

## La nueva Farmacoterapia Inorgánica. VIII. Compuestos de Litio en Tratamientos Psiquiátricos.

ENRIQUE J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,  
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

**RESUMEN.** Se presenta una breve síntesis de la aplicación de preparados a base de litio, en el tratamiento de psicosis maníaco-depresivas. Asimismo, se discuten los aspectos esenciales de la química y bioquímica del litio, los requerimientos de un preparado ideal de litio, algunos aspectos prácticos de las terapias basadas en estos compuestos y las características de los preparados actualmente disponibles en el mercado. Finalmente, se hacen también algunos comentarios sobre la toxicidad y efectos colaterales asociados a estos tratamientos así como acerca de los posibles mecanismos de acción de estos preparados.

**SUMMARY.** "The New Inorganic Pharmacotherapy. VIII. Lithium Compounds in Psychiatric Treatments". A short review on the applications of lithium preparations in the treatment of manic-depressive psychosis is presented. Some essential aspects of the chemistry and biochemistry of lithium, the requirements of an ideal lithium preparation, practical aspects of the lithium-based therapies and the characteristics of the available preparations are also discussed. Some comments on the toxicity and possible side-effects originated in these treatments as well as on possible mechanisms of action of these preparations are also made.

Diversos compuestos de litio se han venido usando en medicina desde hace más de 120 años. Se los comenzó a utilizar en el tratamiento de gota y de ciertas enfermedades reumáticas, luego de haberse demostrado que el urato de litio era la sal más soluble del ácido úrico. La detección de la presencia de litio en diversas aguas y baños termales de Europa, considerados como curativos, llevó a asociar a este elemento con la eficacia de este tipo de tratamientos que tuvieron gran auge hacia fines del siglo pasado. Asimismo, el descubrimiento de la ac-

ción sedante de ciertos bromuros minerales y la particularmente efectiva actividad del LiBr, volvió por un tiempo a dirigir la atención hacia ese metal aunque posteriormente se asoció esa actividad sólo con el anión<sup>1</sup>.

Alrededor de 1930 se reconoció que era beneficioso para pacientes con problemas cardíacos o de hipertensión arterial, reducir drásticamente el consumo de cloruro de sodio. La mayor desventaja de esta propuesta era, lógicamente, el poco gusto de las comidas preparadas con exclusión de sal. Debido a ello se iniciaron ensayos y pruebas en bús-

**PALABRAS CLAVE:** Farmacoterapia; Compuestos de litio; Tratamientos psiquiátricos; Psicosis maníaco-depresivas.

**KEY WORDS:** *Pharmacotherapy; Lithium compounds; Psychiatric treatments; Manic-depressive psychosis.*

queda de sustitutos apropiados para el sazonomiento de las comidas. Se encontró que soluciones de cloruro de litio, a veces con pequeños agregados de ácido cítrico y/o yoduro de potasio, cumplían muy bien con esta necesidad. Después de breves ensayos varios de estos preparados fueron liberados al mercado en los EE.UU. de Norteamérica, hacia fines de la década de 1940. Su uso, sin control ni restricciones, provocó numerosas muertes por intoxicación con litio y generó un gran pánico en millares de pacientes<sup>1</sup>. Se sabe actualmente, que precisamente los pacientes con problemas cardiovasculares constituyen un grupo de riesgo particularmente propenso a la intoxicación con litio<sup>1</sup>. El mencionado pánico y su prolongación a través del tiempo tuvo un efecto largamente negativo en la historia subsecuente del litio y sus aplicaciones farmacológicas.

Por la misma época, J.F.J. Cade, un psiquiatra australiano, completaba sus primeros estudios sobre el tratamiento de manías depresivas mediante el empleo de sales de litio. Estos estudios, lamentablemente, fueron publicados en una revista de circulación muy limitada<sup>2</sup> y por lo tanto tardaron en difundirse y en ser reconocidos en todo su valor y trascendencia.

No obstante, el trabajo fue conocido por un reducido grupo de especialistas británicos, quienes comenzaron a encarar estudios sistemáticos en torno a este tipo de tratamientos, los que mostraron una notable eficacia en relación a diversos desórdenes psíquicos. Y a partir de estos trabajos, que alcanzaron difusión hacia fines de la década de 1950, estas terapias quedaron definitivamente establecidas<sup>1</sup>.

