

REVISTA DE NEURO-PSIQUIATRIA

Lima, Perú

Diciembre, 1988

T. LI. N° 4

Revista de Neuro-Psiquiatría, 51: 137-148, 1988

TASA DE TRANSPORTE DE LITIO EN ENFERMEDAD MANIACO-DEPRESIVA E HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

Por LUCIANO POLETTI *, CESAR MUÑOZ *, GUIDO MAZZOTTI *,
GIOVANNI POLETTI * y ALBERTO CAZORLA T.*

RESUMEN

Se presenta el estudio de la Tasa de Transporte de Litio (TTLi) en cinco grupos de personas: Control, pacientes con Enfermedad Maníaco-Depresiva (EMD), pacientes de Hipertensión Arterial Esencial (HAE) y parientes de EMD y HAE. Se estudia también la TTLi en 13 familias de EMD (dos a tres generaciones). Los resultados obtenidos nos llevan a la conclusión que la transmisión genética de la EMD, en los casos en que el cromosoma X es el comprometido, es de carácter recesivo, mientras que en la HAE es de carácter dominante, y sugerimos que el estudio de la TTLi podría ser un elemento valioso para el diagnóstico del rasgo genético de la presencia potencial de ambas enfermedades, dentro de las limitaciones que son discutidas en la sección pertinente.

SUMMARY

The lithium transport ratio (LTR) has been determined in five groups of volunteer persons: one control group, a group of patients diagnosed of manic depressive illness (MDI), essential hypertensive patients (EH) and relatives of MDI (R-MDI) and EH (R-EHP). The LTR has been also studied in 13 families of MDI (two or three generations). The results obtained let us to conclude that the genetic transmission of the MDI, in the cases in which cromosome X is involved, is resesive type, in the other hand the EH is dominant type. We suggest that the determination of the LTR could be a valuable element in the diagnose of the genetic feature and the potential presence of both illness, whitin the limits that we discuss in the pertinent section.

* Laboratorio de Apoyo de Bioquímica, Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima.

PALABRAS-CLAVE: Enfermedad Maníaco-Depresiva, Hipertensión Arterial Esencial, Familiares de Maníaco-Depresivos, Familiares de Hipertensos Esenciales, Tasa de Transporte de Litio, Litio.

KEY WORDS : Manic depressive illness, Essential Hypertension, Manic depressive relatives, relatives of patients with Essential Hypertension, Lithium Transport Ratio, Lithium.

I. INTRODUCCION

CANESSA et al. (1) y GARAY et al. (2) descubrieron en 1981 que el contratransporte de Litio se encuentra alterado en las membranas de hematíes de pacientes con Enfermedad Maníaco-Depresiva (EMD) y en la Hipertensión Arterial Esencial (HAE). Una forma de estudiarla, fácil y económica, es midiendo la Tasa de Transporte de Litio (TTLi), que se encuentra aumentada en la EMD de acuerdo con DORUS (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Los resultados de DORUS et al. (5) en tres poblaciones, normal, de EMD y parientes de EMD, los llevan a concluir que la EMD se transmite en forma recesiva incompleta. En su grupo control no descartó antecedentes de HAE. El análisis de estos hallazgos nos llevaron al estudio del tema, teniendo en mente la posibilidad de utilizar la TTLi como marcador biológico de ambas enfermedades. Así, POLETTI et al. (25) la estudiaron en pacientes con EMD y en familias de pacientes con EMD, encontrándola elevada en ambos grupos, al compararlas con el grupo control; y al contrastar los resultados obtenidos en pacientes con los obtenidos en parientes, encontraron que en los primeros la TTLi fue significativamente mayor que en los segundos, como lo señala DORUS (5). El estudio de tres familias de pacientes con EMD apoyaba la hipótesis que la herencia de la enfermedad era de tipo recesivo. Por otro lado MUÑOZ (33) abordó el estudio de pacientes con HAE y encontró que la TTLi era significativamente menor que la del grupo control.

En el presente trabajo ampliamos nuestros informes preliminares (25, 33) y presentamos los resultados obtenidos al determinar la TTLi, como marcador biológico de ambas enfermedades.

