

Efectos adversos dermatológicos con uso de litio

PATRICIA RUBÍ-GONZÁLEZ^{1,a}, KARLA MUÑOZ-GUZMÁN²,
 MARIELA GATICA-SAAVEDRA^{1,b}, GONZALO NAVARRETE RÍOS¹,
 MARCELA ROCHA GONZÁLEZ¹, PABLO FABREGAS-SOTO²,
 GIULIANA MACCARINI-LLORENS²

Dermatologic side effects with use of lithium

*Lithium is a mood stabilizer recommended by most clinical guidelines as the gold standard to prevent relapses in the treatment of Bipolar Affective Disorder. It is highly effective, but unfortunately, it causes adverse effects at several levels, including the skin. **Aim:** To review the frequency, presentation, evolution, and management of adverse dermatologic effects caused by this drug. **Methods:** We performed a narrative review using Scielo, Web of Science (WoS), and Google Scholar search engines, using keywords in Spanish and English. **Results:** The skin presentations that appear most frequently are the progression of previously existing or newly diagnosed psoriasis, alopecia, acne, follicular inflammation, and maculopapular eruptions. **Conclusions:** Lithium produces and/or exacerbates a series of dermatological conditions of different severity, even at therapeutic levels, which are not usually severe but, even so, should not be underestimated since it can affect adherence to the drug.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 1623-1630)

Key words: Bipolar Disorder; Lithium; Skin Diseases.

RESUMEN

El Litio es un estabilizador del ánimo, recomendado por la mayoría de las guías clínicas como el gold standard para prevenir recurrencias en el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar. Es altamente efectivo, pero lamentablemente provoca efectos adversos a varios niveles, incluida la piel. **Objetivo:** Analizar la frecuencia, presentación, evolución y manejo de los efectos adversos dermatológicos producidos por este fármaco. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa, utilizando buscadores Scielo, Web of Science (WoS) y Google Académico, mediante las palabras claves en español e inglés. **Resultados:** Las presentaciones cutáneas que aparecen con mayor frecuencia son la progresión de la psoriasis previamente existente o recién diagnosticada, alopecia, acné, inflamación folicular y erupciones maculopapulares. **Conclusiones:** El Litio produce y/o exagera una serie de afecciones dermatológicas de diferente gravedad, aún en niveles terapéuticos, las que no suelen ser graves pero, aun así, no deben subestimarse ya que puede afectar la adherencia al fármaco.

Palabras clave: Enfermedades de la Piel; Litio; Trastorno Afectivo Bipolar.

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

²Interno(a) Carrera Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^aMédico Psiquiatra, Doctora en Salud Mental Comunitaria, Magister en Educación Médica y Ciencias de la Salud.

^bPsicóloga, Magister en Psicología Clínica, Magister en Psicología de la Salud, Doctora @ en Salud Mental.

Fuente de apoyo financiero: No hubo.

Recibido el 25 de septiembre de 2023, aceptado el 02 de mayo de 2024.

Correspondencia a:
 Mariela Gatica-Saaavedra
 Casilla 160-C, Concepción, Chile.
 magaticas@udec.cl

El Litio es un estabilizador del ánimo, recomendado por la mayoría de las guías clínicas como el *gold standard* para prevenir recurrencias en el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar¹. Su uso en esta patología se remonta hace más de 7 décadas² y su importancia clínica ha sido ampliamente reconocida.

Se sabe que, además de ser un fármaco altamente efectivo, lamentablemente provoca efectos adversos en varios órganos, incluida la piel, lo que puede condicionar la adherencia a tratamiento³.

Pese a que las estimaciones meta-analíticas cuantitativas no han mostrado un aumento de la tasa de trastornos cutáneos en pacientes tratados con Litio en comparación con placebo^{4,5}, existen múltiples reportes de casos que apoyan esta asociación, constituyéndose según algunos autores, como el psicofármaco que con mayor frecuencia provoca complicaciones cutáneas¹⁰.

