

ESTUDIO DE CASO

Manejo de la intoxicación crónica por litio en pacientes con comorbilidades médicas: serie de casos

*Management of chronic lithium intoxication
in patients with medical comorbidities: case series*

Javier Rene Ortuzte Gonzales¹, Ana Patricia Sejas Rivero²

RESUMEN

El litio es un metal monovalente que se utiliza como fármaco estabilizador del ánimo, cuyo rango terapéutico se encuentra entre 0.6 a 1.2 mMol/L, pasado este rango se vuelve tóxico. La principal vía de eliminación es renal.

Se presentan tres casos clínicos en los cuales los pacientes recibían carbonato de litio como parte del tratamiento del trastorno mental, dos pacientes con comorbilidad de Hipertensión Arterial Sistémica en tratamiento con ARA II, y un paciente con Diabetes Mellitus tipo 2. Presentan cuadro clínico de deterioro del estado de conciencia, somnolencia principalmente, asociado a astenia, adinamia, temblores, náuseas, vómitos; síntomas compatibles con Intoxicación por Litio, que fue confirmado por dosificación de litemia, teniendo como rango entre 3.26 mMol/L a 1.49mMol/L, solicitando la intervención de nefrología para la realización de hemodiálisis. Los 3 pacientes realizaron 2 sesiones de hemodiálisis con adecuada evolución mejorando notablemente el estado de conciencia y los síntomas asociados.

Se debe considerar que la hipertensión arterial sistémica, puede producir daño renal crónico por las alteraciones morfológicas y hemodinámicas que esta causa en el glomérulo y en el intersticio renal, agregado al daño renal que el mismo carbonato de litio genera, por lo que se deben realizar evaluaciones periódicas de la función renal y dosaje de litemia para optimizar el tratamiento psicofarmacológico.

Es importante considerar también que la intoxicación por litio puede ser letal y no tiene antídoto, siendo la hemodiálisis el tratamiento más efectivo para su resolución, por lo que ante la presencia de síntomas de intoxicación se requiere internación en un centro de alta complejidad para la monitorización.

Palabras claves: Intoxicación, diálisis, carbonato de litio, litemia

1 Médico Psiquiatra de Planta
Hospital Obrero N°3. Caja Nacional de Salud. Regional Santa Cruz Bolivia
<https://orcid.org/0009-0000-2964-4617>

2 Médico Psiquiatra
Hospital N°3 Caja Nacional de Salud. Regional Santa Cruz Bolivia
<https://orcid.org/0009-0008-4160-3736>

ABSTRACT

Lithium is a monovalent metal that is used as a mood stabilizing drug whose therapeutic range is between 0.6 to 1.2 mMol/L, after which it becomes toxic. The main route of elimination is renal.

Clinical cases are presented in which the patients received lithium carbonate as part of the treatment of the mental disorder, with comorbidity of Systemic Arterial Hypertension in treatment with ARA II, and a patient with Diabetes Mellitus type 2. They present a clinical picture of deterioration of the state of consciousness, mainly drowsiness, associated with asthenia, adynamia, tremors, nausea, vomiting; symptoms compatible with Lithium Intoxication that were confirmed by lithemia dosage ranging between 3.26 mMol/L to 1.49mMol/L, requesting nephrology intervention to perform hemodialysis. The 3 patients underwent 2 sessions of hemodialysis with adequate progress, notably improving their state of consciousness and associated symptoms.

It should be considered that systemic arterial hypertension can cause chronic kidney damage due to the morphological and hemodynamic alterations that hypertension causes in the glomerulus and in the renal interstitium, added to the kidney damage that lithium carbonate itself generates, evaluations must be carried out. Periodic monitoring of renal function and lithemia dosage to optimize psychopharmacological treatment.

It is important to consider that lithium poisoning can be lethal and has no antidote, with hemodialysis being the most effective treatment for its resolution, so in the presence of symptoms of poisoning, hospitalization in a high-complexity center is required for monitoring.

