

Hiperparatiroidismo primario asociado a litio

Ana C. Di Doi (1), Georgina C. Gavotti (1), Pehuén Fernández (2), Lilian Ferreyra (1), Marcela A. Flores (1), Walter Douthat (2)

(1) Servicio de Psicología y Psiquiatría, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Nefrología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

INTRODUCCIÓN

El litio es un medicamento ampliamente utilizado para el tratamiento de desórdenes afectivos, no exento de complicaciones y efectos adversos. Aunque la disfunción tiroidea es el efecto secundario endocrinológico más reconocido, la hipercalcemia y un cuadro similar al hiperparatiroidismo primario pueden desarrollarse con su uso. El primer caso publicado de hiperparatiroidismo asociado a litio fue descrito por Garfinkel en 1973. Hasta la fecha se han reportado sólo 50 casos aproximadamente.

El hiperparatiroidismo primario asociado a litio generalmente se presenta con niveles de calcio sérico y hormona paratiroidea elevados, y su diferencia con el hiperparatiroidismo primario radica en que suele cursar con niveles de fosfato sérico normales, magnesio sérico elevado y calcio urinario disminuido. Todavía no hay consenso sobre la incidencia y los mecanismos que inducen esta disfunción paratiroidea. Su curso suele ser asintomático, pero puede manifestarse con debilidad, fatiga, constipación, nefrolitiasis, dolor óseo, dolor abdominal y síntomas de la esfera mental. Es un cuadro mayormente reversible. La hipercalcemia y los síntomas asociados suelen resolverse con la discontinuación del fármaco, aunque los niveles de hormona paratiroidea pueden permanecer elevados durante varios meses. El caso clínico que presentamos ilustra el potencial impacto del litio sobre la función paratiroidea.

La eficacia del litio en el tratamiento de la manía fue descrita en 1949 (1). En la actualidad, continúa siendo un pilar importante en la terapéutica aguda y de mantenimiento de dicho desorden, ya que ha demostrado disminuir no solo el número y la intensidad de episodios maníacos, sino también la morbimortalidad (2-4).

A pesar de sus amplios y conocidos beneficios, el litio puede causar efectos adversos a corto y largo plazo, que no necesariamente se relacionan con su potencial toxicidad. A corto plazo los más comunes son náuseas, temblores, aumento de peso, deterioro cognitivo, y poliuria relacionada con diabetes insípida nefrogénica. A largo plazo, deterioro de la función renal y alteraciones de la glándula tiroidea, como bocio, hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis autoinmune (1). Menos frecuentemente, puede provocar

un cuadro bioquímico semejante al hiperparatiroidismo (HPT) primario (4,5).

En 1973 Garfinkel y cols. reportaron el primer caso de HPT asociado al uso de litio (6). Hasta la fecha, se han publicado aproximadamente solo 50 casos en la literatura médica mundial (2). La verdadera prevalencia aún es desconocida (7).

A pesar de que no existen diferencias significativas en la incidencia del trastorno bipolar en hombres y mujeres, el HPT inducido por litio tiene una frecuencia de presentación mayor en el sexo femenino, con una relación estimada de 3-4/ 1 (2,7,8). La edad de presentación es, en el 40% de los casos reportados, cercana a los 60 años (4,7,9).

Existen varios mecanismos propuestos por el cual el litio produce hipercalcemia e HPT, uno de ellos sugiere que el litio actuaría incrementando el umbral del mecanismo sensor del calcio dentro de la glándula paratiroidea, permitiendo la secreción de PTH a pesar de la hipercalcemia, también podría hacerlo induciendo la sobreproducción de PTH inhibiendo la acción de glucógeno sintasa quinasa 3b, o inhibiendo el transporte de calcio a través de las membranas celulares (10).

La presentación clínica suele ser anodina, aunque puede manifestarse con debilidad, fatiga, constipación, nefrolitiasis, dolor óseo, dolor abdominal, ansiedad, depresión, paranoia y alteraciones cognitivas (3,11).