En el primer estudio controlado (ECA) sobre alteraciones cutáneas inducidas por Litio, Sarantidis y Waters en 1983, encontraron una incidencia de 34% de lesiones cutáneas en los pacientes usuarios de este fármaco⁶. Más tarde, Chan et al. en 2000 reportaron una cifra aún más elevada (45%)⁷.

En relación a las diferencias de género, Sarantidis y Waters encontraron mayor prevalencia en mujeres⁶. Dicho estudio presentó algunas limitaciones metodológicas, lo que podría explicar la razón por la que Chan et al. más tarde, encontraran que los hombres son quienes resultan más susceptibles a desarrollar este tipo de lesiones, aunque aclaran que, las mujeres, al ser más conscientes y preocupadas de la apariencia física, las reportan más, lo que explicaría probablemente la sobre estimación que resultó en el primer ECA⁷.

A pesar de que la piel es el órgano en el que frecuentemente se manifiestan reacciones adversas al Litio¹⁰, existen relativamente pocos informes sobre efectos adversos cutáneos en comparación con otros casos de toxicidad sistémica. Algunos de estos datos se publicaron hace 30-40 años y, en los últimos 20 años no ha habido resultados objetivos que respalden estos hallazgos. Algunos informes de casos han demostrado una clara relación temporal entre el inicio del fármaco y la aparición o empeoramiento de las afecciones cutáneas, así como, entre el cese y la mejoría de éstas⁸. A diferencia de la neurotoxicidad aguda del Litio, la mayoría de los efectos adversos cutáneos

se producen con niveles séricos terapéuticos y resultarían dependientes de la dosis^{7,9,10}.

Se desconoce la causa por la que el Litio produce diversos efectos secundarios dermatológicos. Los mecanismos sugeridos incluyen su papel en la regulación del sistema de segundos mensajeros, en la alteración de las proteínas G y su capacidad para transducir señales en el interior de la célula. El Litio inhibe la adenilciclase y la inositol-monofosfatasa provocando una disminución de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) e inositol que, junto con su efecto inhibidor sobre la GSK-3 provoca neutrofilia¹¹. Este aumento de la masa de neutrófilos y la subsiguiente liberación de enzimas lisosomales se han propuesto como explicación de varios efectos secundarios cutáneos del Litio que se asocian con hallazgos patológicos de infiltración de neutrófilos en la epidermis. También se ha indicado que la disminución del AMPC conduce a la proliferación de queratinocitos, al aumento de la quimiotaxis y de la actividad fagocítica, factores comúnmente implicados en la patogenia de las erupciones acneiformes y psoriasiformes, de la psoriasis pustulosa y de otras afecciones caracterizadas por infiltración neutrofilica¹².

La preocupación de los pacientes por los efectos cosméticos de este fármaco puede afectar la adherencia al tratamiento³, por lo que es importante que los profesionales conozcan en detalle los efectos dermatológicos del Litio antes de prescribirlo, para realizar una psicoeducación adecuada y estar atentos a la aparición de lesiones. Esta revisión tiene por objetivo, por tanto, conocer en profundidad la evidencia existente en relación a la frecuencia, presentación, evolución y manejo de los efectos adversos dermatológicos producidos por el Litio.

Método

La metodología utilizada fue la de revisión narrativa, con una búsqueda cuidadosa de la literatura médica existente respecto al tema, utilizando los buscadores Scielo, Web of Science (WoS) y Google Académico, mediante las palabras claves en español (litio, efectos dermatológicos, estabilizador del ánimo) e inglés (*lithium, dermatological side effects, mood stabilizer*). La búsqueda se centró en artículos publicados entre 1949 y 2022,

y el período de búsqueda fue entre enero y junio de 2023. A partir de esta revisión, se encontraron catorce artículos empíricos, una revisión sistemática con metaanálisis, diecisiete revisiones y veintinueve reportes de casos. Se revisaron todos los documentos antes señalados, sin importar el tipo de estudio, de acuerdo a la metodología de revisión narrativa.