Sin embargo, la discusión en torno a la acción de compuestos de litio y a la verdadera efectividad de los mismos continuó durante bastante tiempo más y aún hoy diversos aspectos de estos tratamientos están

sometidos a críticas y a opiniones muy encontradas<sup>1</sup>.

En la actualidad, los compuestos de litio no se utilizan ya en el tratamiento de cuadros maníacos agudos, dado que los tranquilizantes modernos basados en la fenotiazina, tienen una acción más rápida y son menos tóxicos. De todas formas los tratamientos basados en el litio siguen ocupando un lugar preeminente en la práctica psiquiátrica, sobre todo en los tratamientos preventivos o profilácticos de episodios recurrentes de manías depresivas<sup>1</sup>.

#### ASPECTOS QUIMICOS Y BIOQUIMICOS DEL LITIO

El litio es el elemento metálico más liviano del sistema periódico. Como elemento del primer período corto su química tiene algunas características que lo diferencian claramente del resto de sus congéneres, los elementos alcalinos<sup>3</sup>. Incluso, en muchos aspectos, su química guarda bastante semejanza con la de algunos elementos alcalinotérreos.

Debido a su pequeño tamaño y alto poder polarizante (medido por la relación carga/radio) el litio presenta un carácter covalente mayor que el resto de los metales alcalinos. Su tamaño pequeño, empero, produce restricciones estéricas que también condicionan su comportamiento físico y químico, sobre todo en compuestos sólidos. En solución, su alto poder polarizante genera una esfera de hidratación relativamente grande, cuyo tamaño es incierto, como consecuencia de lo cual las soluciones que lo contienen se apartan frecuentemente y en forma marcada, del comportamiento ideal. Como sucede con el resto de sus congéneres, también el litio presenta una química de coordinación relativamente modesta aunque su alto poder polarizante hace prever una mayor afinidad por ligandos con

oxígeno que la que muestra el resto de los metales alcalinos. En años recientes, se ha obtenido interesante información acerca de complejos de estos metales con un tipo muy particular de ligandos, denominados criptandos<sup>4</sup>, algunos de los cuales pueden ser considerados también como excelentes "modelos" para el estudio del transporte de iones alcalinos en sistemas biológicos<sup>5, 6</sup>.

El Li<sup>+</sup> permea rápidamente las membranas celulares y es por lo tanto potencialmente apto para afectar un gran número de procesos bioquímicos a diferentes niveles del organismo. Es conocido el hecho de que puede afectar fuertemente a un gran número de enzimas, entre otras a las vinculadas al ciclo glicolítico, a las asociadas a las síntesis del DNA y el RNA así como a las vinculadas a neurotransmisores. También parece capaz de afectar a las ATP-asas así como al AMP cíclico. Algunos autores consideran también que el litio puede interactuar con procesos que dependen de magnesio, y aún de calcio.

Recientemente, se ha sugerido también que el litio podría ser un elemento-traza esencial<sup>7, 8</sup>, como parecerían confirmarlo algunas experiencias con animales de laboratorio.

#### PSICOSIS MANIACO-DEPRESIVAS

Las psicosis maníaco-depresivas se caracterizan por la aparición de episodios recurrentes de depresión entre los cuales se intercalan períodos de manía. Estos desórdenes ocurren más frecuentemente en mujeres que en hombres y, predominantemente, después de la menopausia. La depresión está caracterizada por falta de energía, lentitud en el pensamiento y el habla, disminución de la autoestima y frecuentes deseos de suicidio. En contraste, durante la fase maníaca, el paciente se torna hiperactivo, habla rápidamente y se siente contento, asi-

mismo suele distraerse o tornarse agresivo, con facilidad.

En lo concerniente al paciente, la parte más traumática de la enfermedad es, obviamente, el período depresivo. La manía suele ser muy agradable y, en sujetos inteligentes y motivados, este período puede ser muy fructífero, productivo y creativo.

Existe una clara diferencia entre las psicosis maníaco-depresivas y las esquizofrenias. En el segundo caso, es muy difícil obtener buen contacto emocional con el paciente mientras que en el primero es relativamente fácil establecer comunicación aunque sus comentarios e historias suelen ser frecuentemente grandiosas e improbables.

Se suelen reconocer tres tipos de desórdenes afectivos periódicos. El tipo dipolar presenta tanto depresión como manía, el tipo unipolar o recurrente presenta sólo depresiones. Un tercer tipo lo constituyen los desórdenes esquizo-afectivos, que afectan especialmente el estado de ánimo.