Existen algunas diferencias en la presentación del HPT primario y el asociado a litio. Si bien ambos suelen cursar con niveles séricos elevados de calcio y PTHi (12), el HPT asociado a litio presenta calcio urinario bajo y vitamina D sérica disminuida (8,9) y suele revertirse ante la suspensión del fármaco (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias entre hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo asociado a litio

	Hiperparatiroidismo primario	Hiperparatiroidismo asociado a litio
Calcio sérico	Elevado	Elevado
Hormona paratiroidea	Elevada	Elevada
Fosfato sérico	Normal o disminuido	Normal
Calcio en orina	Normal o elevado	Disminuido
Vitamina D sérica	Aumentada	Disminuida
Densidad ósea	Osteopenia pronunciada	Normal / Osteopenia
Evolución ante suspensión del litio	No se resuelve	Se suele resolver

Recibido: 07/05/2017 Aceptado: 02/06/2017

Correspondencia:

Ana Claudia Di Doi
Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Naciones Unidas 346, X5016KEH Córdoba, Argentina
Fax: (54 -351) 4688805
Correo electrónico: anaclaudiadidoi@gmail.com

A continuación presentamos un caso de HPT relacionado con el uso crónico de carbonato de litio.

CASO CLÍNICO

Paciente de 66 años de edad, caucásico, consulta por dolor tipo cólico en flanco izquierdo, lumbalgia izquierda y hematuria macroscópica intermitente de 24 horas de evolución. En el examen físico presenta puño percusión izquierda positiva.

Tiene antecedentes de adenocarcinoma de próstata en remisión, tratado con prostatectomía radical dos años atrás, enfermedad renal crónica III de etiología desconocida (creatinina 1.35 mg/dL, filtrado glomerular estimado por MDRD 56 ml/min x 1,73m²), dislipemia y ex-tabaquismo (12 paquetes/año). Presenta antecedentes psiquiátricos de trastorno bipolar tipo II, diagnosticado hace 20 años, y tratado desde entonces con mirtazapina 15 mg/día, tranilcipromina 5mg/día, trifluoperazina 0.5 mg/día y carbonato de litio 1.200 mg/día, sin cambios desde su implementación, ni controles psicofarmacológicos regulares.

Sin hallazgos de importancia en los análisis sanguíneos realizados al momento de la consulta por guardia externa. En estudio de orina se objetiva hematuria microscópica y leucocituria, con resultado de urocultivo negativo. Ante la sospecha de litiasis renal se solicita ecografía de vías urinarias y radiografía directa de abdomen, sin identificar presencia de litiasis. Se realiza tratamiento sintomático.

A las 72 horas el paciente regresa a control, con persistencia de la sintomatología. Niega diarrea, vómitos e ingesta de nefrotóxicos. El examen físico no presenta cambios respecto al previo. En el laboratorio se detecta leucocitosis, trombocitosis leve, deterioro de la función renal, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, vitamina D con niveles insuficientes y litemia elevada. Presenta una fracción excretada de sodio de 0.5 compatible con presencia de daño pre-renal, con hipocalciuria asociada en reiteradas oportunidades (Tabla 2). La pielografía realizada no muestra litos, ni obstrucción de la vía urinaria.

Tabla 2. Resultados de laboratorio al ingreso hospitalario

	Valor	Unidad	Rango de referencia
Leucocitos	11.5	k/ul	4.5 - 9.4
Eritrocitos	4.3	M/ul	4.55 - 6
Hemoglobina	12.9	g/dl	13.5 - 17
Hematocrito	39.1	%	36.5 - 46
Plaquetas	377	k/ul	150 - 350
Creatinina	2.12	mg/dl	0.60 - 1.2
Urea	80	mg/dl	15 - 50
FeNa	0,5	%	1 - 3%
Calcio Total	10.9	mg/dl	8.5 - 10.4
Calcio Iónico	1.41	mMol/l	1 - 1.3
Magnesio	0.94	mMol/l	0.75 - 1.25
Fósforo	3.7	mg/dl	2.7 - 4.5
PTH(i)	115	pg/ml	10 - 65
Vitamina D	21	ng/ml	30-75
Litio	1.27	mEq/l	0.8 - 1.2
Calcio en orina	5	mg/dl	
Creatinina en orina	58	mg/dl	

PTH(i): Hormona paratiroidea intacta

Se decide internación con diagnóstico de enfermedad renal crónica reagudizada secundaria a deshidratación por hipercalcemia considerada secundaria a hiperparatiroidismo asociado a ingesta de litio. Se indica hidratación parenteral profusa con solución fisiológica 0,9% y pamidronato 90 mg EV. Se interconsulta con servicio de psiquiatría, se suspende carbonato de litio, tranilcipromina y trifluoperazina y se continúa tratamiento con mirtazapina 15 mg/día.