Resultados

Los primeros casos documentados sobre los efectos secundarios dermatológicos del Litio fueron descritos por Callaway et al. en 1968¹³. Las presentaciones cutáneas que aparecen con mayor frecuencia son la progresión de la psoriasis previamente existente o recién diagnosticada, alopecia, acné, inflamación folicular y erupciones maculopapulares^{5,8,10,14,15}. También se han evidenciado otras menos frecuentes como el Síndrome de Hipersensibilidad a Fármacos (SHF)¹⁶, dermatitis seborreica¹⁰, ulceraciones vaginales¹⁷, hiperpigmentación¹⁸, ulceraciones de la mucosa oral¹⁹, exacerbación de la enfermedad de Darier (hiperqueratosis folicular)^{20,21}, pseudolinfoma cutáneo²², liquen simple crónico²³, estomatitis liquenoide²⁴ hiperqueratosis palmo plantar con rasgos ictio-siformes²⁵, micosis fungoide folicular²⁶, lengua geográfica²⁷, anormalidades en las uñas^{28,29}, entre otros. A continuación se describirán las alteraciones dermatológicas más importantes inducidas por el uso de litio.

Acné

La presentación clínica habitual del acné inducido por Litio consiste en la formación de pápulas monomorfas o lesiones pustulosas, rara vez complicadas por la formación de comedones o quistes. Sin embargo, algunos autores han reportado casos con la presencia de éstos³⁰. Las lesiones suelen localizarse en el tronco y extremidades corporales, respetando la cara³¹.

La erupción acneiforme se observa principalmente en pacientes jóvenes de entre 20 y 30 años¹⁸. Se estima una incidencia del 33% en usuarios de Litio, con mayor frecuencia en hombres, dado que la testosterona juega un rol importante en su patogénesis⁷. También se han evidenciado formas graves como acné conglobata, hidradenitis

supurativa¹⁴ y acné inverso³². Por lo general, la cicatrización post-inflamatoria está presente³³.

Las lesiones aparecen entre 2 a 6 meses después del inicio del fármaco y desaparecen completamente varios meses después de la suspensión³⁰. El acné se produciría por la capacidad del Litio para promover la migración de neutrófilos (aumenta la masa de neutrófilos circulantes) y la fagocitosis, además, aumenta la proliferación de células epiteliales y provoca directamente el taponamiento folicular al afectar a los queratinocitos foliculares, esenciales en la hiperqueratosis folicular y, por tanto, en la formación o agravamiento de las lesiones previamente formadas¹⁰. Se ha evidenciado un contenido de Litio 10 veces superior en las lesiones acneiformes en relación con la piel no afectada de un paciente en tratamiento con este fármaco³⁴.

La primera medida terapéutica para estos pacientes sería bajar la dosis de Litio, y/o asociarlo a un tratamiento dermatológico antiacné³⁵. Hay que tener en consideración que los retinoides orales como la isotretinoína, comúnmente usados en el tratamiento del acné, pueden producir depresión como efecto secundario en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar (1%)³³. Por otro lado, la interacción entre el Litio y la tetraciclina, también usado en el tratamiento del acné, puede provocar aumento de los niveles plasmáticos de Litio³⁶.

Psoriasis

Carter en 1972 fue el primero en documentar los primeros casos de psoriasis exacerbada por el uso de Litio³⁷.

Se ha implicado al Litio en la exacerbación de la psoriasis preexistente, en la inducción de psoriasis en piel previamente no afectada de pacientes con psoriasis, y en el desencadenamiento de psoriasis por primera vez en pacientes sin antecedentes personales o familiares¹². La exacerbación de lesiones previas suele ser lo más frecuente (1,8-6%)^{6,7}. La psoriasis que se desarrolla o se exacerba por el uso de Litio, suele ser más resistente a los tratamientos convencionales³⁸. El antecedente de psoriasis previa no debiera ser un criterio de contraindicación para su uso, salvo en casos de psoriasis severa o resistente. Los pacientes con historia familiar de psoriasis, deben ser monitorizados cuidadosamente.