II. MATERIAL Y METODO

1) Grupo control: constituido por 52 voluntarios normales sin antecedentes familiares de EMD ni de HAE, en su mayoría profesores y alumnos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

2) Grupo EMD: constituido por 59 pacientes con diagnóstico de EMD según criterios del DSM-III y que acuden al Laboratorio de Apoyo de Bioquímica para su control de Litio sérico.

3) Grupo de Familiares de pacientes con EMD (Fam-EMD): constituido por 44 voluntarios con antecedentes familiares de EMD.

4) 13 familias de EMD voluntarias con tres generaciones en algunas de ellas.

5) Grupo HAE: constituido por 64 personas provenientes de la Clínica de Hipertensión del Hospital de Apoyo Cayetano Heredia que cumplen con los requisitos para el diagnóstico de HAE.

6) Grupo de Familiares de Hipertensos Esenciales (Fam-HAE): constituido por 84 voluntarios con antecedentes familiares de HAE.

Se estudió la TTLi siguiendo el método de DORUS (5) modificado por POLETTI (25), tanto *in vivo* como *in vitro*; la tasa de transporte de litio se calcula dividiendo la concentración de litio intraglobular entre la concentración de litio en el plasma, suero o solución de cultivo.

La determinación de la concentración de Litio se realizó mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica, utilizando un espectrofotómetro marca Perkin-Elmer mod. 303. Las determinaciones se realizaron por triplicado.

El estudio estadístico se realizó con asesoría del Departamento de Estadística de la UPCH, y usando el paquete estadístico SPSS+PC.

III. RESULTADOS

En la TABLA I y en la Fig. 1 se presentan los resultados obtenidos en el estudio de la TTLi en voluntarios normales, pacientes con EMD, con HAE y parientes de ambos.

En relación a la EMD se aprecia que tanto el grupo de EMD como el de Fam-EMD difieren en forma significativa entre sí ($p < 0.01$) y del grupo

TABLA I

TASAS DE TRANSPORTE DE LITIO, PRESION ARTERIAL MEDIA Y EDAD PROMEDIO DE LOS CINCO GRUPOS ESTUDIADOS

	N	TTLi \pm DS	PA Media \pm DS	Edad Media \pm DS
CONTROL	52	0.143 \pm 0.025	93.3 \pm 10.5	34 \pm 7
EMD	59	0.336 \pm 0.109**	93.6 \pm 12	41 \pm 8
FAM-EMD	44	0.183 \pm 0.030***	101.3 \pm 19	32 \pm 6
HAE	64	0.094 \pm 0.015****	118.7 \pm 28*	46 \pm 9
FAM-HAE	84	0.098 \pm 0.016	106.7 \pm 13	40 \pm 9

* Muchos de los pacientes presentan presión arterial normal por estar en tratamiento antihipertensivo.

** $P < 0.01$ en relación al grupo control.

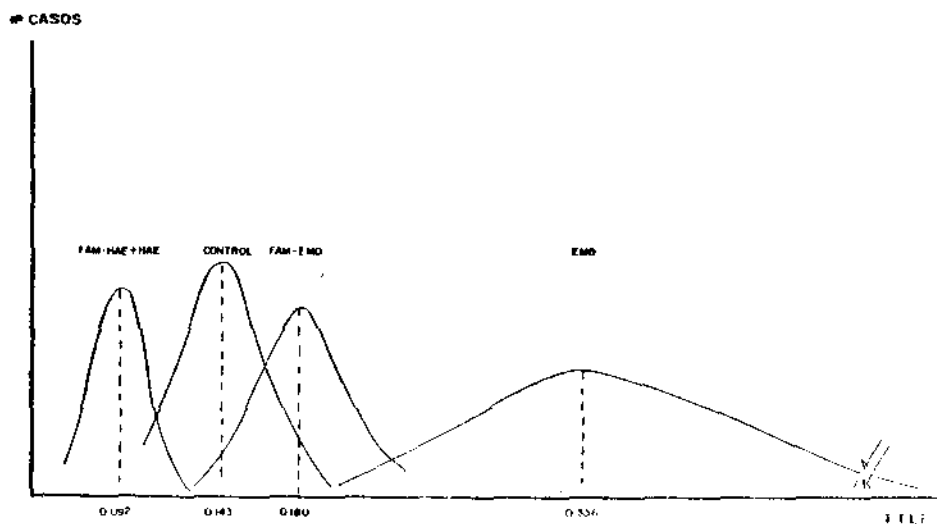
*** $P < 0.05$ en relación al grupo control y $P < 0.01$ con EMD.