El paciente permanece 48 horas internado con buena evolución clínica, por lo que se decide el alta hospitalaria.

En controles ambulatorios se solicita centellografía paratiroidea marcada con sestamibi, que no muestra signos compatibles con presencia de hiperplasia o adenomas. El Servicio de Psiquiatría inicia tratamiento con ácido valproico a 250 mg/día. Ante la falta de disponibilidad de cinacalcet, se continúa tratamiento con pamidronato EV.

Durante el seguimiento se pudo objetivar regresión a valores habituales de creatinina sérica, normalización de los niveles de calcio sérico tras 18 meses de seguimiento (Fig. 1), y persistencia de valores elevados de PTHi hasta la actualidad (Fig. 2).

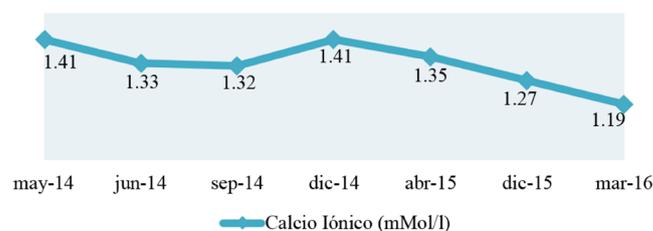


Figura 1. Evolución de valores de calcio iónico.

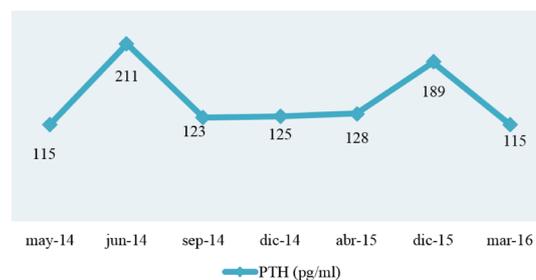


Figura 2. Evolución de valores de hormona paratiroidea (PTH).

DISCUSIÓN

Christiansen y cols. estudiaron en 1978 los efectos del litio sobre los niveles de PTH y fueron los primeros en demostrar que los pacientes tratados con litio a largo plazo solían presentar niveles séricos elevados de PTH, calcio y magnesio en comparación con casos controles (13). El espectro de desórdenes inducidos por litio en la homeostasis cálcica es amplio e incluye casos de franco hiperparatiroidismo, así como otros de hipercalcemia sin elevaciones de los niveles de PTH o PTH elevada sin hipercalcemia asociada (14).

Los pacientes añosos tratados con litio serían más

vulnerables a desarrollar hipercalcemia e hiperparatiroidismo debido a cambios en la dinámica del calcio relacionados con la edad (7) y posibles alteraciones renales comórbidas tal como sucedió en el caso presentado.

La presentación clínica del hiperparatiroidismo suele ser mayormente inespecífica, como lo fue en el caso de este paciente, aunque puede presentarse con síntomas diversos tales como debilidad, fatiga, constipación, nefrolitiasis, dolor óseo, dolor abdominal y diversos síntomas de la esfera mental (ansiedad, depresión, paranoia y alteraciones cognitivas) (3,11).

En el caso descrito el cuadro fue descubierto tras 20 años de tratamiento ininterrumpido con litio, sin embargo la aparición del hiperparatiroidismo no parece estar relacionada con la duración total del tratamiento (5). La dosis tampoco parece tener implicancias en el desarrollo del cuadro. La discontinuación del tratamiento no siempre conduce a la normalización de los valores de calcio y PTH, por lo que muchos suelen ser candidatos a paratiroidectomía (15). Los calciomiméticos como el cinacalcet reducen la secreción de PTH, y por ende puede antagonizar los efectos del litio sobre la glándula paratiroides, sin embargo en este caso no pudo ser utilizado ya que no se encuentra disponible en nuestro país para esta indicación.

La hipercalcemia y el hiperparatiroidismo inducidos por litio son complicaciones potenciales pero poco conocidas del tratamiento con este psicofármaco y por ende se tratan de cuadros generalmente subdiagnosticados.

Previo al inicio del tratamiento con sales de litio se sugiere solicitar dosaje basal de calcio sérico y continuar con mediciones de calcemia anuales mientras se prolongue dicha prescripción. En aquellos pacientes en quienes se detecte hipercalcemia o hiperparatiroidismo previo al inicio del tratamiento con un fármaco estabilizador del ánimo no se considera apropiado que reciban litio, como así también aquellos que desarrollen hipercalcemia o disfunción paratiroidea inducida por litio deberían recibir otro estabilizador del ánimo diferente, a pesar de que la discontinuación del litio no siempre llevaría a la normalización de estas alteraciones (16).

En esta oportunidad el abordaje multidisciplinario del paciente dentro de una institución polivalente permitió arribar al diagnóstico mediante el estudio clínico, bioquímico e imagenológico del caso, pudiendo tomar medidas apropiadas para el manejo de esta complicación psicofarmacológica.

Consideramos importante la difusión de este tipo de complicaciones potenciales tanto en el ámbito médico psiquiátrico como no psiquiátrico, ya que si bien los tratamientos con litio generalmente son prescritos y monitorizados casi exclusivamente por médicos psiquiatras, éste y otros cuadros requieren necesariamente del abordaje interdisciplinario.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno para declarar

BIBLIOGRAFÍA

1- Janicak P. Bipolar disorder in adults and lithium: Pharmacology, administration, and side effects. Uptodate[Internet]. 2017. [fecha de acceso 22 de Abril del 2017]; 1-16. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

2- Hernandez-Lorenzo Z, Mancillas-Adame L, González-González J, Garza-Muñoz R, Villareal-Pérez J. Hiperparatiroidismo primario asociado con el uso de litio. *Rev Endocrinol Nutr*. 2012; 20(1):25-29.

3- Rifai MA, Moles JK, Harrington DP. Lithium-induced hypercalcemia and parathyroid dysfunction. *Psychosomatics*. 2001; 42(4): 359-361.

4- Rizwan MM, Perrier ND. Long-term lithium therapy leading to hyperparathyroidism: a case report. *Perspect Psychiatr Care*. 2009; 45(1): 62-65.

5- Nordenström J, Elvius M, Bågedahl-Strindlund M, Zhao B, Törring O. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism*. 1994; 43(12): 1563-1567.

6- Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet*. 1973; 2(7824): 331-332.

7- Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know?. *J Affect Disord*. 2013;146: 151-157.

8- Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(2):317-23.

9- Calvo Catala J, Baixauli Rubio A, Campos Fernández C, Herrera A. Hiperparatiroidismo asociado al tratamiento con litio. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2001; 10(5):157-158.

10- Spiegel AM, Rudorfer MV, Marx SJ, Linnoila M. The effect of short term lithium administration on suppressibility of parathyroid hormone secretion by calcium in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:354-7.

11- Fuleihan GE, Silverberg SJ. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. Uptodate[Internet]. 2017. [fecha de acceso 22 de Abril del 2017];1-16. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

12- Hernandez-Lorenzo Z, Mancillas-Adame L, González-González J, Garza-Muñoz R, Villareal-Pérez J. Hiperparatiroidismo primario asociado con el uso de litio. *Rev Endocrinol Nutr*. 2012; 20(1):25-29.

13- Azriel Mira S, Jodar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F. Alteraciones tiroideas y paratiroides asociadas al tratamiento crónico con litio. A propósito de un caso. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2001;10:156-6.

14- Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? *Surgery*. 2005; 137(2):127-131.

15- Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy—a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240:357-65.

16- Taylor J, Bell A. Lithium-induced parathyroid dysfunction: A case report and review of the literature. *Ann Pharmacother*. 1993 27:1040-1043.