La presentación común de la psoriasis secun-

daria a Litio son las lesiones en placas³⁹, pero pueden aparecer otras formas como: psoriasis pustulosa^{40,41}, psoriasis palmo plantar⁴¹, lesiones en las uñas⁴², eritrodermia⁴², dermatitis psoriasiforme inespecífica⁴³ y artritis psoriásica⁴⁴. El cuadro clínico e histopatológico de la psoriasis inducida por Litio es compatible con el de la psoriasis vulgar y no existen diferencias histopatológicas específicas para este tipo⁴³. La mayoría de los casos se producen con niveles en rango terapéutico⁴⁵.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción por el cual el Litio podría producir o exacerbar la psoriasis, se cree que provoca una depleción de la inositol-monofosfatasa, alterando la homeostasis del calcio y su función serotoninérgica³⁹. El inositol es un segundo mensajero intracelular relacionado con neurotransmisores que afectan a la función, el crecimiento y la diferenciación celular. La asociación entre el bloqueo de la vía del fosfatidilinositol y la psoriasis provocada por el Litio, es a través de la liberación y el agotamiento del calcio intracelular³⁹. Los bajos niveles de calcio intracelular causan una mayor proliferación de los queratinocitos y afectan la diferenciación celular. El Litio inhibe la enzima inositol-monofosfatasa, necesaria para el reciclaje del inositol¹². La inhibición de la liberación intracelular de calcio parece ser el mecanismo por el que este fármaco provoca el desarrollo de las erupciones psoriasiforme⁴⁶.

El apoyo a la "hipótesis de la depleción de inositol" proviene de la observación clínica de que la suplementación con inositol puede revertir la exacerbación de la psoriasis provocada por Litio. Además, se ha demostrado que el Litio aumenta la producción de interleucina-2 (IL-2), del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y del interferón-gamma en queratinocitos psoriásicos³⁷. La desregulación en la producción de estas citoquinas se ha relacionado con la inducción de estas lesiones³⁷. El Litio también aumenta la fosforilación intracelular de la tirosina en los linfocitos T psoriásicos, pero no en los linfocitos T sanos, con una posible implicación en el desarrollo de lesiones psoriásicas⁴⁷.

El promedio de tiempo desde que se inicia el Litio hasta que comienzan a aparecer las exacerbaciones de la psoriasis es de alrededor de 20 semanas, mientras que la inducción de la psoriasis puede tomar aproximadamente 48 semanas⁴⁸.

En los pacientes tratados con Litio que presentan exacerbación de la psoriasis, debe evaluarse

minuciosamente el papel del estrés y otros factores psicológicos, así como los medicamentos concomitantes, que pueden también, empeorar las lesiones^{49,50}.

Los brotes de psoriasis relacionados con el Litio pueden tratarse con métodos convencionales como corticoides tópicos, análogos de vitamina D, terapia con luz ultravioleta A, metotrexato y queratolíticos⁵¹. En algunos casos estas medidas pueden resultar ineficaces y ser necesario la reducción de dosis o el cambio a otro estabilizador del ánimo⁴⁵. Algunos autores han reportado que los ácidos grasos omega-3 resultan útiles para disminuir la psoriasis inducida por Litio⁵². También se han evidenciado resultados favorables con el uso de inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral- α para aliviar la psoriasis grave recalcitrante inducida por Litio⁵³.

Un pequeño ensayo controlado con placebo halló un efecto positivo del inositol vía oral (6 g diarios) en la disminución de la gravedad de las lesiones psoriásicas en usuarios de Litio⁵⁴.

Sin embargo, si las lesiones cutáneas son de moderadas a graves, no responden a los remedios convencionales y/o se asocian a una importante afectación de la autoestima, puede ser necesario cambiarlo por otro estabilizador del ánimo³⁴.

Foliculitis

Se ha descrito foliculitis inducida por Litio⁷, asintomática o puede asociada a prurito transitorio y secundario a la excreción de Litio en el sudor, con irritación de los folículos pilosos^{15,55}. Suele distribuirse en las superficies extensoras de los antebrazos y las piernas, a diferencia de la foliculitis habitual que afecta al tronco¹⁵.

Puede presentarse desde el inicio del tratamiento o tardar meses en aparecer y suele resolverse espontáneamente a pesar de la continuación del fármaco. La resolución de la foliculitis puede estar relacionada con la estabilización del nivel sérico de Litio⁵⁶.

Las características clínicas se asemejan a la queratosis pilar, pero con un componente inflamatorio prominente. Los hallazgos histológicos incluyen dilatación y taponamiento folicular e infiltrado inflamatorio crónico perifolicular, con neutrófilos abundantes en las zonas proximales a los folículos pilosos⁵⁶. Es probable que se subestime la prevalencia de la foliculitis debido a su na-

turalidad relativamente asintomática y transitoria a pesar de la continuación del tratamiento.

Los tratamientos sintomáticos, como con antihistamínicos, pueden resultar útiles si el prurito es persistente. Los antibióticos y esteroides tópicos son suficientes para lesiones limitadas y pueden añadirse antibióticos orales si las lesiones son generalizadas⁵⁶.

Alteraciones del pelo

El Litio es un metal alcalino que se acumula en el pelo. El primero en describir la pérdida de pelo secundaria a Litio fue Vacaflor en 1970⁵⁷.

El Litio causa la caída del cabello en el 12-19% de los pacientes con tratamiento a largo plazo⁵⁸. Esta alteración parece ser más frecuente en mujeres¹⁸ y puede presentarse en forma de alopecia areata. También se ha descrito un empeoramiento de la alopecia areata preexistente tras el inicio del fármaco⁹.

En la mayoría, la pérdida de pelo es reversible tras la reducción de la dosis o la suspensión⁵⁸, lo que puede tardar desde unas pocas semanas a varios meses y, además, la alteración puede reaparecer al volver a tomarlo. En ocasiones, la pérdida de pelo puede evolucionar a alopecia total⁵⁹. El Litio parece afectar tanto el largo como el grosor del pelo⁶⁰ y lo más frecuente es que se pierda de manera difusa, principalmente en el cuero cabelludo, aunque también puede ocurrir con el vello corporal. Los trastornos capilares relacionados con el Litio aparecen en los primeros meses de tratamiento y pueden adoptar la forma de alopecia areata, pérdida difusa del cabello o trastornos de la textura del cabello, como cabello más delgado, seco, quebradizo, con pérdida del rizado u ondulado^{59,61}, existiendo una relación entre las concentraciones altas de Litio en el pelo y el cambio en la textura⁶¹. La caída del cabello relacionada con el Litio se atribuye a un tipo efluvio telógeno²⁸.

Es esencial descartar otras causas, ya que el Litio puede provocar disfunción tiroidea y secundariamente también producir caída del cabello o alteraciones en la textura de éste⁶². Además, los factores psicológicos subyacentes también puede influir y llegar a ser confundentes.

Al igual que otras reacciones adversas cutáneas relacionadas con el Litio, se han encontrado niveles de éste en rango terapéutico⁶².

Si comienza la caída del pelo, se recomienda tratamiento con esteroides en loción, minoxidil, e inclusive trasplante de pelo si la severidad es moderada. Si la pérdida es significativa o produce gran incomodidad, lo sugerido es la reducción del fármaco o definitivamente su reemplazo⁶².

Discusión

El Litio tiene la tasa más alta de efectos secundarios cutáneos de todas las sustancias psicoactivas¹⁰. Las reacciones cutáneas más frecuentes incluyen erupciones acneiformes, psoriasis, erupciones maculopapulares y erupciones foliculares^{5,8,10,14,15}. Aún se desconoce el mecanismo exacto por el que provoca estas reacciones, pero se cree que su efecto sobre el sistema de iones constituye una posible base fisiopatológica de acción, al tener un efecto inhibitorio sobre las proteínas G transductoras de señales y del sistema del fosfatidilinositol, lo que resulta en una acumulación reducida de AMPc y del inositol y, consecuentemente, de neutrofilia con infiltración epidérmica de neutrófilos¹¹. La reducción de AMPc a su vez, conduce a la proliferación de queratinocitos, al aumento de la quimiotaxis y de la actividad fagocítica, factores comúnmente implicados en la patogenia de las erupciones acneiformes y psoriasisiformes, de la psoriasis pustulosa y de otras afecciones caracterizadas por infiltración neutrofílica¹².