**** $P < 0.0001$ en relación al grupo control y EMD.

control ($p < 0.001$ y $p < 0.05$, respectivamente). Este hallazgo coincide con los descritos por DORUS et al. (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) y nosotros (25).

En cuanto al grupo HAE se puede ver que le corresponde los valores de TTLi más bajos, al igual que al grupo Fam-HAE con el cual se superpone, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos, pero los dos son estadísticamente diferentes al grupo control ($p < 0.0001$ en ambas). Si los comparamos con EMD y Fam-EMD la diferencia es altamente significativa ($p < 0.0001$). Empleando el método aplicado por DORUS (7) para el estudio de la herencia se concluye que la TTLi, en la HAE se transmite de manera dominante.

Fig. 1



CURVAS DE DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE LA TASA DE TRANSPORTE DE LITIO (TTLi) EN LAS POBLACIONES ESTUDIADAS.

HAE-hipertensión arterial esencial; FAM-HAE-familiares de hipertensos esenciales; EMD-enfermedad maniaco-depresiva; FAM-EMD-familiares de enfermos maniaco-depresivos.

El estudio de familias se encuentra resumido en la TABLA II, donde se aprecia que de las trece familias con EMD hay tres en las que además alguno de sus miembros presenta HAE. Aplicando el método de APPERT (36) para el estudio de la herencia, observamos que la EMD y su alteración en la TTLi son de tipo recesivo (coincidiendo con lo descrito por DORUS et al., 7). Es interesante la presencia de las dos alteraciones en tres familias. En la Fig. 2 se presenta al árbol genealógico de la Familia 1 por ser la más completa y numerosa. En ella podemos apreciar el efecto de la presencia de la HAE en la he-

TABLA II

TASAS DE TRANSPORTE DE LITIO EN FAMILIAS CON HISTORIA DE ENFERMEDAD
MANIACO DEPRESIVA

FAMILIA 1		FAMILIA 2		FAMILIA 3	
Padre : 0.200		Padre : 0.230		Padre : 0.208	
Hermanos del Padre: 1. 0.500 2. 0.160 3. 0.171		Hermanos del Padre: 1. 0.305		Hermanos del Padre: 1. 0.280	
Madre: 0.092		Madre: 0.152		Madre: 0.112	
Hijos: 1. 0.102 2. 0.200 3. 0.078 4. 0.121 5. 0.090 6. 0.198		Hijos : 1. 0.256 2. 0.153 3. 0.164		Hijos : 1. 0.145 2. 0.165 3. 0.294	
FAMILIA 4		FAMILIA 5		FAMILIA 6	
Padre : 0.100		Abuela Materna: 0.295		Padre : 0.227	
Madre: 0.480		Padre : 0.128		Madre: 0.162	
Hermanos de Madre: 1. 0.144		Madre: 0.152		Hijos : 1. 0.366 2. 0.204 3. 0.180 4. 0.161	
Hijos : 1. 0.115 2. 0.114		Hijos : 1. 0.316 2. 0.115 3. 0.115 4. 0.110			
FAMILIA 7		FAMILIA 8		FAMILIA 9	
Padre : 0.315		Padre : 0.320		Padre : 0.091	
Madre: 0.162		Madre: 0.176		Madre: 0.410	
Hijos : 1. 0.190 2. 0.219 3. 0.201		Hijos : 1. 0.160 2. 0.157 3. 0.149		Hijos : 1. 0.143 2. 0.112	

FAMILIA 10	FAMILIA 11	FAMILIA 12
Padre : 0.142	Padre : 0.215	Padre : 0.138
Madre: 0.440	Madre: 0.151	Madre: 0.193
Hijos : 1. 0.370 2. 0.168 3. 0.174	Hijos : 1. 0.173 2. 0.140 3. 0.125 4. 0.160	Hijos 1. 0.340 2. 0.173

FAMILIA 13

Padre : 0.147

Madre: 0.179

Hermanos de

la Madre: 1. 0.233

2. 0.164

rencia del rasgo de la TTLi; estos resultados sugieren que la HAE se trasmite de manera dominante.