#### USO CLINICO DE COMPUESTOS DE LITIO

Como ya quedó dicho, los compuestos de litio se utilizan preferentemente en tratamientos preventivos y, por lo tanto, deben ser administrados regularmente y por períodos relativamente prolongados de tiempo. Se los considera especialmente efectivos en el tratamiento del tipo de desorden bipolar. Más recientemente se ha sugerido también su uso en el tratamiento de desórdenes emocionales en niños y adolescentes, en patologías agresivas, en el llamado síndrome de tensión pre-menstrual y en casos de alcoholismo y drogadicción<sup>1</sup>.

Asimismo, han sido reportados algunos usos en tratamientos no-psiquiátricos, entre otros, los siguientes: desórdenes de movilidad, torticolis-espasmoidea, hiperquiné- sis L-dopa inducida en el Parkinsonismo,

cáncer de tiroides e hipertiroidismo, problemas de secreción de la hormona antidiurética, jaquecas, casos de vómitos cíclicos, enfermedad de Manière, etc.<sup>1</sup>

#### ASPECTOS PRACTICOS DE LAS TERAPIAS BASADAS EN COMPUESTOS DE LITIO

Los tratamientos con sales de litio son, por naturaleza, sumamente prolongados. Debido a los peligros de intoxicación, es usual iniciar las terapias con incrementos muy graduales de las dosis utilizadas, acompañadas por frecuentes determinaciones del nivel de litio en suero, hasta encontrar una dosis que establezca el estado de ánimo del sujeto dentro de límites normales. En muchos pacientes una dosis de carbonato de litio entre 1 y 2 g/día permite alcanzar un "estado estacionario" satisfactorio<sup>1</sup>. De todas maneras, existen variaciones individuales muy importantes, asociadas con el peso y tamaño del paciente, así como del funcionamiento del riñón. Debido a que el litio se elimina totalmente en el ultrafiltrado glomerular, pacientes con función renal disminuida (p. ej. personas mayores) requieren dosis diarias mucho más bajas, del orden de los 400 mg de carbonato de litio, para mantener el nivel terapéutico, dado que en estas condiciones la vida media normal de 18-20 horas aumenta hasta alcanzar 36 horas por disminución del aclaramiento renal. Por otra parte, es también usual que pacientes jóvenes suelen requerir dosis mucho más elevadas.

De todas formas, el tratamiento requiere controles bastante continuados del nivel de litio así como control periódico de la función renal y tiroidea, y de los niveles de urea y creatinina. De esta manera se puede llegar a mantener la dosis mínima efectiva y se reducen los riesgos de intoxicación y efectos colaterales indeseables<sup>1</sup>.

#### REQUERIMIENTOS ESENCIALES DE LOS PREPARADOS DE LITIO

En años recientes los tratamientos basados en compuestos de litio han alcanzado amplia difusión y, si bien no existen estadísticas totalmente fehacientes, está totalmente claro que estos tratamientos han dejado de ser una rareza para convertirse en un tema de vastas implicancias sociales y aún económicas. Datos recientes establecen que, por ejemplo, en algunos países europeos como Gran Bretaña, Dinamarca, Holanda y Suecia, uno de cada 2.000 habitantes está recibiendo en la actualidad tratamiento profiláctico con sales de litio<sup>9 10</sup>.

De todas maneras hay que enfatizar especialmente el hecho de que no existen todavía estudios experimentales realmente exhaustivos y concluyentes que permitan comparar con exactitud la eficacia relativa de diferentes compuestos de litio y se supone —sin mayor fundamento— que dado que el principio activo es en todos los casos el mismo (el catión  $\text{Li}^+$ ) los efectos de todas sus sales deben ser, esencialmente equivalentes<sup>11</sup>.

Sin embargo, diferentes preparaciones de litio difieren en término de los problemas asociados con su aplicación y, eventualmente, en sus costos, problema este último que no es trivial dada la magnitud que han alcanzado estos tratamientos y la larga duración de los mismos.

El primer punto que debe evaluarse al estudiar las características de un determinado compuesto de litio, son los problemas de toxicidad y los posibles efectos colaterales indeseables.

