN (Stone, 1999).

La incidencia de la DIN en los pacientes en tratamiento con litio varía ampliamente entre los dife-

rentes estudios, con una prevalencia que oscila entre 20-87 % (Azab et al., 2015). Las alteraciones en la capacidad de concentración de la orina tienden a aparecer luego de 2-4 meses de iniciado del tratamiento con el ion (Boton et al., 1987), aunque pueden hacerse más evidentes con el uso crónico del fármaco (Bendz et al., 2001). En caso de detectar DIN por la administración del litio se recomienda el tratamiento con la amilorida, en una dosis de 5-10 mg/día (Bedford et al., 2008).

Por otro lado, el efecto adverso más temido previo a la administración del litio en pacientes con TB probablemente sea el daño renal crónico, lo que en parte justifica el hecho de que solo el 20 % de los psiquiatras argentinos que participaron en una encuesta en el año 2011 hayan ubicado al catión como la primera opción terapéutica en el manejo de los TB (Strejilevich et al., 2011). En efecto, estos resultados son contrarios a los niveles de recomendación del litio en las principales guías de tratamiento (Cetkovich-Bakmas et al., 2022; Yatham et al., 2018).

El litio exhibe una potencial acción citotóxica en el conducto colector mediado por: a) el canal epitelial de sodio (ENaC, por sus siglas en inglés); b) la inhibición de la enzima GSK3 $\beta$ ; y c) el incremento de las especies reactivas del oxígeno (Grünfeld y Rossier, 2009). En el análisis histopatológico de pacientes en tratamiento crónico con litio se ha documentado atrofia tubular y fibrosis intersticial, quistes (dilataciones tubulares), sectores de glomeruloesclerosis global y glomeruloesclerosis segmentaria y focal (Oliveira et al., 1992).

Al momento de considerar las variables que pueden influir en la incidencia de este efecto adverso, se debe tener en cuenta la asociación entre la aparición de la enfermedad renal crónica (ERC) con: a) la dosis diaria de litio (a mayores dosis, el riesgo es mayor); b) la edad (a mayor edad, el riesgo es mayor); c) la tasa de filtrado glomerular o TFG previo al inicio del tratamiento (a menor TFG, el riesgo es mayor); d) la duración del tratamiento con el ion (el riesgo es mayor luego de 20 años de exposición al litio); e) comorbilidades que puedan incrementar el riesgo de ERC (como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus); f) el sexo femenino; g) intoxicaciones previas con litio; h) la DIN; e i) la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (tales como los antiinflamatorios no esteroideos o AINE, aminoglucósidos, etc.) (Davis et al., 2018).

Considerando que las principales guías de monitoreo de efectos adversos renales causados por el litio sugieren el control semestral de urea y creatinina en el plasma, pero que el incremento plasmático de estas

variables se da de forma tardía, generalmente luego de una caída de más del 50 % de la TFG (Severus y Bauer, 2013), existe una creciente recomendación del monitoreo periódico de la TFG (Jefferson, 2010). Este parámetro puede estimarse fácilmente a partir del nivel de creatinina plasmática, la edad, la raza y el género del paciente a través de ecuaciones como la desarrollada en el estudio MDRD (del inglés *Modification of Diet in Renal Disease*):

En la fórmula anterior, se debe multiplicar por 1.21 si el paciente es afroamericano y por 0.742 si la paciente es mujer.

El monitoreo exhaustivo habilita la intervención precoz, sugiriéndose la derivación al médico nefrólogo en aquellos casos que se detecte: a) una TFG menor a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; b) un progresivo deterioro de la TFG, particularmente si se detecta un descenso mayor a 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en un año o a 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en diez años; c) elementos sugestivos de proceso nefrotóxico (por ejemplo, proteinuria o hematuria); y d) complicaciones de la ERC, tales como la anemia (Davis et al., 2018). Así, un adecuado monitoreo y control de la función renal ha reducido la incidencia de ERC estadio 4 a 0.0004/paciente/año (Van Alphen et al., 2022).

#### 19.4. Efectos adversos endocrinológicos

Las alteraciones en el funcionamiento de la glándula tiroidea son frecuentemente reportadas en pacientes en tratamiento con litio, siendo más prevalentes en mujeres y en aquellos individuos con: a) niveles elevados de anticuerpos antitiroideos previos a la exposición del fármaco; y b) historia familiar de hipotiroidismo (Boccheta et al., 2001; Johnston y Eagles, 1999; Kibirige et al., 2013). El monitoreo periódico de la hormona tirotrófina (TSH) resulta crucial con la finalidad de evitar la aparición de complicaciones asociadas al hipotiroidismo, entre las cuales se destacan la constipación, las quejas cognitivas, el aumento de peso y la inestabilidad del ánimo (Bauer et al., 1990; Paterson y Parker, 2017). Se recomienda interconsulta con endocrinología para suplementar con levotiroxina cuando los niveles de la TSH sean superiores a 10 mU/l (o bien cuando sean superiores a 4 mU/l en casos que la depresión sea refractaria al tratamiento, como así también cuando el paciente exhiba lasitud y fatiga) (Gitlin, 2016).

Por otro lado, el litio no solo incrementa la reabsorción renal de calcio –y, en consecuencia, la calcemia– sino que estimula la liberación de la parathormona (PTH) (Shapiro y Davis, 2015). Un metaanálisis ha documentado un aumento del calcio plasmático y de la PTH en el 10 % de los pacientes tratados con

litio (McKnight et al., 2012). De hecho, lo novedoso del reporte de este efecto adverso explicaría, en parte, la razón por la que su monitoreo no es tan frecuente. Entonces, de pesquisar, un aumento leve de la calcemia requiere monitoreos no tan estrictos, mientras que los incrementos más marcados son indicativos de un cambio en el estabilizador de ánimo, o bien la inclusión de terapias con medicamentos calcimiméticos (como el cinacalcet) bajo la supervisión de especialistas en endocrinología (Gregor y de Jong, 2007).

### 19.5. Efectos adversos dermatológicos

La aparición de acné y psoriasis constituyen los efectos adversos cutáneos más frecuentemente reportados en pacientes en tratamiento crónico con litio, siendo más habituales en varones que en mujeres (Chan et al., 2000). El manejo de estos efectos adversos puede consistir en bajar la dosis de litio o bien proceder a su suspensión en aquellas situaciones donde la reacción adversa revista gravedad (Gitlin, 2016). En este sentido, el tratamiento del acné producido por la administración del litio puede incluir el uso de antibióticos sistémicos o bien retinoides tópicos, mientras que en caso de psoriasis se puede proceder a su abordaje habitual con corticoides tópicos y calcipotriol (Yeung y Chan, 2004). Por último, la psoriasis moderada/severa podría ser considerada como una contraindicación para el inicio de la terapia con el litio (Grandjean y Aubry, 2009).

### 19.6. Aumento de peso

El aumento de peso es una de las causas más frecuentemente reportadas en el abandono del tratamiento cuando se prescribe litio (Gitlin et al., 1989), y constituye uno de los efectos adversos que más molestan a los pacientes (Gitlin, 2016). Sin embargo, un reciente metaanálisis –que incluyó nueve estudios comparativos del impacto del tratamiento con litio en el peso corporal– advierte que las diferencias no resultan significativas respecto del placebo (Gomes da Costa et al., 2022). Más en detalle, considerando las consecuencias metabólicas de otras alternativas terapéuticas (tales como el valproato de sodio y los antipsicóticos de segunda generación) (Chang et al., 2010; Vancampfort et al., 2013), el perfil de efectos adversos vinculados con el litio favorece su recomendación.

### 19.7. Efectos cognitivos

Mientras que los reportes por parte de los pacientes señalan a los efectos adversos cognitivos como una causa habitual de discontinuación del tratamiento con litio (Johnson et al., 2007), diversas publicaciones dan cuenta de un potencial efecto procognitivo del fármaco

(Burdick et al., 2020; Wingo et al., 2009). Más allá de la posibilidad de incluir fármacos que puedan mejorar los síntomas cognitivos de pacientes con TB (por ejemplo, el modafinilo) (Goldberg y Chengappa, 2009), ante la pesquisa de este problema se recomienda evaluar los niveles plasmáticos de la TSH, considerándose al hipotiroidismo secundario a la administración del litio como una variable potencialmente reversible a la hora de manejar este déficit (Tremont y Stern, 2000).

### 19.8. Intoxicación por el uso del litio: características y pautas generales para su manejo

Lo que se detalló anteriormente corresponde a los efectos adversos relacionados con el uso del litio dentro de un rango terapéutico. Sin embargo, es posible que niveles plasmáticos mayores del ion provoquen situaciones de toxicidad. En este escenario, la intoxicación es la complicación más temida de la exposición al litio ya que, aunque infrecuente, es potencialmente mortal (Ott et al., 2016; Burguera Vion et al., 2017; Verdoux et al., 2021; Vodovar y Megarbane, 2021).

La elevación de la litemia por encima de los valores de referencia confirma el diagnóstico de intoxicación; no obstante, un valor normal no lo descarta ya que el litio sérico puede no correlacionarse con las concentraciones tisulares del ion (Vodovar y Megarbane, 2021).

En virtud de los niveles séricos, la intoxicación con litio se puede clasificar como: a) leve (1.50-2.49 mmol/l); b) moderada (2.50- 3.49 mmol/l); o c) grave (a partir de 3.50 mmol/l) (Burguera Vion et al., 2017). En relación con esto, las intoxicaciones leves constituyen los casos más frecuentes.

En general, los niveles séricos de litio menores a 2.5 mmol/l no se asocian a la aparición de síntomas (o, si suceden, son leves o moderados) (Domínguez Ortega et al., 2006; McKnight, 2012). Mientras que los valores que oscilan entre 2.5-3.5 mmol/l se vinculan a efectos graves, los superiores a 3.5 mmol/l son potencialmente mortales (Okusa et al., 1994).

Además de la propia administración, el riesgo de intoxicación se vincula, en gran medida, con otras circunstancias: la depleción de sodio (Okusa et al., 1994; McKnight et al., 2012), las interurrencias clínicas (como la diarrea, los vómitos y la insuficiencia cardíaca) o las interacciones farmacológicas (con AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos tiazídicos o diuréticos ahorradores de potasio) son factores predisponentes (Domínguez Ortega et al., 2006; McKnight et al., 2012).

### 19.8.1. Tipos de intoxicación

Existen tres perfiles de intoxicación: la aguda, la aguda sobre crónica y la crónica (Balkhi et al., 2009; Baird-Gunning et al., 2016). Debido a las características farmacocinéticas del ion, el riesgo de consecuencias negativas –sobre todo neurotóxicas– asciende desde la forma aguda hasta la intoxicación crónica (Kaplan y Birbeck 2006; Balkhi et al., 2009; Baird-Gunning et al., 2016). Dicho de otro modo, su velocidad de distribución entre los espacios intra y extracelular es más lenta que la de eliminación, lo que determina que se requiera más tiempo para la acumulación crónica pero también que su evacuación de los tejidos –particularmente del SNC– se lleve a cabo con mayor lentitud una vez que se interrumpe la administración (Baird-Gunning et al., 2016).

La intoxicación aguda sucede cuando una persona, sin experiencia en la administración y el régimen terapéutico del litio, ingiere una sobredosis. En estos casos suele haber poca expresión sintomática, incluso con valores elevados de litemia (Balkhi et al., 2009), ya que la concentración intracelular del catión no excede a la plasmática (Baird Gunning et al., 2016).

Por otro lado, cuando un paciente que recibe litio desde hace tiempo es expuesto a una sobredosis aguda, ocurre la intoxicación aguda sobre crónica. Aquí, el riesgo de neurotoxicidad depende más de la acumulación intracelular previa del catión –propia del tratamiento crónico– que de la sobredosis aguda y de la tasa de eliminación. En este contexto, se requiere menor cantidad de litio para generar toxicidad (Baird Gunning et al., 2016).