IV. DISCUSION

Tasa de Transporte de Litio y Enfermedad Maniaco-Depresiva

Al revisar la literatura sobre el tema se encuentra que el estudio de la TTLi en pacientes con EMD ha llevado a resultados aparentemente contradictorios. Los nuestros coinciden con los publicados por DORUS et al. (3, 4, 5, 6, 7, 8) y otros investigadores (9, 10, 11, 12, 13, 26, 31) que encuentran que la TTLi es mayor y diferente estadísticamente a la de la población control. Por otro lado RICHELSON et al. (38) y MAJ et al. (39) no encuentran relación entre las TTLi y la EMD. Esta contradicción aparente puede explicarse si se tienen en cuenta los trabajos de EGELAND et al. (23) y KIDD et al. (20, 21) en Amish y otros grupos de pacientes, que plantean que el daño genético está en el cromosoma 11 (22) y los estudios de LYTTKENS et al. (29), DORUS et al. (7), DEL ZAMPO et al. (14) y otros (15, 16, 17, 18, 19) quienes concluyen que en los casos de EMD con TTLi elevada el cromosoma comprometido es el X, existiendo además en estos casos TTLi más elevadas en mujeres con EMD que en hombres con EMD (29); nos encontraríamos pues ante una misma enferme-

Fig. 2

FAMILIA 1

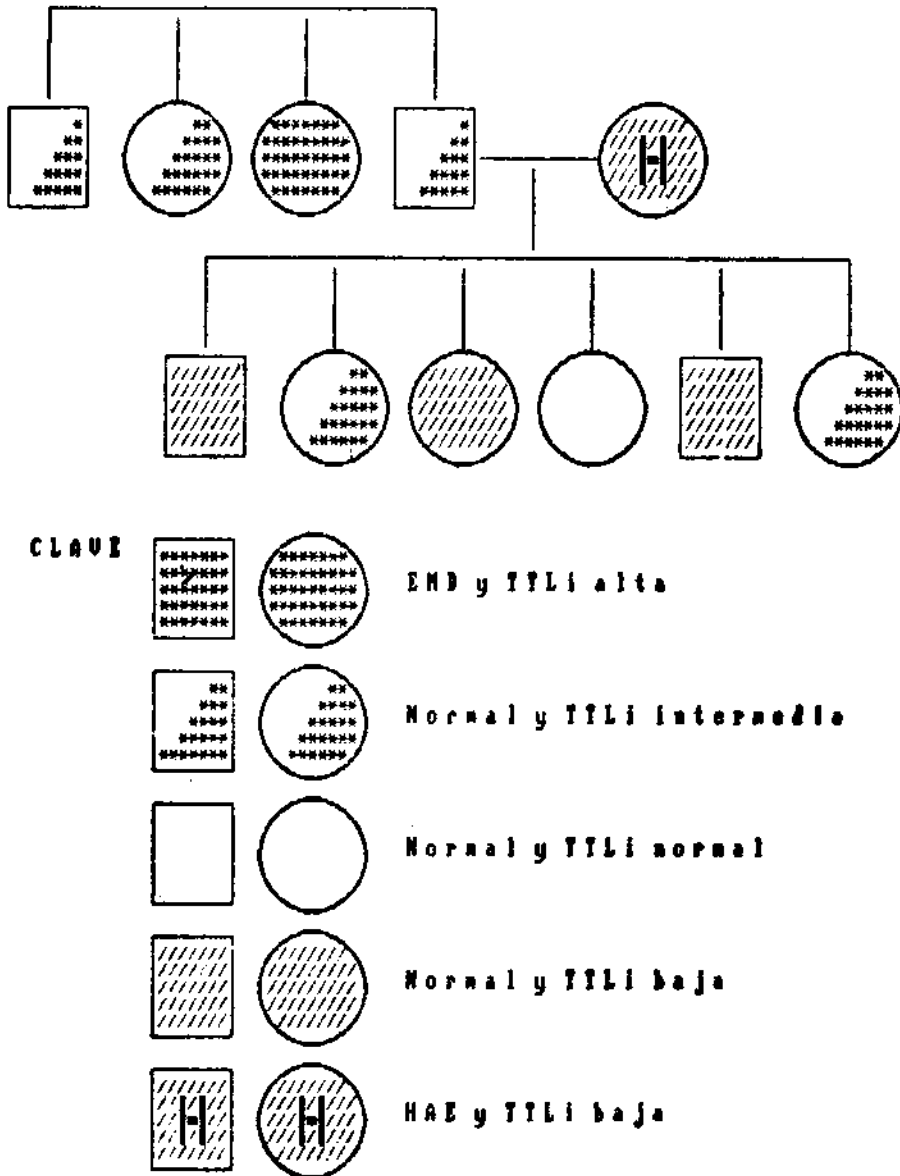


Fig. 2: Se presenta el árbol genealógico de la familia 1, que es la más numerosa y que muestra las dos alteraciones: EMD y HAE.

dad con diferente origen genético. Los casos estudiados por nosotros corresponderían a este segundo grupo en el que encontramos también tasas más elevadas de la EMD en mujeres, que en hombres (25).

El resultado del estudio de las trece familias nos lleva por otro camino a la misma conclusión alcanzada por DORUS (7) apoyando la hipótesis de que tanto la EMD como la TTLi tienen una herencia de tipo recesivo incompleta. Lo dicho es aplicable a la EMD ligada al cromosoma X. Una TTLi normal no descartaría la enfermedad ligada al cromosoma II.