La incidencia de los efectos colaterales y los peligros de intoxicación se relacionan con los niveles absolutos de litio en suero y con las fluctuaciones de estos niveles<sup>11</sup>. Dado que el  $\text{Li}^+$  se absorbe y excreta muy rápidamente, no es fácil mantener un nivel constante del mismo en los tejidos. Así por

ejemplo, su nivel en suero tiende a incrementarse abruptamente inmediatamente después de una administración y luego declina, también, muy rápidamente. El pico máximo puede acercarse fácilmente al nivel de toxicidad mientras que la caída subsiguiente suele reducir la concentración a zonas por debajo de los niveles terapéuticos efectivos<sup>11</sup>. Estos picos y fluctuaciones pueden generar severos efectos colaterales y problemas de toxicidad.

Todas las preparaciones actualmente disponibles producen necesariamente este comentado incremento y subsecuente disminución de concentración de litio sérico, sin embargo, varias de ellas han sido formuladas de manera tal que las pendientes de las curvas de nivel varían en uno o varios aspectos: las velocidades de absorción pueden ser reducidas, llevando a un pico más bajo; el pico mismo puede ser demorado; la caída del nivel puede retardarse, etc.<sup>11</sup>.

Asimismo, puede esperarse que la mayoría de los efectos colaterales puedan minimizarse si se logra mantener niveles terapéuticos, así como evitar los picos tóxicos y los cambios bruscos de concentración.

De la misma manera, una preparación que sólo debe ser tomada una o dos veces al día, y resulte suficiente para mantener niveles óptimos será preferida frente a otras que requieran una ingesta más frecuente.

De todas maneras no resulta fácil establecer con certeza absoluta, cuál o cuáles de los compuestos usuales de litio cumplen con todas las condiciones enumeradas.

Dado que las sales de litio no son patentables, algunas compañías farmacéuticas han introducido formulaciones de cesión-retardada, con las que aparentemente pueden evitarse los picos de concentración antes mencionados. Los standards para estas formulaciones de cesión-retardada se hacen en tests de disolución, tales como los defi-

nidos en la 19ª edición de la Farmacopea de los EE.UU. de Norteamérica. De todas formas, sigue latente la discusión de si resulta más adecuada la administración de una dosis diaria única de una formulación de cesión-retardada o dos o tres dosis pequeñas de una preparación convencional<sup>1</sup>. Algunos criterios adicionales de selección han sido presentados y discutidos críticamente en una publicación reciente<sup>12</sup>.

#### COMPUESTOS DE LITIO ACTUALMENTE DISPONIBLES EN EL MERCADO

En la Tabla 1 se presentan todos los compuestos de litio actualmente disponibles en el mercado, información tomada de ref.<sup>10</sup>. Resulta difícil asegurar que todas ellas sigan siendo comercializadas en forma continuada. Algunas preparaciones han cambiado sus nombres a través del tiempo. Los nombres que aparecen en la Tabla 1 eran válidos en 1980. La mayoría de las preparaciones se presentan en forma de tabletas o cápsulas. Existen, asimismo, unas pocas preparaciones líquidas, destinadas esencialmente a pacientes con dificultades para ingerir las otras formas farmacéuticas.

La Tabla 1 muestra, asimismo, que los contenidos de litio varían entre 4 y 12 milimoles, por tableta o cápsula. Es importante tener en cuenta estas diferencias de concentración ya que ellas han ocasionado no pocos problemas a pacientes que cambian indiscriminadamente una preparación por otra sin tener en cuenta ese factor. Considerando el contenido en litio (expresado en milimoles), la concentración de diferentes preparaciones puede ser directamente comparada.

La información presentada en la Tabla 1 es no-evaluativa y, es obvio, que la calidad de los preparados puede ser bastante variable.

Nombre	Origen	Sal de litio	Tipo	mg de sal	mmol. Li
Camcolit	Norgine, Gr. Bret.	carbonato	C	250 y 400	6.8 y 10.8
Carbolith	ICN, Canadá	carbonato	C	300	8.1
Carbolitium	Lab. JSA, Brasil	carbonato	C	300	8.1
Carbopax	Lafi, Brasil	carbonato	C	300	8.1
Carbopax AP	Lafi, Brasil	carbonato	cR	300	8.1
Cetogluton	Ariston, Argentina	carbonato	C	300	8.1
Demalit	Leiras, Finlandia	citrato	C	763	8.1
Eskalith	Smith, Kline & French, USA	carbonato	C	300	8.1
Hypnorex	Delalande, R. Fed. Alem.	carbonato	cR	400	10.8
Licarbium	Rekah, Israel	carbonato	C	300	8.1
Limas	Taisho, Japón	carbonato	cR	200	5.4
Litarex	Dumex, Dinamarca	citrato	cR	564	6.0
Lithane	Dome, USA	carbonato	C	300	8.1
Lithane	Pfizer, Canadá	carbonato	C	300	8.1
Litheum	Valdecasas, México	carbonato	C	300	8.1
Lithicarb	Protea, Australia	carbonato	C	250	6.8
Lithiofor	Vifor, Suiza	sulfato	cR	660	12.0
Lithionit-Duretter	Astra, Suecia	sulfato	cR	330	6.0
Lithium	Abic, Israel	carbonato	C	300	8.1
Lithium-Aspartat	Köhler, Rep. Fed. Alem.	aspartato	C	500	3.2
Lithium Carbonas	Brocades, Holanda	carbonato	C	200	5.4
Lithium Carbonate	Philips-Roxane, USA	carbonato	C	300	8.1
Lithium Carbonicum-Polfa	Polfa, Polonia	carbonato	C	250	6.8
Lithium Carbonicum-Spofa	Spofa, Checoslovaquia	carbonato	C	300	8.1
Lithium Duriles	Astra, Rep. Fed. Alem.	sulfato	cR	330	6.0
Lithium Negroni	Negroni, Italia	glutamato (mono)	C	600	3.9
Lithium Phasal	Pharmax, Gr. Bret.	carbonato	cR	300	8.1
Lithium-Scharffenberg	Scharffenberg, RDA	carbonato	C	300	8.1
Lithizine	Canapharm, Canadá	carbonato	C	150 y 300	4.0 y 8.1
Lithocarb	Merck, India	carbonato	C	150	4.0
Lithonate	Rowell, USA	carbonato	C	300	8.1
Lithonate S	Rowell, USA	citrato	L	752/5 ml	8.0/ 5 ml
Lithotabs	Rowell, USA	carbonato	C	300	8.1
Lithuril	Cochard, Bélgica	carbonato	C	250	6.8
Litin	Yuroglu, Turquía	carbonato	C	300	8.1
Lithium Carbonate ACO	ACO, Suecia	carbonato	C	300	8.1
Lithium Carbonate DAK	DAK, Dinamarca	carbonato	C	300	8.1
Lithium Carbonate NAF	NAF, Noruega	carbonato	C	300	8.1
Litocarb	Inst. Sanitas, Perú	carbonato	C	300	8.1
Litoduron	Orion, Finlandia	carbonato	cR	400	10.8
Manialith	Muir & Neil, Australia	carbonato	C	250	6.8
Maniprex	Wolfs, Bélgica	carbonato	C	250	6.8
Micalite	? , URSS	carbonato	cR	?	?
Milithin	Minerva, Grecia	carbonato	C	300	8.1
Neurolepsin	Kwidza, Austria	carbonato	C	300	8.1
Neurolith	Labcatat, Francia	gluconato	L	100/ 5 ml	5.0/ 5 ml
Pfi-Lithium	Pfipharnees, USA	carbonato	C	300	8.1
Plenur	Lasa, España	carbonato	cR	400	10.8
Priadel	Delalande, Gr. Bret.	carbonato	cR	400	10.8
Quilonorm	Penicilin-Ges.Daulesberg, RFA	acetato	C	536	8.1
Quinolon retard	Penicilin-Ges.Daulesberg, RFA	carbonato	cR	450	12.2
Théralite	Théraplrix, Francia	carbonato	C	250	6.8

Tabla 1. Preparados de litio disponibles en el mercado (de ref.<sup>10</sup>).  
 Tipo de preparados: C: Convencional; cR: Cesión retardada; L: Líquido

## EFFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Efectos colaterales menores son comunes en el comienzo de todos los tratamientos con sales de litio, aunque generalmente desaparecen al cabo de unas pocas semanas. El efecto más usual, suele ser un ligero temblor de las manos, a largos plazos suele observarse hipotiroidismo. Algunos síntomas que a menudo preanuncian toxicidad son vómitos y diarreas frecuentes, temblor permanente de las manos, vértigo y cansancio así como algunas dificultades en el habla. Si la intoxicación no es tratada, los efectos terminan localizándose esencialmente en el sistema nervioso central, llegando en casos extremos a producir estado de coma y, finalmente, la muerte<sup>1</sup>. Los tratamientos que deben seguirse en casos de intoxicación aguda consisten en suprimir la medicación y someter al sujeto a la hemodiálisis, aunque la misma debe realizarse por períodos muy largos de tiempo.

## MECANISMOS DE ACCION DEL LITIO

No se conoce todavía un mecanismo que permita explicar razonablemente la acción del litio aunque en el transcurso de los últimos años se han formulado diversas hipótesis al respecto<sup>5, 13</sup>. Dado que el litio es capaz de atravesar rápidamente todas las membranas, tiene la posibilidad de llegar fácilmente a varios sitios importantes de control. Desde un punto de vista muy general, es también posible que el  $\text{Li}^+$  pueda interferir, como ya se dijo, con diversos aspectos del metabolismo del Na, K, Mg o Ca. La bien conocida relación en diagonal entre Li y Mg<sup>3</sup> sugiere que la competencia entre estos elementos debería considerarse como prioritaria en cualquier mecanismo que se formule. Si bien esta hipótesis es muy atractiva desde el punto de vista químico, no

existen realmente todavía evidencias concluyentes que la sustenten razonablemente.

Otra teoría en boga sugiere que el litio puede actuar como inhibidor de diferentes hormonas y, en especial de algunas relacionadas a la formación del AMP-cíclico. Es claro que este tipo de inhibiciones podrían llegar a controlar las fases maníacas, aunque no existen tampoco estudios clínicos convincentes que permitan confirmar esta hipótesis con alguna seguridad.

Finalmente, cabe consignar también que existen estudios acerca de la interferencia del litio en el metabolismo de los neurotransmisores centrales, en especial la norepinefrina, dado que en los estados maníacos se observa un incremento en la velocidad de recambio de esta monoamina y consecuentemente de los niveles de sus metabolitos valorados en orina. Ambos se reducen cuando la sintomatología se corrige con los tratamientos descriptos. Se ha sugerido la posibilidad de que la presencia de litio disminuya la liberación de norepinefrina<sup>14, 15</sup> o bien que exacerbe su principal mecanismo de inactivación fisiológica es decir la recaptación del neurotransmisor por la terminal nerviosa simpática. Esta última posibilidad pudo corroborarse claramente ya que la cocaína, que se opone a esta recaptación, inhibe los efectos antimaníacos de las sales de litio.

**AGRADECIMIENTOS.** El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET, al que agradece su constante y permanente apoyo. Una parte de la búsqueda bibliográfica necesaria para preparar este manuscrito se realizó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Göttingen (RFA) durante una estadía del autor como becario de la Fundación "Alexander von Humboldt", institución a la que también agradece sinceramente por su apoyo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Birch, N.J. (1982) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel, Ed.), Vol. 14, págs. 257-313. M. Dekker, New York
2. Cade, J.F.J. (1949) *Med. J. Austr.* 36: 349-53
3. Cotton, F.A. y G. Wilkinson (1980) "*Advanced Inorganic Chemistry*" 4th. Edit., págs. 253-70, J. Wiley, New York
4. Cotton, F.A. y G. Wilkinson (1980) "*Advanced Inorganic Chemistry*", 4th. Edit. págs. 163-5, J. Wiley, New York
5. Baran, E.J. (1984) "*Química Bio Inorgánica*" Ed. Faba, La Plata
6. Occhiali, E.I. (1977) "*Bioinorganic Chemistry. An Introduction*". Allyn & Bacon, Boston
7. Frieden, E. (1984) en "*Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements*" (E. Frieden, Ed.), págs. 1-15 Plenum Press, New York
8. Anke, M., M. Grün y H. Kronemann (1981) en "*Mengen- und Spurenelemente*" Arbeitstagung. Leipzig (DDR), págs. 217-39
9. Sadler, P.J. (1982) *Chem. in Britain* 18: 182-8
10. Schou, M. (1980) en "*Handbook of Lithium-Therapy*" (F.N. Johnson, Ed.), págs. 237-42. MTP-Press Ltd., Lancaster
11. Johnson, F.N. (1980) en "*Handbook of Lithium-Therapy*" (F.N. Johnson, Ed.), págs. 219-24. MTP-Press Ltd., Lancaster
12. Johnson, F.N. (1980) en "*Handbook of Lithium-Therapy*" (F.N. Johnson, Ed.), págs. 225-36. MTP-Press Ltd., Lancaster
13. Hughes, M.N. (1972) "*The Inorganic Chemistry of Biological Processes*" 2nd. Edition, págs. 302-4, J. Wiley, New York
14. Pert, A., J.E. Rosenblatt, C. Sivit y W.E. Bunney (1978) *Science* 201: 171-3
15. Bloom, F.E. y G. Baetge (1983) *Neuropharmacology* 22: 359-65