En la literatura se ha publicado una amplia variedad de afecciones dermatológicas de diferente gravedad, inducidas o exacerbadas por Litio, aún en niveles terapéuticos (Tabla 1).

Las reacciones cutáneas no suelen ser graves, la mayoría son reversibles tras la reducción de la dosis o la interrupción del fármaco, excepto en algunos pacientes con psoriasis. Algunas afecciones cutáneas incluso se resuelven espontáneamente a pesar del uso continuado de Litio, como es el caso de la foliculitis en piernas y brazos⁵⁶.

Los tratantes no deben desestimar la importancia de estas reacciones cutáneas, pese a su naturaleza benigna y reversible, ya que se sabe que la preocupación de los pacientes por los efectos cosméticos puede afectar la adherencia al tratamiento³. En este sentido, los psiquiatras deben prestar atención a cualquier queja relacionada con cambios cutáneos en los usuarios de Litio. Antes

Tabla 1. Clasificación de los efectos adversos dermatológicos del Litio

Afecciones inflamatorias ^{4-11,36-45,51,53} Psoriasis y erupciones pustulares psoriasiformes, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupciones maculopapulares, dermatitis seborreica
Alteraciones de las glándulas sebáceas/apocrinas ^{12,29,31,32} Acné y erupciones acneiformes, hidradenitis supurativa
Alteraciones del pelo y uñas ^{13,26,27,55,57-62} Alopecia, folliculitis, distrofia de las uñas, decoloración de las uñas
Lesiones mucosas ^{15,17,22,25} Lengua geográfica, estomatitis liquenoide, ulceraciones en la mucosa oral, ulceraciones vaginales
Alteraciones en la queratinización ^{18,19,20,23} Enfermedad de Darier, hiperqueratosis palmo plantar ictiosiforme
Misceláneos ^{14,16,21,24} Síndrome de Hipersensibilidad a Fármacos, hiperpigmentación, micosis fungoide fulcicular, liquen simple crónico

de iniciar el tratamiento con este fármaco, se debe realizar una detallada historia personal y familiar de enfermedades cutáneas, en particular psoriasis y acné.

Por otra parte, antes de atribuir las reacciones cutáneas a la terapia con Litio, se debe tener especial cuidado en examinar la evolución temporal, otros factores desencadenantes (como infecciones y cambios a otros tratamientos para las afecciones psiquiátricas o cutáneas) y, por último, la respuesta tras la reinstauración de la terapia con Litio.

Como ya es sabido, fármacos como éste exponen a los pacientes a efectos adversos que reducen su calidad de vida e influyen en el abandono de tratamiento³. Dichos efectos adversos no solo ocurren a nivel dermatológico, sino también incluyen alteraciones en el funcionamiento tiroideo, cardíaco, metabólico, hormonal, y se correlacionan con bajos niveles de inositol en tejidos periféricos⁶³. Nuevas líneas de investigación⁶³ han demostrado beneficios de la asociación de inositol al tratamiento con Litio, sin interferir con los resultados farmacológicos esperados, lo que, sin duda, será beneficioso para todos los usuarios de este tipo de tratamiento.

Por ahora se requieren estudios epidemiológicos prospectivos que ayudarían a definir más claramente el papel del Litio en las enfermedades cutáneas.

La limitación de este estudio es que, debido a su naturaleza de metodología narrativa, implica sesgos de selección e interpretación.

Referencias

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. 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 Disord* 2018;20(2):97-170.
2. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949;36:349-52.
3. Öhlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: A retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2018 Feb 7;18(1).
4. Mcknight RF, Geddes JR, Goodwin GM. Short-and mid-term side effects of lithium therapy. En: Malhi et al, Editores. *The Science and Practice of Lithium Therapy*. Switzerland: Springer International Publishers; 2017; p. 249-64.
5. Pinna M, Manchia M, Puddu S, Minnai G, Tondo L, Salis P. Cutaneous adverse reaction during lithium treatment: a case report and updated systematic review with meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2017 Dec 1;5(1).
6. Sarantidis D, Waters B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1983;143(1):42-50.
7. Chan HH, Wing Y, Su R, Van Krevel C, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord* 2000; 57(1-3):107-13.
8. Ummar S, Dorai BL, Ramanathan SA. Distressing cutaneous lesion among bipolar affective disorder patients on lithium therapy: A retrospective cross-sectional

- study. *Indian J Psychiatry* 2016;58(4):383–6.
9. Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically significant side effects of lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1980;62(3):193–200.
 10. Yeung CK, Chan HH. Cutaneous Adverse Effects of Lithium Epidemiology and Management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(1):3–8.
 11. Devaki R, Shankar Rao S, Nadgir SM. The effect of lithium on the adrenoceptor-mediated second messenger system in the rat brain. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(4):246–52.
 12. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25(6):606–15.
 13. Callaway CL, Hendrie HC, Luby ED. Cutaneous conditions observed in patients during treatment with lithium. *Am J Psychiatry* 1968;124(8):142–3.
 14. Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH. Lithium therapy, associated with hidradenitis suppurativa: Case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:382–6.
 15. Rifkin A, Kurtin S, Quitkin F, Klein DF. Lithium-Induced Folliculitis. *Am J Psychiatry* 1973;130(9):1972–3.
 16. Shreedhar K B, Madhukara J, Jessy J, Manohari SM, Srinivasan K. Drug hypersensitivity syndrome with lithium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76(4):426–7.
 17. Srebrnik A, Bar-Nathan EA, Ilie B, Peyser R, Brenner S. Vaginal ulcerations due to lithium carbonate therapy. *Cutis* 1991;48(1):65–6.
 18. Suganya Priyadharshini BS, Ummer IS. Prevalence and sociodemographic profile of lithium-induced cutaneous side effects in bipolar affective disorder patients: A 1-year prospective observational study in South India. *Indian J Psychol Med* 2017;39(2):648–642.
 19. Bugueno JM, Alawi F, Stoopler ET. Asymptomatic oral mucosal lesions. *J Am Dent Assoc* 2013;144(9):1010–3.
 20. Rubin MB. Lithium-induced Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(4):675–7.
 21. Wakelin SH, Lipscombe T, Orton DI, Marren P. Lithium-induced follicular hyperkeratosis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21(4):296–8.
 22. Lee Y. Lithium-Induced Cutaneous Pseudolymphoma. *Alpha Psychiatry* 2023;24(1):34–5.
 23. Shukla S, Mukherjee S. Lichen Simplex Chronicus during Lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1984;141(July):909–10.
 24. Hogan DJ, Murphy F, Burgess WR, Epstein JD, Lane PR. Lichenoid stomatitis associated with lithium carbonate. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(2):243–6.
 25. Patel S, Zirwas M, English JC. Acquired palmoplantar keratoderma. *Am J Clin Dermatol* 2007;8(1):1–11.
 26. Francis GJ, Silverman AR, Saleh O, Lee GJ. Follicular mycosis fungoides associated with lithium. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(2):308–9.
 27. Gracious BL, Llana ML, Barton DD. Lithium and geographic tongue. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(9):1069–70.
 28. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007;30(11):1011–30.
 29. Don PC, Silverman R. Nail dystrophy induced by lithium. *Cutis* 1988;84:19–21.
 30. Scarfi F, Arunachalam M. Lithium acne. *CMJA* 2013;185(17).
 31. Kanzaki T. Acneiform eruption induced by lithium carbonate. *J Dermatol* 1991;18(8):481–3.
 32. Chaudhari D, Vohra R, Abdefatah Ali M, Nadeem H, Tarimci B, Garg T, et al. A rare phenomenon of Lithium-associated acne inversa: A case series and literature review. *Cureus* 2023;15(3):e36051.
 33. Kazandjieva J, Tsankov N. Drug-induced acne. *Clin Dermatol* 2017;35(2):156–62.
 34. Reiffers J, Dick P. Manifestations cutanées par le lithium. *Dermatologica* 1977;155:155–63.
 35. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord* 2016;4(1):27.
 36. Malt U. Lithium carbonate and tetracycline interaction. *Br Med J* 1978;2(6135):502.
 37. Carter TN. The Relationship of Lithium Carbonate to Psoriasis. *Psychosomatics* 1972;13(5):325–7.
 38. Pande A, Max P, Donnelly R. Lithium associated with psoriasis. *J Clin Psychiatry* 1986;47(6):330.
 39. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006;5(5):426–32.
 40. Deandrea D, Walker N, Mehlmauer M, White K. Dermatological reactions to lithium: a critical review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2(3):199–204.
 41. White S. Palmoplantar pustular psoriasis provoked by lithium therapy. *J Am Acad Dermatol* 1982;7(5):660–2.
 42. Tsankov N, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2020;1(3):159–65.
 43. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(5):1007–22.
 44. Skerritt PW. Psoriatic arthritis during lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 1987;21(4):601–4.
 45. Evans D, Martin W. Lithium carbonate and Psoriasis. *Am J Psychiatry* 1979;136(10):1326–7.

46. Gill R, Mohammed F, Badyal R, Coates L, Erskine P, Thompson D, et al. High-resolution structure of myo-inositol monophosphatase, the putative target of lithium therapy. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2005;61(5):545–55.
47. Ockenfels HM, Nussbaum G, Schultewolter T, Mertins K, Wagner SN, Goos M. Tyrosine Phosphorylation in Psoriatic T Cells Is Modulated by Drugs That Induce or Improve Psoriasis. *Dermatology* 1995;191:217–25.
48. Skoven I, Thormann J. Lithium Compound Treatment and Psoriasis. *Arch Dermatol* 1979;115:1185–7.
49. Raharja A, Satveer A, Mahil K, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)* 2021;21:170–3.
50. Wijayanti W, Hashfi AF, Wardhani IAP, Irawanto ME. The Role of Psychological Stress in Psoriasis: A Narrative Literature Review. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research* 2022;6(13):2548–58.
51. Jafferany M. Lithium and psoriasis: What primary care and family physicians should know. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(6):435–9.
52. Akkerhuis GW, Nolen WA. Lithium-Associated Psoriasis and Omega-3 Fatty Acids TO. *Am J Psychiatry* 2003;160(7):A66-1370.
53. Wachter T, Murach WM, Bröcker EB, Schön MP. Recalcitrant lithium-induced psoriasis in a suicidal patient alleviated by tumour necrosis factor- α inhibition. *Br J Dermatol* 2007;157(3):627–9.
54. Allan SJR, Kavanagh GM, Herd RM, Savin JA. The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking lithium: A randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;150(5):966–9.
55. Dunner DL. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61(9):76–81.
56. Güdük M, Ulusal H. Folliculitis related to lithium treatment. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2013;14(4):383.
57. Vacaflor L, Lehmann HE, Ban TA. Side Effects and Teratogenicity of Lithium Carbonate Treatment. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 1970;10(6):387–9.
58. Mercke Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S. Hair loss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12(1):35–42.
59. Silvestri A, Santonastaso P, Paggiarin D. Alopecia areata during lithium therapy. A case report. *Gen Hosp Psychiatry* 1988;10(1):46–8.
60. Uehlinger C, Barrelet L, Touabi M, Baumann P. Alopecia and mood stabilizers: Two case reports. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;242(2–3):85–8.
61. Mccreadie RG, Farmer JG, Hospital CR. Lithium and hair texture. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:387–8.
62. Mortimer PS, Dawber RP. Hair Loss and Lithium. *Int J Dermatol* 1984;23(9):603–4.
63. Cantelmi T, Lepore E, Unfer VR, Unfer V. Safety of inositol supplementation in patients taking lithium or valproic acid: a pilot clinical study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26:7269–76.