Es interesante señalar que en las series de KIDD et al. (20, 21), RICHELSON et al. (38) y MAJ et al. (39), hay un porcentaje mayor de pacientes con EMD con TTLi normal (98%), que en nuestra serie de 59 pacientes en la que sólo 2 (3.4%) tienen TTLi normal. Esto sugiere que en nuestra población la EMD ligada al cromosoma X es más frecuente. Consideramos por ello que la determinación de TTLi es un indicador de riesgo que puede ser de utilidad para la prevención y diagnóstico temprano de EMD ligada al cromosoma X y también en otras Enfermedades Afectivas (7, 12, 13): DORUS et al. (7) encuentran en los parientes de EMD (con TTLi intermedia o normal superior) Depresión Mayor, drogadicción, alcoholismo, etc. Al respecto, en nuestro Laboratorio hemos estudiado la TTLi en Depresión Mayor y encontrado TTLi intermedias (por publicar).

Hipertensión Arterial Esencial y Tasa de Transporte de Lilito

DORUS et al. no descartaron la HAE en su grupo control y así lo señalan (7). En nuestro estudio incluimos un cuarto y quinto grupo que comprende a pacientes con HAE y a parientes de estos, respectivamente. Como era de esperar, de acuerdo con los estudios de contratransporte de CANESSA et al. (1), las TTLi son significativamente más bajas ($p < 0.0001$) en los pacientes con HAE que en los controles. Lo mismo ocurre con los parientes de pacientes con HAE, de tal manera que las TTLi en ambos grupos caen dentro de la misma curva de distribución (TABLA 1, Fig. 1), lo que corrobora observaciones previas efectuadas por uno de nosotros (MUÑOZ, 33). Los resultados obtenidos en estos dos grupos nos llevarían a presumir que la HAE se transmite en forma dominante, si aceptamos que la TTLi es un marcador genético de esta enfermedad. Si así fuera, medirla serviría para confirmar el diagnóstico de HAE y para detectar a las personas con riesgo de padecerla.

