

## LITHIUM TOXICITY PROFILE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

### Background

Lithium is a widely used and effective treatment for mood disorders. There has been concern about its safety but no adequate synthesis of the evidence for adverse effects. We aimed to undertake a clinically informative, systematic toxicity profile of lithium.

### Methods

We undertook a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. We searched electronic databases, specialist journals, reference lists, textbooks, and conference abstracts. We used a hierarchy of evidence which considered randomised controlled trials, cohort studies, case-control studies, and case reports that included patients with mood disorders given lithium. Outcome measures were renal, thyroid, and parathyroid function; weight change; skin disorders; hair disorders; and teratogenicity.

### Findings

We screened 5988 abstracts for eligibility and included 385 studies in the analysis. On average, glomerular filtration rate was reduced by  $-6.22$  mL/min (95% CI  $-14.65$  to  $2.20$ ,  $p=0.148$ ) and urinary concentrating ability by 15% of normal maximum (weighted mean difference  $-158.43$  mOsm/kg, 95% CI  $-229.78$  to  $-87.07$ ,  $p<0.0001$ ). Lithium might increase risk of renal failure, but the absolute risk was small (18 of 3369 [0.5%] patients received renal replacement therapy). The prevalence of clinical hypothyroidism was increased in patients taking lithium compared with those given placebo (odds ratio [OR] 5.78, 95% CI 2.00–16.67;  $p=0.001$ ), and thyroid stimulating hormone was increased on average by 4.00 mU/L (95% CI 3.90–4.10,  $p<0.0001$ ). Lithium treatment was associated with increased blood calcium ( $+0.09$  mmol/L, 95% CI 0.02–0.17,  $p=0.009$ ), and parathyroid hormone ( $+7.32$  pg/mL, 3.42–11.23,  $p<0.0001$ ). Patients receiving lithium gained more weight than did those receiving placebo (OR 1.89, 1.27–2.82,  $p=0.002$ ), but not those receiving olanzapine (0.32, 0.21–0.49,  $p<0.0001$ ). We recorded no significant increased risk of congenital malformations, alopecia, or skin disorders.

### Interpretation

Lithium is associated with increased risk of reduced urinary concentrating ability, hypothyroidism, hyperparathyroidism, and weight gain. There is little evidence for a clinically significant reduction in renal function in most patients, and the risk of end-stage renal failure is low. The risk of congenital malformations is uncertain; the balance of risks should be considered before lithium is withdrawn during pregnancy. Because of the consistent finding of a high prevalence of hyperparathyroidism, calcium concentrations should be checked before and during treatment.

The Lancet, [Early Online Publication](#), 20 January 2012  
doi:10.1016/S0140-6736(11)61516-X Cite or Link Using DOI

## COMMENTO

Il litio è da tempo utilizzato per il trattamento dei disturbi dell'umore e, in particolare, del disturbo bipolare.

La prescrizione di questo farmaco è diminuita negli ultimi anni, sia per la disponibilità di nuovi farmaci, sia per il timore di indurre effetti negativi, in particolare sulla funzionalità renale.

È comunemente diffusa, infatti, l'opinione che si associ a una riduzione della capacità di concentrazione urinaria con aumentato rischio di insufficienza renale.

È inoltre noto che comporta un'aumentata incidenza di ipotiroidismo, iperparatiroidismo ed aumento ponderale.

L'ampia metanalisi di Rebecca F. McKnight dell'Università di Oxford, appena uscita su The Lancet, ha, per la prima volta, analizzato dati provenienti da diversi studi randomizzati e osservazionali proprio per valutare ed interpretare gli effetti collaterali della terapia con litio.

Sono state eseguite una revisione sistematica ed una metanalisi su 385 lavori, di cui: 22 studi controllati e randomizzati; 197 studi di coorte e studi caso-controllo; 166 case report.

I dati dimostrano che i timori per i **rischi renali** sono in gran parte infondati, perché nella maggior parte dei pazienti il rischio di insufficienza renale terminale è basso. In media, si è calcolata una riduzione di 6.22 ml/min ( $P = 0.148$ ) della velocità di filtrazione glomerulare e una riduzione del 15% della capacità di concentrazione urinaria nei pazienti trattati con litio rispetto ai controlli. Il rischio assoluto è basso.

Si conferma invece l'**aumentata probabilità di sviluppare ipotiroidismo clinicamente rilevante** (OR 5.78;  $P 0.001$ ). Il litio è risultato anche essere associato ad un **aumento significativo della calcemia** (0.09 mmol/l con  $P = 0.009$ ) e a un aumento dei livelli di **ormone paratiroideo** di circa il 10% rispetto ai valori normali ( **$P < 0.0001$** ).

I ricercatori hanno anche notato un **aumento di peso** significativo più frequente (OR 1.89,  $P = 0.002$ ).

**Sulla base dei risultati ottenuti raccomandiamo di:**

- **prima** di iniziare la terapia con litio, valutare: indici di funzionalità renale (compresa velocità di filtrazione glomerulare), calcemia e TSH. Tali esami andrebbero ripetuti almeno ogni 12 mesi. In caso di alterazione dei valori o di anamnesi positiva per problemi tiroidei o di metabolismo fosfo-calcico, andrebbero monitorati con maggior frequenza;
- **ripetere** gli esami del sangue immediatamente in caso di un cambiamento dello stato dell'umore;
- **monitorare** regolarmente la comparsa di eventi avversi.