Por último, la intoxicación crónica se produce cuando la administración de litio excede la eliminación de forma crónica (por lo general semanas) (Baird Gunning et al., 2016). El mayor tiempo de incorporación de litio genera mayor acumulación intracelular y por lo tanto, configura el caso de mayor riesgo neurotóxico (Hillert et al., 2012; Hanak et al., 2015).

Respecto del riesgo de toxicidad, el curso temporal de la intoxicación puede ser una variable más importante que la propia cantidad de litio administrada. Por eso, las sobredosis agudas generalmente tienen mejor pronóstico ya que el tiempo de incorporación del ion es breve y no originan acumulación (principalmente en el SNC) (Baird Gunning et al., 2016). Por ende, las formas más complicadas suelen ser las dos que implican acumulación crónica de litio en el cerebro (Kaplan y Birbeck 2006). Además, en pacientes con tratamientos de larga data, es posible que la toxicidad se produzca incluso con dosis bajas (Nagappan et al., 2002; Domínguez Ortega et al., 2006).

### 19.8.2. Presentación clínica

La severidad puede ser proporcional al grado de elevación de los niveles séricos (Schou et al., 1968; Okusa et al., 1994) pero también es posible que, principalmente en la intoxicación aguda, los niveles de litio informados no se correlacionen directamente con sus concentraciones tisulares. (Domínguez Ortega et al., 2006). Por lo tanto, no es posible trazar una relación directa entre los valores de las litemias y las manifestaciones clínicas, y pueden verificarse síntomas de intoxicación con litemias normales y viceversa (esto es, valores de litio en sangre por arriba de los niveles terapéuticos sin expresión clínica).

También es preciso mencionar que, habiendo una gran variedad de manifestaciones clínicas posibles, predominan las neuropsiquiátricas (Okusa, 1994; Domínguez Ortega et al., 2006; Marty et al., 2021). No obstante, puede ocurrir, del mismo modo, sintomatología gastrointestinal, renal, cardíaca o endócrina (Marty et al., 2021).

Las manifestaciones en el SNC se caracterizan principalmente por alteraciones de la conciencia, desde un estado confusional hasta el coma. Los síntomas cerebelosos como ataxia, nistagmo y trastornos en la coordinación suelen ser prominentes. Es posible que se expresen síntomas parkinsonianos, tales como temblores o movimientos coreicos (Okusa et al., 1994). También se pueden observar apatía, lentitud, debilidad muscular, excitabilidad neuromuscular, fasciculaciones, mioclonías, hiperreflexia osteotendinosa y convulsiones (Okusa et al., 1994; Marty et al., 2021). Además, la presencia de ideas delirantes también está descrita (Marty et al., 2021).

La aparición de los síntomas suele presentarse entre las dos y las cuatro horas posteriores a la administración. En las primeras horas es posible que las litemias no reflejen la severidad del cuadro (Domínguez Ortega et al., 2006), de modo que es necesario extremar los cuidados, vigilar la clínica del paciente y programar controles sucesivos.

Además del SNC, otros sistemas pueden verse comprometidos. En efecto, es posible que sucedan alteraciones cardiológicas y del ECG (como depresión transitoria del segmento ST y/u ondas T invertidas) y una disfunción del nódulo sinusal que conduce a bradicardia o síncope e hipotensión (Okusa et al., 1994; Alexander et al., 2008).

Es factible que haya síntomas gastrointestinales (como irritación gástrica, hinchazón epigástrica, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), pero no son manifestaciones de gravedad (Okusa et al., 1994; Alexander et al., 2008).



Desde el punto de vista renal, los pacientes pueden experimentar poliuria y polidipsia. Este dato es relevante pues puede complicar el cuadro por la incidencia sobre la disminución del volumen y de la tasa de excreción del litio (Alexander et al., 2008). Los episodios de intoxicación pueden relacionarse con una disminución de la TFG y cambios en la función renal a largo plazo (Johnson, 1998).

Otras manifestaciones menos frecuentes de la intoxicación por litio son la hipertermia, la hipotermia, neuropatía, miopatía y leucopenia severa (Okusa et al., 1994).

### 19.8.3. Principios generales del manejo de la intoxicación con litio

La eventualidad de una intoxicación requiere un abordaje integral y multidisciplinar (Burguera Vion et al., 2017), y es necesario diferenciar el tipo de intoxicación debido a que la expresión clínica y el manejo terapéutico pueden variar según el caso, principalmente cuando el paciente es tratado con litio desde hace tiempo (Domínguez Ortega et al., 2006).

Cuando ocurre una sobreadministración aguda, con o sin historia de tratamiento prolongado –y aunque la evolución puede ser asintomática–, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente ya que, en una etapa posterior, puede instalarse el cuadro clínico.

Para intoxicaciones agudas, la descontaminación digestiva mediante lavado gástrico está indicada solo dentro de las primeras dos horas posteriores a la ingestión (Mégarbane et al., 2020). Cuando se presentan signos neurológicos y/o metabólicos, las intervenciones deben hacerse en un entorno de cuidados críticos (Vodovar y Megarbane, 2021). En la intoxicación crónica –es decir, el caso que entraña mayor riesgo–, frente a sintomatología sugerente, debe realizarse una internación clínica con evaluación nefrológica para valorar la eventualidad de diálisis, independientemente de los valores de las litemias (Sadosty et al., 1999; Domínguez y Ortega et al., 2006; Eyer et al., 2006).

El SNC es el blanco principal de la toxicidad, pero también puede haber afectación cardíaca y renal, por lo que estos sistemas deben ser debidamente supervisados.

El objetivo principal del tratamiento es la remoción del litio del organismo y el soporte vital (a través del mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea), el funcionamiento cardiovascular (a través de la perfusión de líquidos por vía endovenosa) y, principalmente, la realización de diálisis (Domínguez Ortega et al., 2006; Baird Gunning et al., 2016).

### 19.8.4. Consecuencias crónicas de la intoxicación

De forma excepcional, la intoxicación producida por el litio puede verse complicada con el desarrollo de secuelas neurológicas irreversibles, definida esta como la persistencia de consecuencias neurológicas más allá de dos meses después de la interrupción del tratamiento (Schou, 1984). Actualmente, esta forma rara de toxicidad se conoce como SILENT (del inglés *Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity*) (Adityanjee, 1987). En efecto, en este síndrome predominan complicaciones cerebelosas (Verdoux et al., 2021) tales como ataxia y disartria (Verdoux y Bourgeois, 1991; Adityanjee et al., 2005), pero puede haber también síntomas extrapiramidales persistentes y demencia (Domínguez Ortega et al., 2006). Aunque es un cuadro propio de la intoxicación, es posible observarlo en cualquiera de las etapas del tratamiento, incluso dentro del rango terapéutico (Verdoux y Bourgeois, 1991; Adityanjee et al., 2005; Verdoux et al., 2021), por lo que los niveles de litemia no son suficientes para descartarlo. La presencia de fiebre e infección parecen elevar el riesgo de padecerlo, del mismo modo que la administración concomitante de otros medicamentos, particularmente el haloperidol (Cohen y Cohen 1974; Verdoux et al., 2021). En estos casos, puede ser necesario un monitoreo más cercano o un ajuste en la dosificación. Tampoco se descarta una eventual suspensión del esquema farmacoterapéutico (Vodovar, 2017; Verdoux et al., 2021).

Teniendo en cuenta que, en estos casos, los recursos terapéuticos son limitados, el conocimiento de esta complicación es fundamental y la mejor herramienta sigue siendo la prevención (Schou, 1984; Verdoux, 1991; Adityanjee, 2005; Verdoux, 2021). En ese sentido, la psicoeducación sobre las condiciones que pueden predisponer a este síndrome –principalmente fiebre– son de mucha utilidad, del mismo modo que los síntomas de neurotoxicidad o situaciones que modifiquen las concentraciones séricas del litio (por ejemplo, la deshidratación o la administración de AINE) (Verdoux, 2021).

## 19.9. Contraindicaciones

El litio debe ser evitado en pacientes con falla renal aguda, infarto agudo de miocardio, algunos trastornos raros del ritmo cardíaco (particularmente el síndrome de Brugada). El litio puede ser usado con cautela y bajo estricto monitoreo médico en presencia de arritmias cardíacas, disminución de la función renal, psoriasis, leucemia mieloide, enfermedad de Addison, hipoti-

roidismo, ciertas enfermedades neurológicas como trastornos del movimiento y de la postura, miastenia gravis y epilepsia. Un raro pero probable síndrome denominado *síndrome neurotóxico irreversible secundario a litio*, SILENT (por sus siglas en inglés "syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity"), caracterizado por disfunción cerebral persistente con ataxia o marcha inestable fueron reportados en pocos casos (Tondo et al., 2019).

## 20. Conclusiones

Sin lugar a dudas, el uso del litio como tratamiento farmacoterapéutico en psiquiatría fue uno de los grandes hitos en el campo de la neuropsicofarmacología. En efecto, una sólida evidencia a su favor sostiene que se trata de un principio activo de primera línea en el tratamiento del TB en un amplio espectro de sus fases clínicas (es decir, el tratamiento longitudinal, el tratamiento de la manía aguda y el de la depresión bipolar). Además de su utilidad para otros trastornos del estado del ánimo, existe un amplio conjunto de investigaciones científicas que vinculan al litio con una disminución de la suicidabilidad. A pesar del conocimiento parcial respecto de su farmacodinamia, es notorio que los mecanismos celulares y los sistemas biológicos modulados por el litio estén profundamente interrelacionados con las alteraciones biológicas implicadas en el TB. En consecuencia, es imperioso e impostergable identificar tanto predictores clínicos y biológicos de la respuesta al litio en el TB, con el objetivo de llegar a tratamientos más precisos y en el menor tiempo posible.

Dado que todas las guías —entre ellas, el Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares, publicado en 2023— recomiendan el uso del litio en el TB, la AAPB tuvo como principales objetivos: a) recabar y analizar toda la evidencia disponible sobre el uso del litio no solo en esta patología, sino también en otros trastornos afectivos, en la suicidabilidad y en otras enfermedades neuropsiquiátricas; y b) examinar y discutir acerca de su probable papel neuroprotectivo. Además, el lector podrá tener acceso a una visión integral de la forma de uso del ion, así como también de sus efectos adversos y de cómo manejarlos. De este modo, aspiramos a que este documento se convierta en un instrumento de gran utilidad en la práctica clínica diaria del médico psiquiatra.

Finalmente, esta revisión sobre el estado del arte del litio en neuropsiquiatría intenta hacer un llamado de atención sobre la subprescripción del ion y apunta

a convertirse en un documento educacional para todos los miembros del equipo de salud relacionados con el abordaje de pacientes con patologías neuropsiquiátricas.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

- Adan-Manes, J., Novalbos, J., López-Rodríguez, R., Ayuso-Mateos, J. L., & Abad-Santos, F. (2006). Lithium and venlafaxine interaction: a case of serotonin syndrome. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 31(4), 397–400. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00745.x>
- Adityanjee (1987). The syndrome of irreversible lithium effectuated neurotoxicity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 50(9), 1246–1247. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.9.1246>
- Adityanjee, Munshi, K. R., & Thampy, A. (2005). The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clinical neuropharmacology*, 28(1), 38–49. <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7>
- Alda, M. (2015). Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Molecular psychiatry*, 20(6), 661–670. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.4>
- Alda, M., Grof, P., Rouleau, G. A., Turecki, G., & Young, L. T. (2005). Investigating responders to lithium prophylaxis as a strategy for mapping susceptibility genes for bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 29(6), 1038–1045. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.03.021>
- Alexander, M. P., Farag, Y. M., Mittal, B. V., Rennke, H. G., & Singh, A. K. (2008). Lithium toxicity: a double-edged sword. *Kidney international*, 73(2), 233–237. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002578>
- American Psychiatric Association - APA. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5* (5a. ed.). Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th ed. APA.9. American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, Text Revision. American Psychiatric Association.
- Amerio, A., Ossola, P., Scagnelli, F., Odone, A., Allinovi, M., Cavalli, A., Iacopelli, J., Tonna, M., Marchesi, C., & Ghaemi, S. N. (2018). Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 54, 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.012>
- Anton, R. F., Paladino, J. A., Morton, A., & Thomas, R. W. (1985). Effect of acute alcohol consumption on lithium kinetics. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 38(1), 52–55. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.133>
- Azab, A. N., Shnaider, A., Osher, Y., Wang, D., Bersudsky, Y., & Belmaker, R. H. (2015). Lithium nephrotoxicity. *International journal of bipolar disorders*, 3(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0028-y>
- Aziz, V. M., Roufael, R., Aziz, F. (2020). Lithium and Its Impact on Cognition. *SFJ Neurol Disord Rehabil.*, 1(1): 1005.
- Baastrop, P. C., & Schou, M. (1967). Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Archives of general psychiatry*, 16(2), 162–172. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1967.01730200030005>
- Baek, J. H., Kinrys, G., & Nierenberg, A. A. (2014). Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 129(1), 17–23. <https://doi.org/10.1111/acps.12171>
- Bahji, A., Ermacor, D., Stephenson, C., Hawken, E. R., & Vazquez, G. (2021). Comparative Efficacy and Tolerability of Adjunctive Pharmacotherapies for Acute Bipolar Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 66(3), 274–288. <https://doi.org/10.1177/0706743720970857>
- Bahji, A., Zarate, C. A., & Vazquez, G. H. (2021). Ketamine for Bipolar Depression: A Systematic Review. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 24(7), 535–541. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab023>

- Baird-Gunning, J., Lea-Henry, T., Hoegberg, L. C. G., Gosselin, S., & Roberts, D. M. (2017). Lithium Poisoning. *Journal of intensive care medicine*, 32(4), 249–263. <https://doi.org/10.1177/0885066616651582>
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2009). Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anticonvulsants. *Pharmacopsychiatry*, 42(2), 72–75. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103291>
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2022). Testing for Antisuicidal Effects of Lithium Treatment. In *JAMA Psychiatry* (Vol. 79, Issue 1, pp. 9–10). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2992>
- Baldessarini, R. J., Forte, A., Selle, V., Sim, K., Tondo, L., Undurraga, J., & Vázquez, G. H. (2017). Morbidity in Depressive Disorders. *Psychotherapy and psychosomatics*, 86(2), 65–72. <https://doi.org/10.1159/000448661>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Hennen, J. (1999). Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 2, 77–116.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Vázquez, G. H. (2019). Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 24(2), 198–217. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0044-2>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F. K., & Hennen, J. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders*, 8(5 Pt 2), 625–639. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Hennen, J., & Viguera, A. C. (2002). Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harvard review of psychiatry*, 10(2), 59–75.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Pinna, M., Nuñez, N., & Vázquez, G. H. (2019). Suicidal risk factors in major affective disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.167>
- Baldessarini, R. J., Vázquez, G. H., & Tondo, L. (2020). Bipolar depression: a major unsolved challenge. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0160-1>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Baethge, C. J., et al. (2007). Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders. *Bipolar Disord* 9: 386–393.
- Barjasteh-Askari, F., Davoudi, M., Amini, H., Ghorbani, M., Yaseri, M., Yunesian, M., Mahvi, A. H., & Lester, D. (2020). Relationship between suicide mortality and lithium in drinking water: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 264, pp. 234–241). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.027>
- Barracough, B. (1972). Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 121(563), 391–392. <https://doi.org/10.1192/bjp.121.4.391>
- Barroilhet, S. A., & Ghaemi, S. N. (2020). When and how to use lithium. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 142(3), 161–172. <https://doi.org/10.1111/acps.13202>
- Bartoli, F. (2022). Mixed features and suicidal behavior in bipolar disorder: A clinical relationship that calls for lithium treatment. *Bipolar disorders*, 24(1), 8–9. <https://doi.org/10.1111/bdi.13120>
- Bartoli, F., Crocamo, C., & Carrà, G. (2020). Clinical correlates of DSM-5 mixed features in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 276, 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.03>
- Bauer, M. S., Whybrow, P. C., & Winokur, A. (1990). Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Archives of general psychiatry*, 47(5), 427–432. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810170027005>
35. Bauer, M., Adli, M., Ricken, R., Severus, E., & Pilhatsch, M. (2014). Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS drugs*, 28(4), 331–342. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0152-8>
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(5), 334–385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(5), 334–385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- Bendz, H., & Aurell, M. (1999). Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug safety*, 21(6), 449–456. <https://doi.org/10.2165/00002018-199921060-00002>
- Bendz, H., Aurell, M., & Lanke, J. (2001). A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 16(4), 199–206. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(01\)00565-x](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(01)00565-x)
- Berk, M., Daglas, R., Dandash, O., Yücel, M., Henry, L., Hallam, K., Macneil, C., Hasty, M., Pantelis, C., Murphy, B. P., Kader, L., Damodaran, S., Wong, M. T. H., Conus, P., Ratheesh, A., McGorry, P. D., & Cotton, S. M. (2017). Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 210(6), 413–421. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186833>
- Bertolote, J. M., & Fleischmann, A. (2002). Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 1(3), 181–185.
- Bialer, M., Doose, D. R., Murthy, B., Curtin, C., Wang, S. S., Twyman, R. E., & Schwabe, S. (2004). Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clinical pharmacokinetics*, 43(12), 763–780. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443120-00001>
- Bikin, D., Conrad, K. A., & Mayersohn, M. (1982). Lack of influence of caffeine and aspirin on lithium elimination. *Clinical Research*, 30(2), 249A.
- Bocchetta, A., Mossa, P., Velluzzi, F., Mariotti, S., Zompo, M. D., & Loviseelli, A. (2001). Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(6), 594–598. <https://doi.org/10.1097/00004714-200112000-00009>
- Bonsall, M. B., Wallace-Hadrill, S. M., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., & Holmes, E. A. (2012). Nonlinear time-series approaches in characterizing mood stability and mood instability in bipolar disorder. *Proceedings. Biological sciences*, 279(1730), 916–924. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.1246>
- Boora, K., Xu, J., & Hyatt, J. (2008). Encephalopathy with combined lithium-risperidone administration. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 117(5), 394–396. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01165.x>
- Boton, R., Gaviria, M., & Batlle, D. C. (1987). Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 10(5), 329–345. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(87\)80098-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(87)80098-7)
- Bowden, C. L., Brugger, A. M., Swann, A. C., Calabrese, J. R., Janicak, P. G., Petty, F., Dilsaver, S. C., Davis, J. M., Rush, A. J., & Small, J. G. (1994). Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*, 271(12), 918–924.
- Brambilla, P., Perez, J., Barale, F., Schettini, G., & Soares, J. C. (2003). GABAergic dysfunction in mood disorders. *Molecular psychiatry*, 8(8), 721–715. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001362>
- Bschor T. (2014). Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs*, 74(8), 855–862. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0220-x>



- Bschor, T., Bschor, T., Adli, M., Alda, M., Baethge, C., Etain, B., Glenn, T., Grof, P., Hajek, T., Hayes, J., Manchia, M., Müller-Oerlinghausen, B., Nielsen, R., Ritter, P., Rybakowski, J., & Sani, G. (2022). Epidemiology and Psychiatric Sciences Letter to the Editor. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 31, 65. <https://doi.org/10.1017/S204579602200049X>
- Burdick, K. et al. (2020). The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 45:1743–1749; <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0683-2>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Russo, M., Alda, M., Alliey-Rodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W., Bertram, H., Calabrese, J. R., Calkin, C., Conroy, C., Coryell, W., DeModena, A., Feeder, S., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., Gao, K., Garnham, J., ... Kelsoe, J. R. (2020). The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1743–1749. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0683-2>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Russo, M., Alda, M., Alliey-Rodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W., Bertram, H., Calabrese, J. R., Calkin, C., Conroy, C., Coryell, W., DeModena, A., Feeder, S., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., Gao, K., Garnham, J., ... Kelsoe, J. R. (2020). The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1743–1749. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0683-2>
- Burdick, K. E., Millett, C. E., Yocum, A. K., Altimus, C. M., Andreassen, O. A., Aubin, V., Belzeaux, R., Berk, M., Biernacka, J. M., Blumberg, H. P., Cleare, A. J., Diaz-Byrd, C., Dubertret, C., Etain, B., Eyler, L. T., Forester, B. P., Fullerton, J. M., Frye, M. A., Gard, S., Godin, O., ... McInnis, M. G. (2022). Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative. *Bipolar disorders*, 24(7), 709–719. <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
- Burguera Vion, V., Montes, J. M., Del Rey, J. M., Rivera-Gorrín, M., Rodao, J. M., Tenorio, M., Saiz-Ruiz, J., & Liaño, F. (2017). Epidemiología, características clínicas y tratamiento de la intoxicación aguda por litio [Acute lithium poisoning: epidemiology, clinical characteristics, and treatment]. *Emergencias: revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 29(1), 46–48.
- Cade, J. F. (1949). Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *The Medical journal of Australia*, 2(10), 349–352. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x>
- Cetkovich-Bakmas, M., Abadi, A., Camino, S., García Bonetto, G., Herbst, L., Marengo, E., Torrente, F., Maresca, T., Bustin, J., Morra, C., Corral, R., Sotelo, D., Strejilevich, S., Pessio, J., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G., & Corrales, A. (2022). Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Primera Parte: introducción, método de trabajo y generalidades [Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section I: introduction and general concepts]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 33(158, oct.-dic.), 56–88. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.319>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, 347(7916). <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., & Geddes, J. R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American journal of psychiatry*, 162(10), 1805–1819. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1805>
- Cipriani, A., Smith, K., Burgess, S., Carney, S., Goodwin, G., & Geddes, J. (2006). Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006(4), CD003492. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003492.pub2>
- Clark, C. T., Newmark, R. L., Wisner, K. L., Stika, C., & Avram, M. J. (2022). Lithium Pharmacokinetics in the Perinatal Patient with Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1002/jcph.2089>
- Cohen, L. S., Friedman, J. M., Jefferson, J. W., Johnson, E. M., & Weiner, M. L. (1994). A Reevaluation of Risk of In Utero Exposure to Lithium. *JAMA*, 271(2), 146. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510260078033>
- Cohen, W. J., & Cohen, N. H. (1974). Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. *JAMA*, 230(9), 1283–1287.
- Consortium on Lithium Genetics, Hou, L., Heilbronner, U., Rietschel, M., Kato, T., Kuo, P. H., McMahon, F. J., & Schulze, T. G. (2014). Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder. *The New England journal of medicine*, 370(19), 1857–1859. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1401817>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg de Psiquiatr*. Vol XXXI, 1-40.
- Coryell, W. (2009). Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar disorders*, 11 Suppl 2, 77–83. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00712.x>
- Coryell, W., Akiskal, H., Leon, A. C., Turvey, C., Solomon, D., & Endicott, J. (2000). Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder. *Biological psychiatry*, 47(12), 1034–1042. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00242-0)
- Crabtree, B. L., Mack, J. E., Johnson, C. D., & Amyx, B. C. (1991). Comparison of the effects of hydro-chlorothiazide and furosemide on lithium disposition. *The American journal of psychiatry*, 148(8), 1060–1063. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.8.1060>
- Cruz, N., Sanchez-Moreno, J., Torres, F., Goikolea, J. M., Valenti, M., & Vieta, E. (2010). Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(1), 5–14. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990344>
- Chan, H. H., Wing, Y., Su, R., Van Kreveld, C., & Lee, S. (2000). A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *Journal of affective disorders*, 57(1-3), 107–113. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00064-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00064-6)
- Chang, H. H., Yang, Y. K., Gean, P. W., Huang, H. C., Chen, P. S., & Lu, R. B. (2010). The role of valproate in metabolic disturbances in bipolar disorder patients. *Journal of affective disorders*, 124(3), 319–323. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.011>
- Chaudhry, R. P., & Waters, B. G. (1983). Lithium and carbamazepine interaction: possible neurotoxicity. *The Journal of clinical psychiatry*, 44(1), 30–31.
- Cheng, C. M., Chang, W. H., Lin, Y. T., Chen, P. S., Yang, Y. K., Bai, Y. M., & TSBPN Bipolar Taskforce (2023). Taiwan consensus on biological treatment of bipolar disorder during the acute, maintenance, and mixed phases: The 2022 update. *Asian journal of psychiatry*, 82, 103480. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2023.103480>.
- Dargél, A. A. (2022). Beyond evidence and toward a patient-centered management of bipolar disorder mixed states in real-world practice. *Bipolar disorders*, 24(4), 434–436. <https://doi.org/10.1111/bdi.13197>
- Davis, J., Desmond, M., & Berk, M. (2018). Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC nephrology*, 19(1), 305. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1101-4>
- de Almeida Lima e Silva, L. F., Cunha Loureiro, J., Raposo Franco, S. C., de Lima Santos, M., Secolin, R., Lopes-Cendes, I., de Rosalmeida Dantas, C.,



- Banzato, C. (2016). Assessing treatment response to prophylactic lithium use in patients with bipolar disorder. *J bras psiquiatr.* 65 (1). <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000097>
- Del Matto, L., Muscas, M., Murrú, A., Verdolini, N., Anmella, G., Fico, G., Corponi, F., Carvalho, A. F., Samalin, L., Carpinello, B., Fagiolini, A., Vieta, E., & Pacchiarotti, I. (2020). Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 116, 142–153. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.017>
- Deranieh, R. M., & Greenberg, M. L. (2009). Cellular consequences of inositol depletion. *Biochemical Society transactions*, 37(Pt 5), 1099–1103. <https://doi.org/10.1042/BST0371099>
- Domínguez Ortega, L., Medina Ortiz, O., & Cabrera García-Armenter, S. (2006). Intoxicación con litio [Lithium intoxication]. *Anales de medicina interna* (Madrid, Spain : 1984), 23(9), 441–445. <https://doi.org/10.4321/s0212-71992006000900010>
- Dorée, J. P., Des Rosiers, J., Lew, V., Gendron, A., Elie, R., Stip, E., & Tourjman, S. V. (2007). Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current medical research and opinion*, 23(2), 333–341. <https://doi.org/10.1185/030079906X162809>
- Duffy, A., Alda, M., Milin, R., & Grof, P. (2007). A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile? Canadian journal of psychiatry. *Revue canadienne de psychiatrie*, 52(6), 369–376. <https://doi.org/10.1177/070674370705200606>
85. Duffy, A., Alda, M., Milin, R., & Grof, P. (2007). A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile? *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 52(6), 369–376. <https://doi.org/10.1177/070674370705200606>
- Duffy, A., Heffer, N., Goodday, S. M., Weir, A., Patten, S., Malhi, G. S., & Cipriani, A. (2018). Efficacy and tolerability of lithium for the treatment of acute mania in children with bipolar disorder: A systematic review: A report from the ISBD-IGSLI joint task force on lithium treatment. *Bipolar disorders*, 20(7), 583–593. <https://doi.org/10.1111/bdi.12690>
- Dunner, D. L. (2003). Drug interactions of lithium and other antimanic/mood-stabilizing medications. *The Journal of clinical psychiatry*, 64 Suppl 5, 38–43.
- Vieta, E., Popovic, D., Rosa, A. R., Solé, B., Grande, I., Frey, B. N., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., & Kapczinski, F. (2013). The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.11.007>
- El Balkhi, S., Megarbane, B., Poupon, J., Baud, F. J., & Galliot-Guilley, M. (2009). Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clinical toxicology* (Philadelphia, Pa.), 47(1), 8–13. <https://doi.org/10.1080/15563650802392398>
- Ochoa, E. L. M. (2022). Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview. *Cellular and molecular neurobiology*, 42(1), 85–97. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01129-9>
- Espanhol, J. C. L., & Vieira-Coelho, M. A. (2022). Effects of lithium use on the white matter of patients with bipolar disorder - a systematic review. *Nordic journal of psychiatry*, 76(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1921264>
- Eyer, F., Pfab, R., Felgenhauer, N., Lutz, J., Heemann, U., Steimer, W., Zondler, S., Fichtl, B., & Zilker, T. (2006). Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(3), 325–330. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000218405.02738.b3>
- Eyer, F., Pfab, R., Felgenhauer, N., Lutz, J., Heemann, U., Steimer, W., Zondler, S., Fichtl, B., & Zilker, T. (2006). Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(3), 325–330. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000218405.02738.b3>
- Fagiolini, A., Coluccia, A., Maina, G., Forgiione, R. N., Goracci, A., Cuomo, A., & Young, A. H. (2015). Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS drugs*, 29(9), 725–740. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0275-6>
- Fink, M., Kellner, C. H., & McCall, W. V. (2014). The role of ECT in suicide prevention. *Journal of ECT*, 30(1), 5–9. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182a6ad0d>
- Finley, P. R. (2016). Drug Interactions with Lithium: An Update. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(8), 925–941. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0370-y>
- Forlenza, O. V., Aprahamian, I., de Paula, V. J., & Hajek, T. (2016). Lithium, a Therapy for AD: Current Evidence from Clinical Trials of Neurodegenerative Disorders. *Current Alzheimer research*, 13(8), 879–886. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160219112854>
- Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2017). The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(2), 180–195. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>
- Fountoulakis, K. N., Kontis, D., Gonda, X., & Yatham, L. N. (2013). A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 15(2), 115–137. <https://doi.org/10.1111/bdi.12045>
- Fountoulakis, K. N., Tohen, M., & Zarate, C. A., Jr (2022). Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, 100–115. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
- Fountoulakis, K. N., Tohen, M., & Zarate, C. A., Jr (2022). Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, 100–115. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
- Gabriel, F. C., Stein, A. T., Melo, D. O., Fontes-Mota, G. C. H., Dos Santos, I. B., Rodrigues, C. D. S., Dourado, A., Rodrigues, M. C., Fraguas, R., Florez, I. D., Correia, D. T., & Ribeiro, E. (2023). Guidelines' recommendations for the treatment-resistant depression: A systematic review of their quality. *PLoS one*, 18(2), e0281501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281501>
- Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of affective disorders*, 104(1-3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
- Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of affective disorders*, 104(1-3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
- Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 381(9878), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
- Geddes, J. R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K., & Goodwin, G. M. (2004). Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of psychiatry*, 161(2), 217–222. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.217>
- Gelenberg, A. J., & Jefferson, J. W. (1995). Lithium tremor. *The Journal of clinical psychiatry*, 56(7), 283–287.
- Ghaemi, S. N. (2008). Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR\*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar disorders*, 10(8), 957–968. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00639.x>
- Ghaemi, N. (10 de diciembre 2021). Does lithium improve suicidality? A new VA study. In Psychiatry Letter. <https://psychiatryletter.com/does-lithium-improve-suicidality-a-new-va-study/>
- Ghaemi, N. (24 de octubre 2022). How to mislead with meta-analysis: Lithium and suicide. In Psychiatry Letter. <https://psychiatryletter.com/how-to-mislead-with-meta-analysis-lithium-and-suicide/>

- Ghanaatfar, F., Ghanaatfar, A., Isapour, P., Farokhi, N., Bozorgniahosseini, S., Javadi, M., Gholami, M., Ulloa, L., Coleman-Fuller, N., & Motaghinejad, M. (2023). Is lithium neuroprotective? An updated mechanistic illustrated review. *Fundamental & clinical pharmacology*, 37(1), 4–30. <https://doi.org/10.1111/fcp.12826>
- Girardi, P., Brugnoti, R., Manfredi, G., & Sani, G. (2016). Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations. *Drugs in R&D*, 16(4), 293–302. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0139-7>
- Gitlin, M. (2016). Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0068-y>
- Gitlin, M. J., Cochran, S. D., & Jamison, K. R. (1989). Maintenance lithium treatment: side effects and compliance. *The Journal of clinical psychiatry*, 50(4), 127–131.
- Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 11 Suppl 2, 123–137. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00716.x>
- Gomes, F. A., Brietzke, E., Bauer, M., & Post, R. M. (2022). A call for improving lithium literacy among clinicians and patients. *International journal of bipolar disorders*, 10(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00250-y>
- Gomes da Costa, S., Marx, W., Corponi, F., Anmella, G., Murru, A., Pons-Cabrera, M. T., Giménez Palomo, A., GutiérrezArango, F., Llach, C. D., Fico, G., Kotzalidis, G. D., Verdolini, N., Valentí, M., Berk, M., Vieta, E., & Pacchiarotti, I. (2022). Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 134, 104266. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.011>
- Goodwin, F. K., Fireman, B., Simon, G. E., Hunkeler, E. M., Lee, J., & Revicki, D. (2003). Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290(11), 1467–1473. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1467>
- Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., Coghill, D. R., Fazel, S., Geddes, J. R., Grunze, H., Holmes, E. A., Howes, O., Hudson, S., Hunt, N., Jones, I., Macmillan, I. C., McAllisterWilliams, H., Miklowitz, D. R., Morriss, R., Munafo, M., ... Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(15\)00241](https://doi.org/10.1016/S01406736(15)00241)
- Grandjean, E. M., & Aubry, J. M. (2009). Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS drugs*, 23(5), 397–418. <https://doi.org/10.2165/0002321020092305000004>
- Gregoor, P. S., & de Jong, G. M. (2007). Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney international*, 71(5), 470. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002065>
- Grof, P., Duffy, A., Cavazzoni, P., Grof, E., Garnham, J., MacDougall, M., O'Donovan, C., & Alda, M. (2002). Is response to prophylactic lithium a familial trait? *The Journal of clinical psychiatry*, 63(10), 942–947. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1013>
- Grünfeld, J. P., & Rossier, B. C. (2009). Lithium nephrotoxicity revisited. *Nature reviews. Nephrology*, 5(5), 270–276. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.43>
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Möller, H. J., Kasper, S., & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2013). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(3), 154–219. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.770551>
- Gruwez, B., Poirier, M. F., Dauphin, A., Olié, J. P., & Tod, M. (2007). A kinetic-pharmacodynamic model for clinical trial simulation of antidepressant action: application to clomipramine-lithium interaction. *Contemporary clinical trials*, 28(3), 276–287. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2006.09.001>
- Gubert, C., Andrejew, R., Figueiro, F., Bergamin, L., Kapczinski, F., Magalhães, P. V. D. S., & Battastini, A. M. O. (2021). Lithium-induced neuroprotective activity in neuronal and microglial cells: A purinergic perspective. *Psychiatry research*, 295, 113562. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113562>
- Hanak, A. S., Chevillard, L., El Balkhi, S., Risède, P., Peoc'h, K., & Mégarbane, B. (2015). Study of blood and brain lithium pharmacokinetics in the rat according to three different modalities of poisoning. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 143(1), 185–195. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu224>
- Hayes, J. F., Marston, L., Walters, K., Geddes, J. R., King, M., & Osborn, D. P. (2016). Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 15(1), 53–58. <https://doi.org/10.1002/wps.20298>
- Hayes, J. F., Pitman, A., Marston, L., Walters, K., Geddes, J. R., King, M., & Osborn, D. P. (2016). Self-harm, Unintentional Injury, and Suicide in Bipolar Disorder During Maintenance Mood Stabilizer Treatment: A UK Population-Based Electronic Health Records Study. *JAMA psychiatry*, 73(6), 630–637. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0432>
- Hillert, M., Zimmermann, M., & Klein, J. (2012). Uptake of lithium into rat brain after acute and chronic administration. *Neuroscience letters*, 521(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.060>
- HincapieCastillo, J. M., & Daniels, P. F. (2017). Use of lithium in patients with unipolar depression. *The lancet. Psychiatry*, 4(9), 662–663. [https://doi.org/10.1016/S22150366\(17\)303176](https://doi.org/10.1016/S22150366(17)303176)
- Hoekstra, R., Lekkerkerker, M. N., Kuijper, T. M., Bosch, T. M., & van Alphen, A. M. (2022). Renal function after withdrawal of lithium. *Bipolar disorders*, 24(6), 667–670. <https://doi.org/10.1111/bdi.13178>
- Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Ardu, R., Arias, B., Backlund, L., Banzato, C. E. M., Benabarre, A., Bengesser, S., Bhattacharjee, A. K., Biernacka, J. M., Birner, A., BrichantPetitjean, C., Bui, E. T., Cervantes, P., Chen, G. B., Chen, H. C., ... Schulze, T. G. (2016). Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet (London, England)*, 387(10023), 1085–1093. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(16\)001434](https://doi.org/10.1016/S01406736(16)001434)
- Hsu, C. W., Lee, Y., Lee, C. Y., & Lin, P. Y. (2016). Neurotoxicity and nephrotoxicity caused by combined use of lithium and risperidone: a case report and literature review. *BMC pharmacology & toxicology*, 17(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s403600160101x>
- Hsu, T. W., Thompson, T., Solmi, M., Vieta, E., Yang, F. C., Tseng, P. T., Hsu, C. W., Tu, Y. K., Yu, C. L., Tsai, C. K., Liang, C. S., & Carvalho, A. F. (2022). Variability and efficacy in treatment effects on manic symptoms with lithium, anticonvulsants, and antipsychotics in acute bipolar mania: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*, 54, 101690. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101690>
- Hui, T. P., Kandola, A., Shen, L., Lewis, G., Osborn, D. P. J., Geddes, J. R., & Hayes, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 140(2), 94–115. <https://doi.org/10.1111/acps.13062>
- International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Heilbronner, U., Degenhardt, F., TekolaAyele, F., Hsu, Y. H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardu, R., Arias, B., Aubry, J. M., Backlund, L., Bhattacharjee, A. K., Bellivier, F., ... Baune, B. T. (2018). Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA psychiatry*, 75(1), 65–74. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3433>
- Ishii, N., Terao, T., Hirakawa, H. (2021). The Present State of Lithium for the Prevention of Dementia Related to Alzheimer's Dementia in Clinical and Epidemiological Studies: A Critical Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*; 18(15):7756. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157756>



- Januel, D., Massot, O., Poirier, M. F., Olié, J. P., & Fillion, G. (2002). Interaction of lithium with 5HT(1B) receptors in depressed unipolar patients treated with clomipramine and lithium versus clomipramine and placebo: preliminary results. *Psychiatry research*, *111*(23), 117–124. [https://doi.org/10.1016/s01651781\(02\)001361](https://doi.org/10.1016/s01651781(02)001361)
- Jefferson, J. W. (2010). A clinician's guide to monitoring kidney function in lithium-treated patients. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(9), 1153–1157. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05917yel>
- Joas, E., Karanti, A., Song, J., Goodwin, G. M., Lichtenstein, P., & Landén, M. (2017). Pharmacological treatment and risk of psychiatric hospital admission in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *210*(3), 197–202. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.187989>
- Johnson, G. (1998). Lithium early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *19*(3), 200–205. [https://doi.org/10.1016/S0893133X\(98\)000190](https://doi.org/10.1016/S0893133X(98)000190)
- Johnson, F. R., Ozdemir, S., Manjunath, R., Hauber, A. B., Burch, S. P., & Thompson, T. R. (2007). Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Medical care*, *45*(6), 545–552. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318040ad90>
- Johnston, A. M., & Eagles, J. M. (1999). Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *175*, 336–339. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.4.336>
- Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Maser, J., Coryell, W., Solomon, D., Endicott, J., & Keller, M. (2003). Longterm symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *6*(2), 127–137. <https://doi.org/10.1017/S1461145703003341>
- Kane, J. M., Quitkin, F. M., Rifkin, A., RamosLorenzi, J. R., Nayak, D. D., & Howard, A. (1982). Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo controlled comparison. *Archives of general psychiatry*, *39*(9), 1065–1069. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290090053011>
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., KauerSant'anna, M., GrassiOliveira, R., & Post, R. M. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *32*(4), 675–692. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.005>
149. Kaplan, P. W., & Birbeck, G. (2006). Lithium-induced confusional states: nonconvulsive status epilepticus or triphasic encephalopathy? *Epilepsia*, *47*(12), 2071–2074. <https://doi.org/10.1111/j.15281167.2006.00849.x>
- Katona C. L. (1988). Lithium augmentation in refractory depression. *Psychiatric developments*, *6*(2), 153–171.
- Katz, I. R., Rogers, M. P., Lew, R., Thwin, S. S., Doros, G., Ahearn, E., Ostaicher, M. J., Delisi, L. E., Smith, E. G., Ringer, R. J., Ferguson, R., Hoffman, B., Kaufman, J. S., Paik, J. M., Conrad, C. H., Holmberg, E. F., Boney, T. Y., Huang, G. D., & Liang, M. H. (2022). Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans with Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *79*(1), 24–32. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3170>
- Kawada, T. (2022). Lithium in drinking water and suicide risk. *EXCLI Journal* (Vol. 21, pp. 571–572). Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors. <https://doi.org/10.17179/excli20224689>
- Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Strakowski, S. M., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., Bourne, M. L., & Haggard, P. (1998). 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *The American journal of psychiatry*, *155*(5), 646–652. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.646>
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., Uher, R., & CANMAT Depression Work Group (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *61*(9), 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
- Kessing, L. V., Bauer, M., Nolen, W. A., Severus, E., Goodwin, G. M., & Geddes, J. (2018). Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. *Bipolar disorders*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bdi.12623>
- Kessing, L. V., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2010). Does lithium protect against dementia? *Bipolar disorders*, *12*(1), 87–94. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2009.00788.x>
- Kessing, L. V., Gerds, T. A., Knudsen, N. N., Jørgensen, L. F., Kristiansen, S. M., Voutchkova, D., Ernstsens, V., Schullehner, J., Hansen, B., Andersen, P. K., & Ersbøll, A. K. (2017). Association of Lithium in Drinking Water With the Incidence of Dementia. *JAMA psychiatry*, *74*(10), 1005–1010. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2362>
- Kessing, L. V., Hellmund, G., & Andersen, P. K. (2011). Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *International clinical psychopharmacology*, *26*(6), 323–328. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e31823845cd0>
- Kessing, L. V., Hellmund, G., & Andersen, P. K. (2012). An observational nationwide register based cohort study on lamotrigine versus lithium in bipolar disorder. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *26*(5), 644–652. <https://doi.org/10.1177/02698811111414091>
- Kessing, L. V., Hellmund, G., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., & Andersen, P. K. (2011). Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *199*(1), 57–63. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084822>
- Kessing, L. V., Vradi, E., & Andersen, P. K. (2014). Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *205*(3), 214–220. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142802>
- Khan, A. H., & Shah, S. Q. (2017). Topiramate-Induced Lithium Toxicity. *Cureus*, *9*(10), e1804. <https://doi.org/10.7759/cureus.1804>
- Kibirige, D., Luzinda, K., & Ssekitooleko, R. (2013). Spectrum of lithium-induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid research*, *6*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1756661463>
- Kim, H. R., Delva, N. J., & Lawson, J. S. (1990). Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *35*(2), 107–114. <https://doi.org/10.1177/070674379003500201>
- Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Mishima, K., & Iwata, N. (2021). Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Molecular psychiatry*, *26*(8), 4146–4157. <https://doi.org/10.1038/s41380020009466>
- Kleindienst, N., Engel, R., & Greil, W. (2005). Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar disorders*, *7*(5), 404–417. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2005.00244.x>
- Konstantinos, N. et al. (2017). Tratamiento del Trastorno Bipolar con ciclo rápido. En: Carvalho, A. y Vieta, E. *Tratamiento del Trastorno Bipolar II*. Pp.104 – 117. Oxford.
- Kraepelin, E., ed. (1921). *Manic Depressive Insanity and Paranoia*. E&S Livinstone.
- Lambrevia, E., Vecellio, M., Wieser, H. G., & Buddeberg, C. (2005). Neurotoxic Enzephalopathie unter Neuroleptika und Lithium [Neurotoxic encephalopathy caused by neuroleptics and lithium]. *Der Nervenarzt*, *76*(6), 756–759. <https://doi.org/10.1007/s0011500418313>
- Le Clerc, S., Lombardi, L., Baune, B. T., Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Cearnas, M., Heilbronner, U., Degenhardt, F., TekolaAyele, F., Hsu, Y. H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardaur, R., Arias, B., Aubry, J. M., ... Tamouza, R. (2021). HLADRB1

and HLAQB1 genetic diversity modulates response to lithium in bipolar affective disorders. *Scientific reports*, 11(1), 17823. <https://doi.org/10.1038/s41598021971407>

Lee, J., Baek, J. H., Lee, D., Ahn, S. W., Yang, S. Y., Choi, Y., Bahk, Y. C., & Hong, K. S. (2020). Defining phenotypes of long-term lithium and valproate response, including combination therapy: a modified application of the Alda scale in patients with bipolar disorders. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s4034502000199w>

Lewitzka, U., Severus, E., Bauer, R., Ritter, P., MüllerOerlinghausen, B., & Bauer, M. (2015). The suicide prevention effect of lithium: More than 20 years of evidence—a narrative review. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s4034501500322>

Liaugaudaite, V., Raskauskiene, N., Naginiene, R., Mickuviene, N., & Sher, L. (2022). Association between lithium levels in drinking water and suicide rates: Role of affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 298, 516–521. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.045>

Licht, R.W. (2012), Lithium: Still a Major Option in the Management of Bipolar Disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18: 219226. <https://doi.org/10.1111/j.17555949.2011.00260.x>

Liechti, F. D., Stüdle, N., Theurillat, R., Grandgirard, D., Thormann, W., & Leib, S. L. (2014). The mood-stabilizer lithium prevents hippocampal apoptosis and improves spatial memory in experimental meningitis. *PLoS one*, 9(11), e113607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113607>

Limanaqi, F., Biagioni, F., Ryskalin, L., Busceti, C. L., & Fornai, F. (2019). Molecular Mechanisms Linking ALS/FTD and Psychiatric Disorders, the Potential Effects of Lithium. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 450. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00450>

Lin, Y., Maihofer, A. X., Stapp, E., Ritchey, M., AllieyRodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W. H., Bertram, H., Bhattacharjee, A., Calkin, C. V., Conroy, C., Coryell, W., D'Arcangelo, N., DeModena, A., Biernacka, J. M., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., Gao, K., ... Kelsoe, J. R. (2021). Clinical predictors of non-response to lithium treatment in the Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) study. *Bipolar disorders*, 23(8), 821–831. <https://doi.org/10.1111/bdi.13078>

Lipstein, N., VerhoevenDuif, N. M., Michelassi, F. E., Calloway, N., van Hasselt, P. M., Pienkowska, K., van Haften, G., van Haelst, M. M., van Empelen, R., Cuppen, I., van Teeseling, H. C., Evelein, A. M., Vorstman, J. A., Thoms, S., Jahn, O., Duran, K. J., Monroe, G. R., Ryan, T. A., Taschenberger, H., Dittman, J. S., ... Brose, N. (2017). Synaptic UNC13A protein variant causes increased neurotransmission and neurokinetic movement disorder. *The Journal of clinical investigation*, 127(3), 1005–1018. <https://doi.org/10.1172/JCI90259>

Lopez de Lara, C., JaitovichGroisman, I., Cruceanu, C., Mamdani, F., Lebel, V., Yerko, V., Beck, A., Young, L. T., Rouleau, G., Grof, P., Alda, M., & Turecki, G. (2010). Implication of synapse-related genes in bipolar disorder by linkage and gene expression analyses. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(10), 1397–1410. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000714>

Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C. S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P. V., Amminger, P., McGorry, P., & Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>

Macêdo, D. S., de Lucena, D. F., Queiroz, A. I., Cordeiro, R. C., Araújo, M. M., Sousa, F. C., Vasconcelos, S. M., Hyphantis, T. N., Quevedo, J., McIntyre, R. S., & Carvalho, A. F. (2013). Effects of lithium on oxidative stress and behavioral alterations induced by lisdexamfetamine dimesylate: relevance as an animal model of mania. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*, 43, 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2013.01.007>

Malhi, G. S., & Outhred, T. (2016). Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS drugs*, 30(10), 931–949. <https://doi.org/10.1007/s4026301603801>

Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R., & Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(12), 1087–1206. <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>

Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R., Singh, A. B., & Murray, G. (2021). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 55(1), 7–117. <https://doi.org/10.1177/000486742097935>

Malhi, G. S., Bell, E., Boyce, P., Bassett, D., Berk, M., Bryant, R., Gitlin, M., Hamilton, A., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., McIntyre, R. S., Morris, G., Mulder, R., Porter, R., Singh, A. B., Yatham, L. N., Young, A., & Murray, G. (2020). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar disorders*, 22(8), 805–821. <https://doi.org/10.1111/bdi.13036>

Malhi, G. S., Bell, E., Outhred, T., & Berk, M. (2020). Lithium therapy and its interactions. *Australian prescriber*, 43(3), 91–93. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.024>

Malhi, G. S., Gershon, S., & Outhred, T. (2016). Lithiumer: Version 2.0. *Bipolar disorders*, 18(8), 631–641. <https://doi.org/10.1111/bdi.12455>

Malhi, G. S., Gessler, D., & Outhred, T. (2017). The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *Journal of affective disorders*, 217, 266–280. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.052>

Malhi, G. S., McAulay, C., Gershon, S., Gessler, D., Fritz, K., Das, P., & Outhred, T. (2016). The Lithium Battery: assessing the neurocognitive profile of lithium in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 18(2), 102–115. <https://doi.org/10.1111/bdi.12375>

Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS drugs*, 27(2), 135–153. <https://doi.org/10.1007/s4026301300390>

Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2015). Subclinical hypothyroidism and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 61, 166–167. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.016>

Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *Journal of affective disorders*, 116(12), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>

Marty, T., Lebain, P., Vandevelde, A., & Madigand, J. (2021). Complications neurologiques imputables au lithium: mise au point [Neurological complications attributable to lithium: An update]. *La Revue de médecine interne*, 42(2), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.08.013>

Masui, T., Hashimoto, R., Kusumi, I., Suzuki, K., Tanaka, T., Nakagawa, S., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Kato, T., Takeda, M., Kunugi, H., & Koyama, T. (2008). A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*, 32(1), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2007.08.010>

McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 379(9817), 721–728. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(11\)61516X](https://doi.org/10.1016/S01406736(11)61516X)

McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 379(9817), 721–728. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(11\)61516X](https://doi.org/10.1016/S01406736(11)61516X)

197. McKnight, R. F., de La Motte de Broöns de Vauvert, S. J. G. N., Chesney, E., Amit, B. H., Geddes, J., & Cipriani, A. (2019). Lithium for acute mania. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD004048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004048.pub4>

Mégarbane, B., Oberlin, M., Alvarez, J. C., Balen, F., Beaune, S., Bédry, R., Chauvin, A., Claudet, I., Danel, V., Debaty, G., Delahaye, A., Deye, N., Gaulier, J. M., Grossenbacher, F., Hantson, P., Jacobs, F., Jaffal, K., Labadie, M., Labat, L., Langrand, J., ... Cerf, C. (2020). Management of pharmaceu-



tical and recreational drug poisoning. *Annals of intensive care*, 10(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s13613020007629>

Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., & International Suicide Prevention Trial Study Group (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*, 60(1), 82–91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>

Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, 64(5), 543–552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>

Mitjans, M., Arias, B., Jiménez, E., Goikolea, J. M., Sáiz, P. A., García-Portilla, M. P., Burón, P., Bobes, J., Vieta, E., & Benabarre, A. (2015). Exploring Genetic Variability at PL, GSK3, HPA, and Glutamatergic Pathways in Lithium Response: Association With IMPA2, INPP1, and GSK3B Genes. *Journal of clinical psychopharmacology*, 35(5), 600–604. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000382>

Miura, T., Noma, H., Furukawa, T. A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., Salanti, G., Motomura, K., ShimanoKatsuki, S., Leucht, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., & Kanba, S. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 1(5), 351–359. [https://doi.org/10.1016/S22150366\(14\)703141](https://doi.org/10.1016/S22150366(14)703141)

Mohammad, O., & Osser, D. N. (2014). The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an algorithm for acute mania. *Harvard review of psychiatry*, 22(5), 274–294. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000018>

Moore, G. J., Cortese, B. M., Glitz, D. A., ZajacBenitez, C., Quiroz, J. A., Uhde, T. W., Drevets, W. C., & Manji, H. K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(5), 699–705. <https://doi.org/10.4088/JCP.07m03745>

MüllerOerlinghausen, B., & Lewitzka, U. (2010). Lithium reduces pathological aggression and suicidality: A mini-review. *Neuropsychobiology*, 62(1): 43–49. <https://doi.org/10.1159/000314309>

MüllerOerlinghausen, B., MüserCausemann, B., & Volk, J. (1992). Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *Journal of affective disorders*, 25(4), 261–269. [https://doi.org/10.1016/01650327\(92\)90084j](https://doi.org/10.1016/01650327(92)90084j)

Nabi, Z., Stansfeld, J., Plöderl, M., Wood, L., & Moncrieff, J. (2022). Effects of lithium on suicide and suicidal behaviour: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 31. <https://doi.org/10.1017/S204579602200049X>

Nagappan, R., Parkin, W. G., & Holdsworth, S. R. (2002). Acute lithium intoxication. *Anaesthesia and intensive care*, 30(1), 90–92. <https://doi.org/10.1177/0310057X0203000118>

Nakamura, T., Jimbo, K., Nakajima, K., Tsuboi, T., & Kato, T. (2018). De novo UNC13B mutation identified in a bipolar disorder patient increases a rare exon-skipping variant. *Neuropsychopharmacology reports*, 38(4), 210–213. <https://doi.org/10.1002/npr2.12027>

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2014). Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.

Nelson, J. C., Baumann, P., Delucchi, K., Joffe, R., & Katona, C. (2014). A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *Journal of affective disorders*, 168, 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.053>

Nestsiarovich, A., Gaudiot, C. E. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Zhu, Y., & Tohen, M. (2022). Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, 75–89. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.08.264>

Ng, F., Mammen, O. K., Wilting, I., Sachs, G. S., Ferrier, I. N., Cassidy, F., Beaulieu, S., Yatham, L. N., Berk, M., & International Society for Bipolar Disorders (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar disorders*, 11(6), 559–595. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2009.00737.x>

Nolen, W. A., Licht, R. W., Young, A. H., Malhi, G. S., Tohen, M., Vieta, E., Kupka, R. W., Zarate, C., Nielsen, R. E., Baldessarini, R. J., Severus, E., & ISBD/IGSLI Task Force on the treatment with lithium (2019). What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar disorders*, 21(5), 394–409. <https://doi.org/10.1111/bdi.12805>

Öhlund, L., Ott, M., Bergqvist, M., Oja, S., Lundqvist, R., Sandlund, M., Renberg, E. S., & Werneke, U. (2019). Clinical course and need for hospital admission after lithium discontinuation in patients with bipolar disorder type I or II: mirror-image study based on the LiSIE retrospective cohort. *BIPsych open*, 5(6), e101. <https://doi.org/10.1192/bjo.2019.83>

Öhman O, R. S. (1993). Serotonin Syndrome Induced by FluvoxamineLithium Interaction. *Pharmacopsychiatry*, 26(06), 263–264. <https://doi.org/10.1055/s20071014367>

Okusa, M. D., & Crystal, L. J. (1994). Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *The American journal of medicine*, 97(4), 383–389. [https://doi.org/10.1016/00029343\(94\)903085](https://doi.org/10.1016/00029343(94)903085)

Oliveira, J. L., Silva Júnior, G. B., Abreu, K. L., Rocha, N.deA., Franco, L. F., Araújo, S. M., & Daher, E.deF. (2010). Lithium nephrotoxicity. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992), 56(5), 600–606. <https://doi.org/10.1590/s010442302010000500025>

Oquendo, M. A., Galfalvy, H. C., Currier, D., Grunebaum, M. F., Sher, L., Sullivan, G. M., Burke, A. K., HarkavyFriedman, J., Sublette, M. E., Parsey, R. v., & Mann, J. J. (2011). Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: A randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1050–1056. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010163>

Ott, M., Stegmayr, B., Salander Renberg, E., & Werneke, U. (2016). Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function a population-based retrospective cohort study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(10), 1008–1019. <https://doi.org/10.1177/0269881116652577>

Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., GonzálezPinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altshuler, L. L., Calabrese, J. R., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1249–1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>

Pallaskorpi, S., Suominen, K., Ketokivi, M., Valtonen, H., Arvilommi, P., Mantere, O., Leppämäki, S., & Isometsä, E. (2017). Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: A 5 year follow-up study. *Bipolar disorders*, 19(1), 13–22. <https://doi.org/10.1111/bdi.12464>

Papiol, S., Schulze, T. G., & Alda, M. (2018). Genetics of Lithium Response in Bipolar Disorder. *Pharmacopsychiatry*, 51(5), 206–211. <https://doi.org/10.1055/a05904992>

Papiol, S., Schulze, T. G., & Heilbronner, U. (2022). Lithium response in bipolar disorder: Genetics, genomics, and beyond. *Neuroscience letters*, 785, 136786. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136786>

Parker G. (2011). Classifying clinical depression: an operational proposal. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 123(4), 314–316. <https://doi.org/10.1111/j.16000447.2011.01681.x>

Paterson, A., & Parker, G. (2017). Lithium and cognition in those with bipolar disorder. *International clinical psychopharmacology*, 32(2), 57–62. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000152>

- Paul, P., Iyer, S., Nadella, R. K., Nayak, R., Chellappa, A. S., Ambardar, S., Sud, R., Sukumaran, S. K., Purushottam, M., Jain, S., ADBS Consortium (ADBS: The Accelerator program for Discovery in Brain disorders using Stem cells), & Viswanath, B. (2020). Lithium response in bipolar disorder correlates with improved cell viability of patient derived cell lines. *Scientific reports*, 10(1), 7428. <https://doi.org/10.1038/s41598020642021>
- Perlis, R. H., Smoller, J. W., Ferreira, M. A., McQuillin, A., Bass, N., Lawrence, J., Sachs, G. S., Nimgaonkar, V., Scolnick, E. M., Gurling, H., Sklar, P., & Purcell, S. (2009). A genome-wide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 166(6), 718–725. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08111633>
- Perugi, G., Hantouche, E., & Vannucchi, G. (2017). Diagnosis and Treatment of Cyclothymia: The "Primacy" of Temperament. *Current neuropharmacology*, 15(3), 372–379. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160616120157>
- Perveen, T., Haider, S., Mumtaz, W., Razi, F., Tabassum, S., & Haleem, D. J. (2013). Attenuation of stress-induced behavioral deficits by lithium administration via serotonin metabolism. *Pharmacological reports: PR*, 65(2), 336–342. [https://doi.org/10.1016/s17341140\(13\)710089](https://doi.org/10.1016/s17341140(13)710089)
- Pisanu, C., Meloni, A., Severino, G., & Squassina, A. (2022). Genetic and Epigenetic Markers of Lithium Response. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1555. <https://doi.org/10.3390/ijms23031555>
- Poels, E. M. P., Bijma, H. H., Galbally, M., & Bergink, V. (2018). Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *International journal of bipolar disorders*, 6(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s4034501801357>
- Pompili, M., Vazquez, G. H., Forte, A., Morrissette, D. A., & Stahl, S. M. (2020). Pharmacologic Treatment of Mixed States. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 167–186. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.01527>
- Price, A. L., & MarzaniNissen, G. R. (2012). Bipolar disorders: a review. *American family physician*, 85(5), 483–493.
- Prien, R. F., Himmelhoch, J. M., & Kupfer, D. J. (1988). Treatment of mixed mania. *Journal of affective disorders*, 15(1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/01650327\(88\)900031](https://doi.org/10.1016/01650327(88)900031)
- Prien, R. F., Klett, C. J., & Caffey, E. M., Jr. (1973). Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Archives of general psychiatry*, 29(3), 420–425. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.04200030104017>
- PuglisiAllegria, S., Ruggieri, S., & Fornai, F. (2021). Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Translational psychiatry*, 11(1), 366. <https://doi.org/10.1038/s41398021014927>
- PuglisiAllegria, S., Ruggieri, S., & Fornai, F. (2021). Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Translational psychiatry*, 11(1), 366. <https://doi.org/10.1038/s41398021014927>
- Rakofsky, J. J., Lucido, M. J., & Dunlop, B. W. (2022). Lithium in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 308, 268–280. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.058>
- Rao, A. V., Hariharasubramanian, N., & Sugumar, A. (1983). A study of side effects of lithium. *Indian journal of psychiatry*, 25(2), 87–93.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Vázquez, G. H. (2019). Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 24(2), 198–217. <https://doi.org/10.1038/s4138001800442>
- Rowe, M. K., & Chuang, D. M. (2004). Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert reviews in molecular medicine*, 6(21), 1–18. <https://doi.org/10.1017/S1462399404008385>
- Rubenstein, R., Sharma, D. R., Chang, B., Oumata, N., Cam, M., Vaucelle, L., Lindberg, M. F., Chiu, A., Wisniewski, T., Wang, K. K. W., & Meijer, L. (2019). Novel Mouse Tauopathy Model for Repetitive Mild Traumatic Brain Injury: Evaluation of Long-Term Effects on Cognition and Biomarker Levels After Therapeutic Inhibition of Tau Phosphorylation. *Frontiers in neurology*, 10, 124. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00124>
- Rush, A. J., Bernstein, I. H., Trivedi, M. H., Carmody, T. J., Wisniewski, S., Muntz, J. C., ShoresWilson, K., Biggs, M. M., Woo, A., Nierenberg, A. A., & Fava, M. (2006). An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biological psychiatry*, 59(6), 493–501. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.022>
- Rybakowski, J. K. (2020). Lithium treatment the state of the art for 2020. *Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020. Psychiatria polska*, 54(6), 1047–1066. <https://doi.org/10.12740/PP/128340>
- Rybakowski, J. K. (2018). Challenging the Negative Perception of Lithium and Optimizing Its Long-Term Administration. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 349. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00349>
- Rybakowski, J. K. (2020). Lithium past, present, future. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 24(4), 330–340. <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1775855>
- Rybakowski, J. K., ChlopockaWozniak, M., & Suwalska, A. (2001). The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar disorders*, 3(2), 63–67. <https://doi.org/10.1034/j.13995618.2001.030203.x>
- Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Skibinska, M., DmitrzakWeglarz, M., LeszczynskaRodziewicz, A., & Hauser, J. (2007). Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(6), 820–823. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30420>
- Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L., Friedman, E. S., Bowden, C. L., Fossey, M. D., Ostacher, M. J., Ketter, T. A., Patel, J., Hauser, P., Rapport, D., Martinez, J. M., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Dennehy, E. B., & Thase, M. E. (2007). Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *The New England journal of medicine*, 356(17), 1711–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064135>
- Sadosty, A. T., Groleau, G. A., & Atcherson, M. M. (1999). The use of lithium levels in the emergency department. *The Journal of emergency medicine*, 17(5), 887–891. [https://doi.org/10.1016/s07364679\(99\)001018](https://doi.org/10.1016/s07364679(99)001018)
- Sands, J. M., Bichet, D. G., American College of Physicians, & American Physiological Society (2006). Nephrogenic diabetes insipidus. *Annals of internal medicine*, 144(3), 186–194. <https://doi.org/10.7326/00034819144320060207000007>
- Sands, J. M., Bichet, D. G., American College of Physicians, & American Physiological Society (2006). Nephrogenic diabetes insipidus. *Annals of internal medicine*, 144(3), 186–194. <https://doi.org/10.7326/00034819144320060207000007>
- Sandson, N., (2003). Drug Interactions Casebook. The Cytochrome P450 System and Beyond. American Psychiatric Publishing.
- Scott, J., Etain, B., Manchia, M., BrichtantPetitjean, C., Geoffroy, P. A., Schulze, T., Alda, M., Bellivier, F., & ConLiGen collaborators (2020). An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar disorders*, 22(3), 255–265. <https://doi.org/10.1111/bdi.12829>
- Scott, J., Etain, B., Manchia, M., BrichtantPetitjean, C., Geoffroy, P. A., Schulze, T., Alda, M., Bellivier, F., & ConLiGen collaborators (2020). An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar disorders*, 22(3), 255–265. <https://doi.org/10.1111/bdi.12829>
- Schou, M. (1984). Longlasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 70(6), 594–602. <https://doi.org/10.1111/j.16000447.1984.tb01254.x>
- Schou, M., Amdisen, A., & TrapJensen, J. (1968). Lithium poisoning. *The American journal of psychiatry*, 125(4), 520–527. <https://doi.org/10.1176/ajp.125.4.520>
- Schou, M., JuelNielsen, N., Stromgren, E., & Voldby, H. (1954). The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 17(4), 250–260. <https://doi.org/10.1136/jnnp.17.4.250>
- Schulze, T. G., Alda, M., Adli, M., Akula, N., Arda, R., Bui, E. T., Chilloti, C., Cichon, S., Czernski, P., Del Zompo, M., DeteraWadleigh, S. D., Grof, P., Gruber, O., Hashimoto, R., Hauser, J., Hoban, R., Iwata, N., Kassem, L., Kato, T., KittelSchneider, S., ... McMahon, F. J. (2010). The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*, 62(1), 72–78. <https://doi.org/10.1159/000314708>



- Selle, V., Schalkwijk, S., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2014). Treatments for acute bipolar depression: metaanalyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*, 47(2), 43–52. <https://doi.org/10.1055/s00331363258>
- Severus, E., & Bauer, M. (2013). Managing the risk of lithium-induced nephropathy in the long-term treatment of patients with recurrent affective disorders. *BMC medicine*, 11, 34. <https://doi.org/10.1186/174170151134>
- Shah, V. C., Kayathi, P., Singh, G., & Lippmann, S. (2015). Enhance Your Understanding of Lithium Neurotoxicity. *The primary care companion for CNS disorders*, 17(3), 10.4088/PCC.1401767. <https://doi.org/10.4088/PCC.1401767>
- Sheng, R., Zhang, L. S., Han, R., Gao, B., Liu, X. Q., & Qin, Z. H. (2011). Combined prostaglandin E1 and lithium exert potent neuroprotection in a rat model of cerebral ischemia. *Acta pharmacologica Sinica*, 32(3), 303–310. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.211>
- Shorter, E. (2009). The history of lithium therapy. *Bipolar disorders*, 11 Suppl 2(Suppl 2), 4–9. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2009.00706.x>
- Shulman, K. I., Almeida, O. P., Herrmann, N., Schaffer, A., Strejilevich, S. A., Paternoster, C., Amodeo, S., Dols, A., & Sajatovic, M. (2019). Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report. *Bipolar disorders*, 21(2), 117–123. <https://doi.org/10.1111/bdi.12714>
- Siegel, A. N., di Vincenzo, J. D., Brietzke, E., Gill, H., Rodrigues, N. B., Lui, L. M. W., Teopiz, K. M., Ng, J., Ho, R., McIntyre, R. S., & Rosenblatt, J. D. (2021). Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 426–436. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.009>
- Simhandl, C., König, B., & Amann, B. L. (2014). A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(3), 254–263. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08601>
- Singh, L. K., Nizamie, S. H., Akhtar, S., & Praharaj, S. K. (2011). Improving tolerability of lithium with a once-daily dosing schedule. *American journal of therapeutics*, 18(4), 288–291. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181d070c3>
- Sköld, M., Rolstad, S., Joas, E., Kardell, M., Pålsson, E., Goodwin, G. M., & Landén, M. (2021). Regional lithium prescription rates and recurrence in bipolar disorder. *International journal of bipolar disorders*, 9(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s40345021002237>
- Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disorders*, 19(7), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bdi.12543>
- Snitow, M. E., Bhansali, R. S., & Klein, P. S. (2021). Lithium and Therapeutic Targeting of GSK3. *Cells*, 10(2), 255. <https://doi.org/10.3390/cells10020255>
- Solmi, M., Veronese, N., Zaninotto, L., van der Loos, M. L., Gao, K., Schaffer, A., Reis, C., Normann, C., Angheliescu, I. G., & Correll, C. U. (2016). Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS spectrums*, 21(5), 403–418. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000523>
- Song, J., Bergen, S. E., Di Florio, A., Karlsson, R., Charney, A., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., Members of the International Cohort Collection for Bipolar Disorder (ICCBD), Chambert, K. D., Moran, J. L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Green, E. K., Jones, I., Jones, L., Scolnick, E. M., Sklar, P., Smoller, J. W., Lichtenstein, P., Hultman, C., ... Landén, M. (2017). Genome-wide association study identifies *SESTD1* as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 22(8), 1223. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.246>
- Song, J., Sjölander, A., Joas, E., Bergen, S. E., Runeson, B., Larsson, H., Landén, M., & Lichtenstein, P. (2017). Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: A within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 174(8), 795–802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16050542>
- Souza, F. G., & Goodwin, G. M. (1991). Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 158, 666–675. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.5.666>
- Stahl, S. M. (2020). *Lithium. Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology* (pp. 415420). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108921275.071>
- Stahl, S. M. (2017). *Psicofarmacología Esencial: Guía del prescriptor*. Aula Médica.
- Stahl, S. (2017). *Litio. Psicofarmacología Esencial: Guía del prescriptor*. Cambridge University Press, p.395400.
- Stone, K. A. (1999). Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 12(1), 43–47. <https://doi.org/10.3122/1557262512143>
- Stone, W., Nunes, A., Akiyama, K., Akula, N., Arda, R., Aubry, J. M., Backlund, L., Bauer, M., Bellivier, F., Cervantes, P., Chen, H. C., Chillotti, C., Cruceanu, C., Dayer, A., Degenhardt, F., Del Zombo, M., Forstner, A. J., Frye, M., Fullerton, J. M., GrigoriuSerbanescu, M., ... Alda, M. (2021). Prediction of lithium response using genomic data. *Scientific reports*, 11(1), 1155. <https://doi.org/10.1038/s4159802080814z>
- Strawbridge, R., Carter, B., Marwood, L., Bandelow, B., Tsapekos, D., Nikolova, V. L., Taylor, R., Mantingh, T., de Angel, V., Patrick, F., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2019). Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 214(1), 42–51. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.233>
- Strejilevich, S. A., Camino, S., Caravotta, P., Valerio, M., Godoy, A., Gordon, C., & Goldfarb, M. R. (2019). Subjective response to antipsychotics in bipolar disorders: A review of a neglected area. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 62, 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.09.005>
285. Strejilevich, S. A., Martino, D. J., Murru, A., Teitelbaum, J., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A., & Colom, F. (2013). Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 194–202. <https://doi.org/10.1111/acps.12065>
- Strejilevich, S. A., UrtuetaBaamonde, M., Teitelbaum, J., Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Fassi, G., & CetkovichBakmas, M. (2011). Conceptos clínicos asociados a la subestimación del litio en el tratamiento del Trastorno Bipolar [Clinical concepts associated with lithium underutilization in the treatment of bipolar disorder]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 22 Suppl, 3–20.
- Swann, A. C., Bowden, C. L., Morris, D., Calabrese, J. R., Petty, F., Small, J., Dilsaver, S. C., & Davis, J. M. (1997). Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Archives of general psychiatry*, 54(1), 37–42. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.018301300041008>
- Swann, A. C., Lafer, B., Perugi, G., Frye, M. A., Bauer, M., Bahk, W. M., Scott, J., Ha, K., & Suppes, T. (2013). Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *The American journal of psychiatry*, 170(1), 31–42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12033031>
- Swartz, H. A., & Thase, M. E. (2011). Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(3), 356–366. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05192gre>
- Szmulewicz, A. G., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2019). Characterization of Mood Instability through Bipolar Disorders: A clusteranalytic approach using weekly prospective life-chart methodology. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 57, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.10.003>
- Szmulewicz, A., Samamé, C., Caravotta, P., Martino, D. J., Igoa, A., HidalgoMazzei, D., Colom, F., & Strejilevich, S. A. (2016). Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s4034501600473>
- Tamayo, J. M., Zarate, C. A., Jr, Vieta, E., Vázquez, G., & Tohen, M. (2010). Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(6), 813–832. <https://doi.org/10.1017/S1461145709991246>
- Teicher, M. H., Altesman, R. I., Cole, J. O., & Schatzberg, A. F. (1987). Possible Nephrotoxic Interaction of Lithium and Metronidazole. *JAMA*, 257(24), 3365–3366. <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390240071024>

- Tighe, S. K., Mahon, P. B., & Potash, J. B. (2011). Predictors of lithium response in bipolar disorder. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2(3), 209–226. <https://doi.org/10.1177/2040622311399173>
- Tiihonen, J., Tanskanen, A., Hoti, F., Vattulainen, P., Taipale, H., Mehtälä, J., & Lähteenvuo, M. (2017). Pharmacological treatments and risk of re-admission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. *The lancet. Psychiatry*, 4(7), 547–553. [https://doi.org/10.1016/S22150366\(17\)301347](https://doi.org/10.1016/S22150366(17)301347)
- Toffol, E., Hätönen, T., Tanskanen, A., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Joffe, G., Tiihonen, J., Haukka, J., & Partonen, T. (2015). Lithium is associated with decrease in all-cause and suicide mortality in high-risk bipolar patients: A nationwide registry-based prospective cohort study. *Journal of affective disorders*, 183, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.055>
- Tohen, M., Mintz, J., & Bowden, C. L. (2016). Analysis of bipolar maintenance treatment with lithium versus olanzapine utilizing Multi-state Outcome Analysis of Treatments (MOAT). *Bipolar disorders*, 18(3), 282–287. <https://doi.org/10.1111/bdi.12383>
- Tolliver, B. K., & Anton, R. F. (2015). Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(2), 181–190. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/btolliver>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2014). *Reduction of suicidal behavior in bipolar disorder patients during long-term treatment with lithium. A Concise Guide to Understanding Suicide*. Cambridge University Press, Pp. 217–276. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139519502.028>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2016). Suicidal Behavior in Mood Disorders: Response to Pharmacological Treatment. *Current Psychiatry Reports*, 18(9). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s1192001607150>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*, 51(5): 177–188. <https://doi.org/10.1055/a05967853>
- Tondo, L., Abramowicz, M., Alda, M., Bauer, M., Bocchetta, A., Bolzani, L., Calkin, C. V., Chillotti, C., HidalgoMazzei, D., Manchia, M., MüllerOerlinghausen, B., Murru, A., Perugi, G., Pinna, M., Quaranta, G., Reginaldi, D., Reif, A., Ritter, P., Jr, Rybakowski, J. K., Saiger, D., ... Baldessarini, R. J. (2017). Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *International journal of bipolar disorders*, 5(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s4034501700962>
- Tondo, L., Alda, M., Bauer, M., Bergink, V., Grof, P., Hajek, T., Lewitka, U., Licht, R. W., Manchia, M., MüllerOerlinghausen, B., Nielsen, R. E., Selo, M., Simhandl, C., Baldessarini, R. J., & International Group for Studies of Lithium (IGSLi) (2019). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *International journal of bipolar disorders*, 7(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s4034501901512>
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., & Floris, G. (2001). Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178(Suppl 41), S184–S190.
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., & Floris, G. (1998). Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 638–645. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.638>
- Tondo, L., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2001). Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 104(3), 163–172. <https://doi.org/10.1034/j.16000447.2001.00464.x>
307. Tondo, L., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2003). Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 108(1), 4–14. <https://doi.org/10.1034/j.16000447.2003.00126.x>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2021). Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 23(1), 14–23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>
- Tremont, G., & Stern, R. A. (2000). Minimizing the cognitive effects of lithium therapy and electroconvulsive therapy using thyroid hormone. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 3(2), 175–186. <https://doi.org/10.1017/S1461145700001838>
- Troy, S. M., Parker, V. D., Hicks, D. R., Boudino, F. D., & Chiang, S. T. (1996). Pharmacokinetic interaction between multiple-dose venlafaxine and single-dose lithium. *Journal of clinical pharmacology*, 36(2), 175–181. <https://doi.org/10.1002/j.15524604.1996.tb04183.x>
- U.S. Food and Drug Administration. (2002). [https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2002/19758se1047ltr.pdf](https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2002/19758se1047ltr.pdf)
- Umehara, H., Nakamura, M., Nagai, M., Kato, Y., Ueno, S. I., & Sano, A. (2021). Correction to: Positional cloning and comprehensive mutation analysis of a Japanese family with lithiumresponsive bipolar disorder identifies a novel DOCK5 mutation. *Journal of human genetics*, 66(3), 345. <https://doi.org/10.1038/s1003802000856z>
- Undurraga, J., Sim, K., Tondo, L., Gorodischer, A., Azua, E., Tay, K. H., Tan, D., & Baldessarini, R. J. (2019). Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(2), 167–176. <https://doi.org/10.1177/0269881118822161>
- Valerio, M. P., & Martino, D. J. (2018). Differential response to lithium between melancholic and non-melancholic unipolar depression. *Psychiatry research*, 269, 183–184. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.077>
- Valerio, M. P., Szmulewicz, A. G., & Martino, D. J. (2018). A quantitative review on outcome-to-antidepressants in melancholic unipolar depression. *Psychiatry research*, 265, 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.088>
- Van Alphen, A. M., Bosch, T. M., Kupka, R. W., & Hoekstra, R. (2021). Chronic kidney disease in lithium-treated patients, incidence and rate of decline. *International journal of bipolar disorders*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40345020002042>
- Van der Loos, M. L., Mulder, P., Hartong, E. G., Blom, M. B., Vergouwen, A. C., van Noorden, M. S., Timmermans, M. A., Vieta, E., Nolen, W. A., & LamLit Study Group (2011). Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar disorders*, 13(1), 111–117. <https://doi.org/10.1111/j.13995618.2011.00887.x>
- Van Enkhuizen, J., MiliennePetiot, M., Geyer, M. A., & Young, J. W. (2015). Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology*, 232(18), 3455–3467. <https://doi.org/10.1007/s0021301540004>
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., & De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry*, 170(3), 265–274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>
- Vázquez, G. H., Holtzman, J. N., Lolich, M., Ketter, T. A., & Baldessarini, R. J. (2015). Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1501–1512. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.013>
- Vázquez, G. H., Lolich, M., Cabrera, C., Jokic, R., Kolar, D., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 225, 756–760. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.006>
- Vázquez, G., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2011). Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: a meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry*, 44(1), 21–26. <https://doi.org/10.1055/s00301265198>
- Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., Berk, M., Kapczynski, F., & de Azevedo Cardoso, T. (2020). Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and metaanalyses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(6), 510–521. <https://doi.org/10.1111/acps.13153>
- Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., Berk, M., Kapczynski, F., & de Azevedo Cardoso, T. (2020). Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and metaanalyses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(6), 510–521. <https://doi.org/10.1111/acps.13153>
- Verdolini, N., HidalgoMazzei, D., Murru, A., Pacchiarotti, I., Samalin, L., Young, A. H., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2018). Mixed states in bipolar and major depressive disorders: systematic review and quality appraisal of guidelines. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 196–222. <https://doi.org/10.1111/acps.12896>



- Verdoux, H., & Bourgeois, M. (1991). Séquelles neurologiques irréversibles induites par le lithium [Irreversible neurologic sequelae caused by lithium]. *L'Encephale*, 17(3), 221–224.
- Verdoux, H., Debruyne, A. L., Queuille, E., & De Leon, J. (2021). A re-appraisal of the role of fever in the occurrence of neurological sequelae following lithium intoxication: a systematic review. *Expert opinion on drug safety*, 20(7), 827–838. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1912011>
- Vestergaard, P., Poulstrup, I., & Schou, M. (1988). Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 78(4), 434–441. <https://doi.org/10.1111/j.16000447.1988.tb06363.x>
- Viguera, A. C., Nonacs, R., Cohen, L. S., Tondo, L., Murray, A., & Baldessarini, R. J. (2000). Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *The American journal of psychiatry*, 157(2), 179–184. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.179>
- Vita, A., de Peri, L., & Sacchetti, E. (2015). Lithium in drinking water and suicide prevention: A review of the evidence. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 1–5. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000048>
- Vodovar, D., & Megarbane, B. (2021). Complications neurologiques du lithium : le point de vue du toxicologue [Neurological complications of lithium: The clinical toxicologist perspective]. *La Revue de médecine interne*, 42(4), 294–295. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.03.001>
332. Vodovar, D., El Balkhi, S., Curis, E., Deye, N., & Mégarbane, B. (2016). Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 54(8), 615–623. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1185110>
- Wakita, M., Nagami, H., Takase, Y., Nakanishi, R., Kotani, N., & Akaike, N. (2015). Modifications of excitatory and inhibitory transmission in rat hippocampal pyramidal neurons by acute lithium treatment. *Brain research bulletin*, 117, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.07.009>
- Weisler, R. H., Nolen, W. A., Neijber, A., Hellqvist, A., Paulsson, B., & Trial 144 Study Investigators (2011). Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of clinical psychiatry*, 72(11), 1452–1464. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06878>
- Wilson, E. N., Do Carmo, S., Welikovitsh, L. A., Hall, H., Aguilar, L. F., Foret, M. K., Iulita, M. F., Jia, D. T., Marks, A. R., Allard, S., Emmerson, J. T., Ducatenzeiler, A., & Cuello, A. C. (2020). NP03, a Microdose Lithium Formulation, Blunts Early Amyloid Post-Plaque Neuropathology in Mc-GillRThy1APP Alzheimer-Like Transgenic Rats. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 73(2), 723–739. <https://doi.org/10.3233/JAD190862>
- Willmroth, F., Drieling, T., Lamla, U., Marcushen, M., Wark, H. J., & van Calker, D. (2007). Sodiummyoinositol cotransporter (SMIT1) mRNA is increased in neutrophils of patients with bipolar I disorder and downregulated under treatment with mood stabilizers. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 10(1), 63–71. <https://doi.org/10.1017/S1461145705006371>
- Wingo, A. P., Wingo, T. S., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(11), 1588–1597. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04972>
- Won, E., & Kim, Y. K. (2017). An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2679. <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>
- Xu, N., Huggon, B., & Saunders, K. E. A. (2020). Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS drugs*, 34(1), 29–46. <https://doi.org/10.1007/s40263019006882>
- Yatham, L. N., Kesavan, M. (2017). Tratamiento del Trastorno Bipolar: estrategias clínicas integradoras y orientaciones futuras. Carvalho, A. y Vieira, E. *Tratamiento del Trastorno Bipolar II*, pp.104 – 117. Oxford.
- Yatham, L. N., Chakrabarty, T., Bond, D. J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J. M., KauerSant'Anna, M., Malhi, G., ... Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar disorders*, 23(8), 767–788. <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., O'Donovan, C., Macqueen, G., McIntyre, R. S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L. T., Milev, R., Bond, D. J., Frey, B. N., Goldstein, B. I., Lafer, B., Birmaher, B., Ha, K., Nolen, W. A., ... Berk, M. (2013). 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 disorders*, 15(1), 1–44. <https://doi.org/10.1111/bdi.12025>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R. S., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yazici, O., Kora, K., Uçok, A., Tunali, D., & Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of affective disorders*, 55(23), 133–142. [https://doi.org/10.1016/s01650327\(98\)00216x](https://doi.org/10.1016/s01650327(98)00216x)
346. Yeung, C. K., & Chan, H. H. (2004). Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *American journal of clinical dermatology*, 5(1), 3–8. <https://doi.org/10.2165/0012807120040501000002>
- Young A. H. (2011). More good news about the magic ion: lithium may prevent dementia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 198(5), 336–337. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.082875>
- Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., Philips, N., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., & EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 150–162. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04995gre>
- Youngerman, J., & Canino, I. A. (1978). Lithium carbonate use in children and adolescents. A survey of the literature. *Archives of general psychiatry*, 35(2), 216–224. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770260094012>