Presión Arterial y Enfermedad Maníaco-Depresiva

Se encuentra en la literatura una comunicación que señala la relación entre EMD y presión arterial (37). En la serie EMD estudiada por nosotros, 59 pacientes cuyas edades fluctúan entre 18 y 67 años, encontramos una presión ar-

terial media de 93.6 mmHg y en la de los Fam-EMD cuyas edades fluctúan entre los 16 y 71 años una presión arterial media de 101.3 mmHg, similar a la hallada en el grupo control cuyas edades fluctúan entre los 19 y 61 años con una presión arterial media de 93.3 mmHg. Es interesante señalar que la incidencia de HAE en el grupo EMD es de 1.7% y en el de Fam-EMD es de 4.5%, significativamente menores que las encontradas en la población general (33). No sabemos si hay alguna observación semejante en el caso de los familiares de los Amish y otros casos en los que el gen comprometido se encuentra en el cromosoma 11.

La TTLi como marcador genético en HAE y EMD

Los resultados de las investigaciones realizadas en este campo inducen a pensar que la TTLi podría ser un marcador genético para las afecciones mencionadas y con las limitaciones arriba indicadas, pero hay observaciones adicionales que nos llevan a considerar que el problema es más complejo, ya que se ha señalado que el contrartransporte de litio es estimulado por un *factor circulante* que aún no ha sido identificado, que aparece en la gestación y que hace que la TTLi disminuya a valores similares a los de HAE (41). A propósito de este hecho, hemos estudiado una paciente de 25 años con EMD a la que se ha determinado la TTLi antes y durante el embarazo, y 4 semanas después del parto (TABLA III).

T A B L A III

TASAS DE TRANSPORTE DE LITIO EN UNA PACIENTE CON EMD, ANTES, DURANTE Y DESPUES DE LA GESTACION

TTLi	antes del embarazo	0.320
TTLi	a las 25 semanas de gestación.		0.140
TTLi	a las 36 semanas de gestación.		0.138
TTLi	4 semanas después del parto..		0.284

Como puede apreciarse la TTLi alta disminuyó a valores normales durante el embarazo y regresó a un valor elevado después del parto. Es importante señalar que no llegó durante la preñez a valores de TTLi tan bajos como los hallados en gestantes normales por PRENTICE (41) en nuestro laboratorio. Este hallazgo refuerza las tesis de un *factor circulante* que es importante estudiar.

R E S U M E

On présente l'étude du taux du transport du lithium (T.T.L.) sur 5 groupes de personnes: contrôle, maniaco-dépressifs (M.D.), patients avec hypertension artérielle essentielle (H.A.E.) et patients maniaco-dépressifs et avec hypertension. On étudie également le T.T.L. en 13 familles de maladie M.D. (2 à 3 générations). Les résultats obtenus nous conduisent à la conclusion que la transmission génétique de la maladie M.D. dans les cas les quels le chromosome X est engagé, ce sont d'un caractère génétique récessive, tandis que dans la H.A.E. il y a un caractère dominant, et nous suggérons que l'étude du T.T.L. peut être un élément précieux pour le diagnostic du trait génétique de la présence potentiel des deux maladies, dedans les limitations qui sont sujet à discussion dans la section pertinente.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine Untersuchung über Lithium beschrieben. Die Patienten wurden in fünf Gruppen eingeteilt: manisch depressive (EMD), Hipertonie (HAE), Normale und Verwandte von EMD und HAE. Nach den Befunden könnte man schliessen, dass die genetische Anlage der EMD durch das Chromosom X (recesiv) und die HAE über das dominante Chromosom gleich sei. Die Verfasser behaupten dass die Lithium Ergebnisse in dieser Forschung Erwehrens wert sei.