Keywords: Intoxication, dialysis, lithium carbonate, lithemia

Recibido el: 30-04-2024 - Aceptado para su publicación:27-06-2024
Correo de contacto: Ana Patricia Sejas Rivero patysr2003@gmail.com

DOI <https://doi.org/10.59918/optk6789ow72f>



INTRODUCCIÓN

El litio es un metal y catión monovalente utilizado como un fármaco estabilizador del ánimo principalmente en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar. Sin embargo, se asume que su efecto terapéutico se debe a una alteración en el transporte de iones como el sodio y potasio a nivel neuronal, al igual que una modificación en el metabolismo de catecolaminas en el sistema nervioso central. La administración debe ser cuidadosa y monitorizarse periódicamente debido a su estrecho margen terapéutico (0.6 a 1.2 mMol/L) y a la elevada frecuencia de toxicidad en el paciente con tratamiento a largo plazo. Teniendo una amplia gama de síntomas como son los gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y los neurológicos (excitabilidad neuromuscular, temblores, debilidad muscular, ataxia, confusión o delirio) (1), dependiendo de las concentraciones séricas del ion.

Los investigadores subdividieron la intoxicación por litio con los siguientes cortes: 1,5 a 2,5 mmol/L intoxicación moderada; 2,5 a 3,5 mmol/L intoxicación severa y más de 3,5 mmol/L amenaza contra la vida. Sin embargo, no se puede establecer una relación muy clara entre los puntos de corte y la severidad de los síntomas debido a que la literatura médica cita diversos casos de intoxicación con niveles normales de litio en suero y casos de niveles tóxicos sin manifestaciones clínicas. Por lo que no se puede establecer el diagnóstico de intoxicación por litio solamente basado en los niveles séricos (4).

Aun con pequeñas elevaciones de litio sérico, estos pacientes tienen alta probabilidad de manifestar síntomas y signos de intoxicación grave comparados con pacientes que sufren intoxicación aguda con niveles similares de litio en sangre. Esto, debido a que, en una intoxicación aguda, los niveles de litio informados no se correlacionan directamente con los niveles en los tejidos, los cuales son mayores en pacientes que han recibido litio a largo plazo. Debido a esto, la toxicidad crónica se puede llegar a dar con bajas dosis de litio, en pacientes que llevan un tratamiento de varios años de evolución. (4)

Al día de hoy, no existe un antídoto específico para la intoxicación por litio, por lo que su manejo clínico se basa en medidas de soporte, la disminución de los niveles circulantes y la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos que pueden presentarse de manera secundaria. Por su pequeño tamaño molecular, la baja unión a proteínas plasmáticas, el bajo volumen de distribución y el pobre aclaramiento endógeno;

la terapia de reemplazo renal se ha convertido en la terapia de elección para el manejo de intoxicación por litio; sobre todo, cuando existen síntomas severos y un amplio compromiso en el sistema nervioso central. (9)

DESARROLLO

CASO CLÍNICO # 1

Paciente de sexo masculino de 51 años procedente de Beni y residente en Santa Cruz de la Sierra de ocupación profesor.

Antecedente de diagnóstico de Trastorno Ansioso Depresivo de hace aproximadamente 4 años recibiendo tratamiento psicofarmacológico con Escitalopram, Carbonato de Litio, Haloperidol, Clonazepam y Quetiapina (sin especificar dosis). Con internación de forma particular por intento de suicidio en marzo del mismo año recibiendo tratamiento con Quetiapina 100 mg/día, Clonazepam 4 mg/día, Carbonato de Litio 1200 mg/día, Escitalopram 20 mg/día, Pregabalina 150 mg/día, además de Aspirina, Losartán y Metformina por Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus Tipo 2.

Acude al Servicio de Emergencias del Hospital Obrero N°3 en fecha 10 de abril 2022 con cuadro clínico de más o menos 2 días de evolución caracterizado por alteración del estado de conciencia llegando a la somnolencia, bradipsiquia, mareos, temblores y dificultad en la marcha. Al examen físico se evidencia imposibilidad de mantenerse en bipedaestación, con Glasgow 12/15. PA 100/60 mmHg, FC 70 lpm, FR 20 rpm, Glicemia 119 mg/dl, Urea 58 mg/dl, Creatinina 1,39 mg/dl, Na 139, K 4.2, Cl 103. Llegando a los diagnósticos de Intoxicación por Litio a descartar, Síndrome Ansioso Depresivo, Diabetes Mellitus Tipo 2 Compensada