BIBLIOGRAFIA

1. CANESSA, M., ADRAGNA, N., SOLOMON, H., CONNOLI & TOSTESON, T. (1984): "Increased Sodium-Lithium Countertransport in Red Cells of patients with Essential Hypertension", *New Engl. J. of Med.* 302: 14.—
2. GARAY, R., ELGHOZI, J., DAGHER, G. & MEYER, P. (1984): "Laboratory distinction between Essential and Secondary Hipertension by measurement of Erythrocyte cation Fluxes", *New Engl. J. of Med.* 302: 14.—
3. DORUS, E., PANDEY, G., SHUAUGHNESSY, R. & DAVIS, J. (1980): "Lithium Transport across the RBC Membrane", *Arch. Gen. Psychiatry* 37: 80.—
4. DORUS, E., PANDEY, G., FRAZER, A. & MENDELS, J. (1974): "Genetic Determinant of Lithium Ion Distribution", *Arch. Gen. Psychiatry* 31: 463.—
5. DORUS, E., PANDEY, G. & DAVIS, J. (1975): "Genetics Determinant of Lithium ion transport", *Arch. Gen. Psychiat.* 32: 1097.—
6. DORUS, E., PANDEY, G., SHUAUGHNESSY, R., GAVIRIA, M., VAL, E., ERICSEN, S. & DAVIS, J. (1979): "Lithium transport across red cell membrane: A cell membrane abnormality in Manic-depressive illness", *Science*, 205: 932.—
7. DORUS, E., COX, N., GIBBONS, R., et al. (1983): "Lithium ion transport and affective disorders within families of bipolar patients: identification of a major gene locus", *Arch. Gen. Psychiatry* 40: 545.—
8. DORUS, E., PANDEY, G. & FRAZER, A. (1974): "Genetic determinant of lithium ion distribution I: an *in vitro* monozygotic, dizygotic twin study", *Arch. Gen. Psychiatry* 31: 463.—
9. PANDEY, G., DORUS, E., DAVIS, J. & TOSTESON, D. (1979): "Lithium Transport in human red blood cells: Genetic and clinical aspects", *Arch. Gen. Psychiat.* 36: 902.—
10. PANDEY,