En fecha 11 de abril es evaluado por la especialidad de psiquiatría presentando somnolencia, para respuesta desorientado, lenguaje incoherente, alucinaciones auditivas, inquietud, por lo que se solicita control de Litemia cuyo resultado refleja 3.26 mEq/L confirmándose el diagnóstico de Intoxicación por Litio por lo que se solicita valoración por nefrología para la realización de terapia dialítica. Se inicia tratamiento con Quetiapina 100 mg PRN, Fenitoina 100 mg cada 8 hrs EV, medidas de soporte, Omeprazol 40 mg/día, Metformina 850 mg/día, Ondansetron 8 mg cada 8 hrs.

A partir de fecha 13 de abril realiza sesión hemodiálisis en 2 oportunidades, mejorando el estado clínico con Glasgow 14/15, mejor orientación, aún algo de somnolencia, en los resultados de laboratorio se evidencia disminución de Litemia de 0.57 mEq/l, Urea 30 mg/dl, Creatinina 1 mg/dl Na 140, K 4.3, Cl 102, Glicemia 168, resolviéndose el cuadro de Intoxicación por litio. Recibiendo tratamiento con Quetiapina 100 mg/ noche y Risperidona 3 mg/noche y Fluoxetina 20 mg/día, al tener evolución favorable y estabilización del cuadro depresivo se emite el alta hospitalaria.

CASO CLÍNICO # 2

Paciente de sexo masculino de 54 años de edad, con antecedentes de diagnóstico de: Trastorno Bipolar de hace 10 años medicado con Ácido Valproico 500mg c/8hrs, Clonacepam 2mg c/ noche Quetiapina 100mg c / noche, Carbonato de Litio 300mg c/8hrs. con internación hace 2 semanas en hospital psiquiátrico donde se modifica prescripción y se aumenta dosis de Carbonato de Litio. Hipertensión arterial sistémica hace 5 años medicado con Telmisartán 40 mg, Hidroclorotiazida 12.5mg, Nevibolol 5 mg.

Paciente ingresa por cuadro de 2 días de evolución caracterizado por astenia, adinamia, hiporexia, con periodos de somnolencia, con caída de su propia altura, las últimas 24hrs con deterioro del estado neurológico, somnoliento, hiperreactivo a estímulos externos, con relajación de esfínteres, motivo por el cual es traído al Servicio de Emergencia del H. Obrero No. 3, donde ingresa en mal estado general, estuporoso, con Glasgow de 9/15, se realizan laboratorios de control que evidencian azoados elevados Urea 102mg/dl, Creatinina 3.22 mg/dl, TFG:20.7, gasometría con acidosis metabólica, TAC de cráneo sin lesión aguda, por antecedente se realiza valoración por psiquiatría, solicitando dosaje de litio en sangre y por nefrología que realiza el monitoreo con hemodiálisis expectante. A los 2 días se recibe Litemia 1.49mEq/L, por lo que se indica realizar hemodiálisis. Posterior a la primera sesión de diálisis mejora del estado neurológico, con Glasgow 12/15, llegando a realizar 3 sesiones de hemodiálisis con posterior control de Litemia con valores de 0.26mEq/L. con mejoría notable del cuadro clínico con Glasgow 14/15 vigil, orientado, coherente, tranquilo.

Durante la internación fue valorado por cardiología que optimiza terapia antihipertensiva, medicado con Losartán y Carvedilol, con mejoría de cifras tensionales es, dado de alta por esta especialidad.

A los 20 días de iniciado el cuadro es dado de alta con mejoría clínica y laboratorial, ECG15/15, consciente, orientado, coherente, medicado con Quetiapina 50 mg cada noche.

CASO CLÍNICO #3

Paciente de sexo femenino de 67 años procedente y residente de Santa Cruz de la Sierra, de ocupación cesante.

Con antecedente de enfermedad Afectiva Bipolar Crónica en tratamiento durante 13 años por psiquiatría en forma ambulatoria (externo al hospital), con múltiples psicofármacos, incluido el Carbonato de Litio, cuyos controles de laboratorio no han sido solicitados.

Ingresar con cuadro clínico de 2 días de evolución caracterizado por náuseas que llegan al vómito en varias oportunidades. Al examen físico se encuentra vigil, orientada, colaboradora, con PA de 115/60 mmHg; FC: 60 lpm; FR: 20rpm; SatO₂: 98% y T: 36°C. Se solicitan exámenes complementarios cuyos resultados son Leucocitos 9.000, Hematocrito 10.6, Plaquetas 280.000, Urea 14 mg/dl, Creatinina 1,1 mg/dl, examen general de orina infeccioso. Con diagnósticos de gastroenteritis aguda - infección del tracto urinario hipokalemia moderada - hipertensión arterial sistémica. Al cuarto día se torna hipoactiva, obnubilada, con fasciculaciones, en mal estado general por lo que se solicita dosaje de Litemia, cuyo resultado se encuentra en 1.54 mMol/L confirmándose el diagnóstico de Intoxicación por Litio y se inicia la terapia dialítica con apoyo del servicio de nefrología, realizándose 2 sesiones de hemodiálisis, mejorando el estado de conciencia en las primeras 48 hrs. y con dosajes de litio posteriores indetectables.

Emitiéndose el alta hospitalaria a las 3 semanas de iniciado el cuadro, habiendo resuelto la intoxicación y la infección urinaria que fue el motivo de la prolongación de la internación. Se arma nuevo esquema para el trastorno afectivo bipolar y se deriva a consulta externa.

RESULTADOS

En los 3 casos se evidenció cuadro clínico de compromiso del estado de conciencia principalmente, asociado a temblores, náuseas, hipoactividad; síntomas que son compatibles con intoxicación por litio (Cuadro 1), realizando dosajes de litemia los cuales se encontraban en rangos entre 1.49 mMol/L



a 3.26 mMol/L, confirmando así el cuadro toxico en todos los casos (Cuadro 2).

Todos los pacientes presentaban también comorbilidad con Hipertensión Arterial Sistémica, 2 de los pacientes realizaban tratamiento con Antihipertensivos ARA II (Cuadro 3) y 1 de ellos aún no realizaba tratamiento antihipertensivo por ser cuadro silente.

El manejo realizado en todos los casos, fue de terapias dialíticas, entre 2 a 3 sesiones de hemodiálisis logrando mejorías inmediatas de manera considerable, tanto en el nivel de conciencia, como en los síntomas asociados a la intoxicación desde la primera sesión dialítica, logrando la eliminación del metal progresivamente.

Cuadro Nro.1 Cuadro clínico de ingreso

PACIENTE	CUADRO CLÍNICO
1	Somnolencia, bradipsiquia, mareos, temblores y dificultad en la marcha. Al examen físico se evidencia imposibilidad de mantenerse en bipedaestación, con Glasgow 12/15.
2	Astenia, adinamia, hiporexia, con periodos de somnolencia, con caída de su propia altura, las ultimas 24hrs con deterioro del estado neurológico, somnoliento, hiperreactivo a estímulos externos, con relajación de esfínteres
3	Nauseas que llegan al vomito en varias oportunidades; deposiciones líquidas al 4 día con obnubilación, hipoactividad.

Fuente: Elaboración propia

Cuadro Nro. 2 Monitoreo de litemias

PACIENTE	LITEMIA INICIAL	CONTROL POST DIALÍTICO
1	3.26 mMol/L	0.57 mMol/L
2	1.49 mMol/L	0.26 mMol/L
3	1.54 mMol/L	Indetectable

Fuente: Elaboración propia

Cuadro Nro. 3 Comorbilidades médicas y tratamiento farmacológico

PACIENTE	COMORBILIDAD	TRATAMIENTO
1	Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus tipo 2	ASA, Losartan Metformina
2	Hipertensión Arterial Sistémica	Telmisartán 40mg, Hidroclorotiazida 12.5mg, Neivolol 5mg.
3	Hipertensión Arterial Sistémica silente	Sin tratamiento

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

La principal vía de eliminación del litio es la renal, al no ser metabolizado y no encontrarse unido a proteínas, es filtrado libremente por los glomérulos. Aproximadamente el 95% se excreta por el riñón, pero se pueden encontrar algunas trazas en las heces. El 80% del filtrado es reabsorbido junto con sodio y agua en los túbulos proximales y el 20% restante se excreta en la orina. La aclaración renal de litio en un individuo normal debe estar entre 10 y 40 ml/min.

En cuanto al litio, una dosis única, tarda entre 12 y 27 horas en ser eliminada. Sin embargo, esto varía con la edad; de 18 horas en un adulto joven a 36 horas en pacientes ancianos, aproximadamente. Al parecer, el tiempo de eliminación puede verse alterado por el tiempo de tratamiento, de tal manera que, un paciente que comienza con el tratamiento, tardará menos tiempo en eliminar la droga de su organismo, que un paciente con una terapia de mantenimiento de un año o más. (10)

Además, se debe considerar que la hipertensión arterial conduce a daño renal por las alteraciones morfológicas y hemodinámicas que la hipertensión causa en el glomérulo y en el intersticio renal, como son: hipertensión capilar glomerular, hiperfiltración y cambios inflamatorios intersticiales, provocando así alteración en la tasa de filtración glomerular.

En relación a las interacciones los antagonistas y los receptores de la angiotensina II, provocan aumento del nivel plasmático por una probable disminución de

los niveles de aldosterona, lo que aumenta el riesgo de intoxicación por litio. (6)

Todos los pacientes con síntomas que hagan pensar en una intoxicación por litio descritos en el Cuadro 4, deberían ser hospitalizados; incluso aquellos cuyos niveles séricos de litio se encuentren en los rangos terapéuticos de 0.6 a 1.2 mmol/L. El cuidado debe ser prestado a cada paciente basado en los signos y síntomas clínicos de la intoxicación. Aquellos pacientes con criterios clínicos de intoxicación moderada a severa, son a menudo tratados en una unidad de cuidados intensivos (4) y valorados por un nefrólogo para una posible diálisis. Esto, debido a que la diálisis continúa siendo el tratamiento de elección en la intoxicación por litio para conseguir una rápida disminución de los niveles de litio sérico. La hemodiálisis además contribuye a mejorar los niveles de conciencia y los síntomas neurológicos. (4)

Al no existir un antídoto específico para la intoxicación por litio, los casos leves o moderados pueden ser manejados con terapia de soporte, con infusión de hidratación parenteral mejorando la perfusión renal, lo cual aumenta la excreción del metal y disminuye la reabsorción de litio a nivel tubular. En intoxicaciones graves, la hemodiálisis es el tratamiento de elección.

La Sociedad Americana para el tratamiento extracorpóreo de intoxicaciones (EXTRIP, por sus siglas en inglés), establece las recomendaciones para el inicio de terapia de reemplazo renal que incluyen: intoxicación severa por litio (estupor, hipertensión, convulsiones, hipotensión, coma, colapso cardiovascular), compromiso de la función renal (TFGe: menor a 45 ml/min/1.73 m²) y concentraciones de litio mayores a 4 mEq/L, compromiso severo del estado de conciencia, arritmias que comprometen la vida.

Una de las complicaciones es el “efecto rebote” posterior a la terapia dialítica, por la salida del litio intracelular, para lo cual se puede monitorizar o disminuir el riesgo realizando terapias dialíticas diarias y con monitoreo sanguíneo del metal; complicaciones que no se produjeron en los casos clínicos mencionados.

Cuadro Nro. 4
Síntomas de intoxicación por litio en los diferentes sistemas

SISTEMA	INTOXICACIÓN POR LITIO
Endocrino	Hipotermia, hipertermia
Neuromuscular	Miopatía, neuropatía periférica
Renal	Poliuria, polidipsia, insuficiencia renal
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, diarrea
Cardiovascular	Síncope, cambios en la onda T, alteraciones en la conducción intraventricular
Nervioso central	Alteración de la conciencia, desde confusión hasta coma Síntomas cerebelosos: temblor, nistagmo, disartría, ataxia Ganglios basales: movimientos coreicos y/o parkinsonianos Fatiga, apatía, hiperreflexia, desorientación, alucinaciones

Fuente: Domínguez Ortega, L., (2006)

CONCLUSIÓN

Durante el tratamiento de los trastornos mentales con carbonato de litio es imprescindible el control periódico de litemia, así como también de la función renal para ir ajustando el tratamiento de acuerdo a respuesta terapéutica y evaluación de aparición de síntomas de intoxicación.

Los pacientes con comorbilidades que se encuentran medicados con antihipertensivos, especialmente ARA II, y diuréticos requieren supervisión más estrecha por presentar mayor riesgo de intoxicación tanto por las interacciones medicamentosas, como por el funcionamiento renal comprometido existente en la Hipertensión Arterial Sistémica, que condiciona mayor retención por menor filtrado del carbonato de litio.

Los diuréticos tiazídicos y ahorradores de potasio son los que reducen significativamente la eliminación del litio, provocando así mayor riesgo de intoxicación.

Una vez detectadas las manifestaciones clínicas de intoxicación por litio o compromiso renal en los controles laboratoriales periódicos que se deben realizar, se requiere reorganizar el esquema psicofarmacológico que no contemple el uso de



carbonato de litio y supervisar cercanamente los niveles plasmáticos en conducta expectante activa.

La terapia dialítica es el medio más efectivo para eliminar el Litio siendo una alternativa práctica de resolución terapéutica, evitando así complicaciones neurológicas, sistémicas y/o compromiso de vida. La muerte ocurre con niveles máximos de 4.2 mEq/L o mMol/L

Es importante considerar entre los diagnósticos diferenciales a las encefalopatías de cualquier otro origen, incluida la intoxicación aguda por el mismo carbonato de litio.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la institución, al equipo de nefrología, unidad de cuidados intermedio e intensivo y a quienes nos dieron toda su colaboración y confianza pero quedan en el anonimato, es decir nuestros pacientes en estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta Martínez, J., Rangel Sousa, D., Nevado Portero, J., Á. Disfunción sinusal secundaria a intoxicación por carbonato de litio. Revista Española de Cardiología (Internet) Mar 2011 (Citado 30/04/2024); 64(3): 243-244. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.09.005>
2. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Las bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman & Gilman. 13° ed. Mexico: McGraw-Hill; 2018. 317.317p.
3. Chinchilla, J. Correas, F.J. Quintero, M. Vega. Manual de urgencias psiquiátricas. 2° ed. España: Elsevier; 615-622 p.
4. Domínguez Ortega L., Medina Ortiz O., Cabrera García-Armenter S.. Intoxicación con litio. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2006 Sep [citado 25/06/2024]; 23(9):441-445. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000900010&lng=es.
5. Giraldo¹ Jaime Andrés, Berrouet Marie Claire, Cárdenas Juan Fernando. Intoxicación por litio. CES Med. [Internet]. 2016 June [Citado 30/04/2024] ; 30(1): 129-134. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052016000100015&lng=en.
6. Jufé, G. Estabilizadores del ánimo. En Psicofarmacología Práctica. Argentina. Polemos; 2012, 416-442 p
7. Olagorta García S, Esteban Ciriano ME, Vicente de Vera Floristán JM, Juan Belloc S, Bueno Lozano M. Intoxicación por carbonato de litio. Medicina General y de Familia (Internet); Feb 2013 (Citado 30/04/2024); 2(1):20-23 p. Disponible en: https://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/V2N1/V2N1_20_23.pdf.
8. Rico Fontalvo JE. Intoxicación por litio, una verdadera urgencia dialítica. Rev. Colomb. Nefrol. [Internet]. Ago 2018 [Citado 30/04/2024]; 5(2):104-6 p. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/318>
9. Serpa, D., Leal, V., Rico J., Daza, R., Pájaro, N., Raad, M., Abuabara, E., y Benitez, I. Intoxicación por litio como causa de inicio prioritario de hemodiálisis: A Propósito de un Caso. Archivos de Medicina Interna. (Internet). Oct 2020. (Citado 30/04/2024); 16 (5): 1-4 p. Disponible en: <http://doi: 10.3823/1447> (2020).
10. Shulman, K. Lithium for older adults with bipolar disorder: Should it Still Be Considered a First-Line Agent?. Drugs & Aging (Internet) 2010. 27(8):607-615. Disponible en: <https://www.bago.com.ar/vademecum/bibliografia/el-tratamiento-con-litio-en-los-ancianos>
11. Wikinski, S. Jufe, G. El tratamiento farmacológico en psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. 2° ed. Argentina: Panamericana; 2013.