- G., GOEL, M. & DAVIS, J. (1979): "Effects of neuroleptic drugs on lithium uptake by the human erythrocyte", *Clin. Pharmacol. and Therapeutics*, 26: 96.— 11. PANDEY, G., OSTROW, D., HAAS, H., DORUS, E., CASPER, R., DAVIS, J. & TOSTESON, D. (1987): "Abnormal lithium and sodium transport in erythrocyte of a manic patient and some members of his family", *Proc. Nat. Acad. Sci. of the USA* 74: 3607.— 12. TOSTESON, D. (1981): "Lithium and Mania", *Sci. Am.* 244:— 13. MENDELS, J. & FRAZER, A. (1974): "Alterations in cell membrane activity in depression", *Am. J. Psychiat.* 131: 1240.— 14. DEL ZAMPO, M., BOCHETTA, A. & GOLDIN, L. (1985): "Linkage between X-chromosome marker and manic-depressive illness: new evidence", *Acta Psychiat. Scand.* 130.— 15. MENDLEWICZ, J., LINKOWSKY, P. & WILMOTTE, J. (1980): "Linkage between glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and manic-depressive psychosis", *Br. J. Psychiat.* 137: 337.— 16. MENDLEWICZ, J., LINKOWSKY, P. & GUROFF, J. (1979): "Color blindness linkage to bipolar manic-depressive illness: new evidence", *Arch. Gen. Psychiat.* 36: 1442.— 17. GERSHON, E., MENDLEWICZ, J. & GASTPAR, M. (1980): "A Collaborative study of genetic linkage of bipolar manic-depressive illness and red/green color blindness", *Acta Psychiat. Scand.* 61: 319.— 18. MENDLEWICZ, J. (1985): "Genetic Linkage in Bipolar Illness", *Am. J. Psychiatry* 142: 4.— 19. RISCH, N. & BARON, M. (1982): "X-Linkage and genic heterogeneity in bipolar related major affective disorder: Reanalysis of linkage data", *Ann. Hum. Genet.* 46: 153.— 20. KIDD, K., GERHARD, D. & KIDD, J. (1984): "Recombinant DNA methods in genetic studies of affective disorders, Proceedings of the 14th CINP", *Clin. Neuropharmacol.* (suppl. 1): 198.— 21. KIDD, K., EGELAND, J. & PAULS, D. (1985): "Genetic Linkage in Bipolar Illness", *Am. J. Psychiat.* 142: 4.— 22. GERHARD, D., EGELAND, J. & PAULS, D. (1984): "Is a gene for affective disorder located on short arm of chromosome 11?", *Am. J. Hum. Genet.* 36: 35.— 23. EGELAND, J. & HOSTETTER, A. (1983): "Amish study I: Affective disorder among the Amish, 1976-1980", *Am. J. Psychiat.* 140: 56.— 24. NURNBERGER, J., PANDEY, G., GERSHON, E. & DAVIS, J. (1983): "Lithium ratio in Psychiatric Patients: a Caveat", *Psych. Res.* 9: 201.— 25. POLETTI, L., MUÑOZ, C. & PRENTICE, A. (1986): "Tasa de Litio en pacientes maniaco depresivos", *Rev. de Neuro-Psiquiatría (Perú)*, 49: 203.— 26. EHLICH, B., DIAMOND, J., KAYE, W., ORNITZ, E. & GOSENFELD, L. (1979): "Lithium Transport in Erythrocytes from a pair of twins with manic disorder", *Am. J. Psychiat.* 136: 11.— 27. PARKER, J., WELT, L. & HILL, C. (1972): "Pathological Alterations of cations movements in Red Blood Cells", *Arch. Intern. Med.* 129: 320.— 28. HAAS, M., SCHOOLER, J. & TOSTESON, D. (1975): "Coupling of lithium to sodium transport in human red cells", *Nature*, 258: 425.— 29. LYTTKENS, L., SÖDENBERG, U. & WETTENBERG, L. (1980): "Increased Lithium Erythrocyte/Plasma Ratio in Manic-Depressive Psychosis", *The Lancet*, 1: 40.— 30. CANALI, M., BOCHI, E., SANI, E., CURTI, A., MONTANARI, A., NOVARINI, A. & BORGHETTI, A. (1981): "Increased erythrocyte Lithium-Sodium Countertransport in Essential Hypertension: its relationships to family history of hypertension", *Clin. Sci.* 61: 135.— 31. GARAY, R. & MEYER, P. (1979): "A new test Showing Abnormal net Na⁺ and K⁺ fluxes in erythrocyte of essential hypertension patients", *Lancet*, 1: 349.— 32. DACHER, G. & GARAY, R. (1980): "A Na⁺ K⁺ Cotransport assay for essential hypertension", *Can. J. Biochem.* 58: 1069.— 33. MUÑOZ, C. (1984): *Estudio comparativo de tasas de litio en glóbulos rojos de normotensos e hipertensos esenciales a nivel de mar y población de altura*, Tesis de Bachiller en Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima.— 34. TOSTESON, D., ADRAGNE, N., BIZE, H., SOLOMON, H. & CANESSA, M. (1981): "Membranes, Ion and Hypertension", *Clin. Sci.* 55.— 35. WOODS, J., PARKER, J. & WATSON, B. (1981): "Perturbation of Sodium Lithium Countertransport in Red Cells", *New Engl. J. Med.* 308: 1258.—

36. SUTTON, E. (1965): *An Introduction to Human Genetics*, Holt, Rinehart and Winston Co. New York.— 37. MC COY, S., THAVUNDAYIL J., SCHWARTZ, G. & ETIENNE, P. (1985). "Lithium Ratio and Hypertension in Manic-Depressive Patients", *New Engl. J. Med.* 137.— 38. RICHELSON, E., SNYDER, K., CARLSON, J., *et al.* (1986): "Lithium ion transport by erythrocytes of randomly selected blood donors and manic-depressive patients: Lack of association with affective illness", *Am. J. Psychiat.* 143: 457.—
39. MAJ, M., ARENA, N., LOVERO, R., PIROZZI, R. & KERMAI, D. (1985): "Factors associated with response to lithium Prophylaxis in DSM-III major depression and bipolar disorder", *Pharmacopsychiat.* 18: 309.— 40. YASSA, R. & NAIR, V. (1985): "Prophylaxis and the lithium ratio in bipolar patients", *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 9: 423.— 41. PRENTICE, A. (1984): *Tasa de litio en gestantes normales y toxemicas*. Tesis de Bachiller en Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima.