

Caso Clínico

Rol del nefrólogo: manejo de la intoxicación por litio en pacientes de la seguridad social

Juan, Acosta¹, María del Carmen Romero¹, Roger, Ayala¹, Darío Cuevas¹

¹Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Servicio de Nefrología, Asunción, Paraguay.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Fecha de envío:

04/10/2023

Fecha de aprobación:

8/11/2023

Palabras claves:

Litio, intoxicación, nefrotoxicidad, diálisis, trastornos neurológicos

Autor para

correspondencia.

Correo electrónico:

juadacostanefro1984@gmail.com

(J. Acosta)

Keywords:

Lithium, poisoning, nephrotoxicity, dialysis, neurological disorders

RESUMEN

Introducción: La nefrotoxicidad es un efecto adverso frecuente, que altera el aclaramiento del litio, que presenta eliminación predominantemente renal.

Objetivo General: Describir los casos clínicos relacionados con la intoxicación por Litio.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de casos clínicos relacionados con intoxicación por Litio.

Resultados: 100% presentó trastornos neurológicos, requiriendo inicio de terapia de sustitución renal.

Conclusión: La escasa brecha entre el límite terapéutico y el tóxico, puede poner en peligro a los pacientes que cuentan con indicación precisa. Role of the nephrologist: management of lithium poisoning in social security patients.

SUMMARY

Introduction: Nephrotoxicity is a common adverse effect that alters the clearance of lithium, which is eliminated predominantly by the kidneys.

General Objective: Describe clinical cases related to Lithium poisoning.

Materials and methods: Retrospective study of clinical cases related to Lithium poisoning.

Results: 100% presented neurological disorders, requiring initiation of renal replacement therapy.

Conclusion: The small gap between the therapeutic limit and the toxic limit can endanger patients who have a precise indication.

Introducción

El litio es uno de los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar (BPAD). Atraviesa libremente las membranas glomerulares y el 80% se reabsorbe por difusión en los túbulos contorneados proximales y el 95% se excreta sin cambios a través de los riñones¹.

El litio es la terapia a largo plazo más efectiva para trastorno bipolar, protegiendo contra la depresión y manía y reducir el riesgo de suicidio y a corto plazo mortalidad. Aunque es eficaz, el litio tiene desventajas clínicas: tiene un índice terapéutico estrecho que requieren un control de rutina de las concentraciones séricas y función endocrina y renal;

un inicio de acción lento en manía aguda; y efectos agudos de la sed, desagradables gusto y temblor².

Los efectos agudos y potencialmente reversibles están relacionados con la acción del litio sobre el receptor sensible al calcio y la vía de la quinasa 3 del glucógeno sintasa, lo que da como resultado un cuadro bioquímico similar al observado en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Entre los efectos nefrotóxicos, se sabe que el litio causa diabetes insípida nefrogénica (NDI) con una incidencia que puede llegar al 85%³.

La intoxicación por litio provoca diferentes síntomas que van desde casos leves como somnolencia, náuseas, emesis, diarrea, polidipsia, temblores,

debilidad muscular, ataxia, disimetría, casos aún más severos con convulsiones, hipertonía, disfunción renal y coma.

La nefrotoxicidad es un efecto adverso frecuente, que altera el aclaramiento del litio, que presenta eliminación predominantemente renal. Más del 50% de los pacientes tendrán algún grado de poliuria. La diabetes insípida nefrogénica y la acidosis tubular renal también son efectos agudos de litio⁴.

Ferensztajn-Rochowiak, en su investigación menciona que también se pueden dividir con respecto a los sistemas u órganos, como renal, gastrointestinal, neurológico, tiroideo, metabólico, cognitivo, dermatológico, cardiológico y sexual. Algunos ocurren en el período inicial del tratamiento con litio y una parte de ellos puede desaparecer durante una administración más prolongada.

El procedimiento más frecuente es la modificación de la administración del fármaco, como la disminución de la dosis, lo que resulta en la disminución de la concentración sérica, pero también alterando el tiempo de su suministro o cambiando a una formulación de litio diferente⁵.

La hemodiálisis (HD) es un procedimiento importante para el tratamiento de pacientes con intoxicación grave por litio porque mejora la eliminación de litio. El uso de la HD para tratar la intoxicación severa por litio varía entre 1,5 y 60,8%⁶.

En 2015, el grupo de trabajo EXTRIP, publicó una revisión sistemática de las indicaciones del tratamiento de HD para la intoxicación por litio. De acuerdo con estas pautas, la HD es un tratamiento extracorpóreo ideal para pacientes con intoxicación por litio y el grupo de trabajo EXTRIP apoyó el uso del tratamiento extracorpóreo para la intoxicación grave por litio⁶.

Sin embargo, las decisiones clínicas sobre cuándo utilizar el tratamiento extracorpóreo deben considerar el nivel de litio en sangre, la función renal, el patrón de toxicidad por litio, el estado del paciente y la disponibilidad de los servicios de HD⁷.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo de casos clínicos relacionados con intoxicación por Litio.

El diagnóstico de intoxicación por litio se reali-

zó sobre la historia clínica de exposición, los hallazgos clínicos, y la intoxicación se confirmó mediante una prueba de litio en sangre. Los niveles de litio en sangre se determinaron mediante un método espectrofotométrico, el nivel terapéutico fue de 0,6 a 1,2 mmol/L.

Con respecto a las indicaciones para el tratamiento de hemodiálisis se incluyeron: a) cualquier paciente con un litio > 6 mEq/L; b) cualquier paciente en tratamiento crónico con litio con un nivel >4 mEq/L; c) cualquier paciente con niveles séricos de litio que oscilen entre 2,5-4,0 mEq/L, con síntomas neurológicos graves, insuficiencia renal o inestabilidad hemodinámica; d. cualquier paciente con un nivel de litio sérico < 2,5 mEq/L con enfermedad renal en etapa terminal; y e) cualquier paciente cuyos niveles de litio aumentaron después de la admisión o no alcanzaron un nivel de litio < 1 mEq/L en 30 horas⁷.

Resultados

Caso clínico 1: Femenino, 68 años, ocupación cocinera, con antecedente de hipertensión arterial de larga data en tratamiento con losartán 100 mg/día, diabetes mellitus tipo 2 de 10 años de evolución en tratamiento con insulina NPH 64 UI/día + metformina 2550 mg/día, trastorno bipolar diagnosticado hace 4 años en tratamiento con carbonato de litio 450 mg/día + risperidona 1 mg por las noches. Presentó debilidad generalizada 48 horas antes del ingreso al servicio de urgencias, dificultándole la deambulación, así como la articulación de las palabras, acompañado de temblores a nivel de los MMSS y mandíbula. Como dato de valor una semana antes del ingreso el médico tratante (psiquiatra) aumentó la dosis del carbonato de litio. Al examen físico inicial se constató, paciente somnolienta, temblor fino en todas las extremidades en reposo que limitaba la marcha, no tolerando la bipedestación sin ayuda. Valoración de la escala de Glasgow 13/15 (O: 4 V:4 M: 5). Se procedió a realizar dosaje de litio constatándose la intoxicación por lo que se decidió inicio de HD de rescate, completando dos sesiones, debido a mejoría del dosaje de litio de 0,5 mmol/l, retirándose posteriormente el catéter de hemodiálisis.

Caso clínico 2: Femenino, 58 años, jubilada, conocida portadora de trastorno bipolar desde hacía 22 años aproximadamente en tratamiento con carbonato de litio, sin poder referir dosis al momento del ingreso + quetiapina 400 mg/día + aripiprazol 75 mg/día + clonazepam 2 mg/día + venlafaxina 25 mg/día, portadora de hipotiroidismo desde hacía 30 años aproximada-

mente en tratamiento con levotiroxina 100 microgramos/día, hipertrigliceridemia en tratamiento con fenofibrato 160 mg + pravastatina 40 mg/día. Dos semanas antes del ingreso presentó insomnio e inestabilidad emocional, por lo que el psiquiatra tratante ajustó la dosis de clonazepam. Dos días antes del ingreso refirió ingesta de 40 pastillas de litio + clonazepam cuya dosis no recuerda + hipoclorito de sodio, con intención de autoeliminación. Admitida por alteración del estado de conciencia, desorientación, acompañada de debilidad generalizada, dificultad para articular palabras, cefalea intensa y temblor generalizado abarcando miembros y tronco. Valoración escala de Glasgow: 10/15 (O: 3 V: 2 M: 5). Se procedió a realizar gastroscopia, donde se constató: congestión pangástrica, dosaje de litio 2,75 mmol/l constatándose la intoxicación por lo que se decidió inicio de HD de rescate. Se hicieron en total 5 sesiones. Durante sesión se constató hipotensión (100/60 mm Hg), refractaria a cargas por lo que se inició noradrenalina a dosis bajas, oxígeno por cánula nasal a 2 litros/minuto (SO₂: 90%), se solicitó radiografía de tórax ante la sospecha de neumonía por broncoaspiración. Presentó episodios convulsivos tónico-clónicos, requiriendo diazepam, carbamazepina 600 mg/día. Finalmente presentó un shock séptico a punto de partida pulmonar seguido de falla multiorgánica y óbito en la unidad de cuidados intensivos.

Caso clínico 3: Femenino, 52 años, docente, conocida portadora de hipertensión arterial desde hacía dos años en tratamiento con enalapril 20 mg/día, diabetes mellitus desde hacía dos años en tratamiento con metformina 850 mg/día. Trastorno bipolar desde hacía 15 años en tratamiento con carbonato de litio 900 mg/día + valproato de sodio 10 ml al día + clonazepam 2,5 mg: 20 gotas al día + amitriptilina 25 mg/día + risperidona 3 mg/día. Tuberculosis pulmonar diagnosticada dos meses antes, esquema HRZE. Dos días antes del ingreso presentaba dolor abdominal de moderada intensidad, acompañado de náuseas y vómitos, interpretándose como una infección de las vías urinarias, por lo que la medicaron con ciprofloxacino 1000 mg/día + AINES. No hubo mejoría con el correr de las horas, agregándose alteración del sensorio más confusión e incoherencia en el lenguaje. Al examen físico se constató valoración de Glasgow: 13/15 (O: 3 V: 4 M: 6). Se inició HD de rescate, completando 3 sesiones, se solicitó gastroscopia y colonoscopia donde se constató: gastritis crónica moderada activa de cuerpo y antro, H. pylori positivo; adenoma túbulo-vellosos con displasia epitelial de bajo grado, sin atipias a nivel colónico. TAC simple de abdomen y pelvis donde se constató masa hipodensa, densidad de partes blandas localizada en la región sacra, extendiéndose hasta la región pre sacra midiendo aproximadamente 6 x 5 cm, con efecto os-

teolítico adyacente. Así como lesiones osteolíticas en algunos cuerpos vertebrales dorsales, en vértebras lumbares y hueso coxal, sobre todo en hueso iliaco bilateral. Se realizó biopsia ósea donde se constata fragmentos de tejido osteomedular notándose a nivel de la médula ósea alteración focal de la arquitectura a expensas de proliferación de células de aspecto plasmocitoide, pudiendo corresponder a un plasmocitoma. Inmunohistoquímica: CD20-, CD45-, CD56+, KAPPA +, LAMDA-, EMA+.

Caso clínico 4: Masculino, 68 años, conocido portador de hipertensión arterial de larga data en tratamiento con losartán 100 mg/día, conocido portador de diabetes mellitus de 5 años de evolución en tratamiento con metformina 2550 mg/día. Cuadro de aproximadamente de 30 días de evolución con alteración de la conducta (agresividad, incoherencia), acudió al hospital IPS de CDE, fue evaluado por neurólogo quien indicó quetiapina 25 mg/día, carbonato de litio 900 mg/día, clonazepam 1 mg/día, olanzapina 10 mg/día, sin embargo, el paciente solicitó alta voluntaria, reingresando nuevamente 7 días luego de la primera evaluación debido a la somnolencia marcada. Al examen físico se constató, valoración de Glasgow: 6/15 (O: 1 V: 1 M: 4), por lo que se procedió a la intubación orotraqueal y al inicio de HD de rescate en la unidad de cuidados intensivos, dosaje de litio: 1,45 mEq/l, cobertura antibiótica con meropenem + vancomicina (ajustado a clearance de creatinina) debido a una celulitis en MMII izquierdos. Se le realizó RMN encefálica y se constató: hidrocefalia normotensiva. En la TAC simple

Tabla 1. Caracterización clínico-demográfica de los pacientes con intoxicación por Litio.

PACIENTES	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	68	58	52	68
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Hemoglobina/Hematocrito	12,5/37,5	12,9/37,6	10,2/30,6	8,8/26,8
Leucocitos	10.000	23.200	10.600	15.400
Neutrófilos/Linfocitos	75/25	94/3	70/30	90/10
PCR	12	299,8	6	150
Plaquetas	150.000	393.000	325.000	174.000
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,92	10,1	2,57
Urea (mg/dl)	29	36	182	90
Sodio (mEq/l)	141	140	119	143
Potasio (mEq/l)	3,49	3,9	5,4	3,8
Glucosa (mg/dl)	274	91	150	307
Litemia (mmol/l)	3,25	2,75	2,66	1,45
Óbito	No	Sí	No	Si

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos obtenidos.

de cráneo se constató infartos lacunares múltiples. Retorno de litemia posterior a cuarta sesión de HD: 0,27 mmol/l. Se realizó biopsia del nervio periférico (sural derecho), pero no se constató evidencia de vasculitis ni del incremento de colágeno endoneural, degeneración walleriana u otros indicios de desmielinización aguda. Durante su estadía en la unidad de cuidados intensivos, el paciente presentó hemodinamia inestable con requerimiento de inotrópicos, fungemia a *Candida albicans*, con desenlace fatal debido a falla multiorgánica.

Discusión

El litio es un fármaco ampliamente utilizado en nuestros días. Sin embargo, no está exento de riesgos, ya que tanto las intoxicaciones puntuales como su uso crónico se han asociado con la aparición de diversas complicaciones⁸.

Rissardo et al⁹ en su revisión bibliográfica, sobre la intoxicación con litio, encontró que la edad media de afectación se encuentra por encima de los 50 años, predominantemente femenino, con indicación mayoritaria en aquellos que padezcan de trastorno bipolar. En este reporte de casos los cuatro pacientes presentaron trastorno bipolar, acorde a lo hallado en la literatura, con afectación mayormente al sexo femenino.

Los niveles terapéuticos recomendados son 0,6-1,2 mEq/l para la prevención de brotes maníacos y 1-1,5 mEq/l para el tratamiento agudo de la manía.

En esta población la concentración sérica de litio en promedio fue de 2,52 mmol/l, con manifestación mayoritariamente neurológica. Con buena evolución posterior al tratamiento de terapia de sustitución renal en el 50% de los pacientes, la evolución tórpida se vio en pacientes que además de la intoxicación por el fármaco, complicaciones multifactoriales.

La intoxicación aguda ocurre más frecuentemente en los pacientes, que no están en tratamiento con litio, clínicamente predominan los síntomas neurológicos, que pueden ir desde temblor de manos, rigidez, nistagmo y ataxia hasta alteración en el estado de conciencia y convulsiones.

La segunda se trata de una intoxicación aguda sobre un tratamiento crónico que por consiguiente es más grave y, puede deberse a la ingesta accidental o a un intento de suicidio, en este predominan los síntomas de neurotoxicidad y, finalmente se describe el patrón con intoxicación crónica que puede ocurrir al aumentar la dosis o ante una disminución de la función

renal¹⁰. Hay que tener en cuenta que luego de una intoxicación por litio, la secuela más importante que puede ocurrir y que afortunadamente no es tan frecuente es el síndrome de neurotoxicidad irreversible por litio¹¹.

Los factores de riesgo también relacionados con la alta probabilidad de una intoxicación de litio son la edad avanzada, todas las condiciones que disminuyan la filtración glomerular o aumenten la reabsorción próxima, también lesiones craneoencefálicas o enfermedades neurológicas previas y tratamiento simultáneo con otros fármacos, ya que estos pueden alterar su eliminación o aumentar su efecto en el sistema nervioso central¹².

La HD es el método de tratamiento extracorpóreo más utilizado en el tratamiento de pacientes intoxicados. La HD debe considerarse sin demora en el tratamiento de pacientes intoxicados si no hay respuesta a los tratamientos convencionales¹³.

La hemodiálisis elimina eficazmente el litio, que tiene un peso molecular de 7 Da. Su volumen de distribución es cerca de 1 L/kg. Debido a las altas concentraciones intracelulares, [Li+] a menudo rebota después de la hemodiálisis debido a la redistribución del espacio intracelular.

Las indicaciones de hemodiálisis dependen de la [Li+], función renal y síntomas neurológicos. El EXT-RIP Workgroup recomienda hemodiálisis cuando [Li+] > 4.0 mEq/L o si el paciente tiene un nivel disminuido de conciencia, convulsiones o arritmias potencialmente mortales, independientemente de la [Li+]. CKRT es una alternativa aceptable si la hemodiálisis no está disponible o no es aconsejable¹⁴.

El desarrollo de guías de consenso multidisciplinarias puede mejorar el tratamiento de los pacientes con intoxicación por litio, pero se requieren ensayos controlados aleatorios prospectivos para definir con mayor claridad el papel de los tratamientos extracorpóreos¹⁵.

Conclusión

El litio es un fármaco ampliamente utilizado en patologías de la esfera psiquiátrica, la escasa brecha entre el límite terapéutico y el tóxico, puede poner en peligro a los pacientes que cuentan con indicación precisa.

Las manifestaciones neurológicas siguen siendo las más temidas, por ello que no debemos de olvidar

de tenerlo presente a la hora de los diagnósticos diferenciales entre los pacientes que acudan al servicio de urgencias con alguna afectación neurológica.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de interés

Ninguno.

Contribución de los autores

MCR: concepción y diseño del trabajo. JA: recolección y obtención de resultados, redacción del manuscrito. RA: análisis e interpretación de datos. DC: revisión del manuscrito y aprobación final.

Bibliografía

1. Pai NM, Malyam V, Murugesan M, Ganjekar S, Moirangthem S, Desai G. Lithium toxicity at therapeutic doses as a fallout of COVID-19 infection: a case series and possible mechanisms. *Int Clin Psychopharmacol*. enero de 2022; 37(1):25-8.
2. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. febrero de 2012;379(9817):721-8.
3. Boivin E, Le Daré B, Bellay R, Vigneau C, Merceroille M, Bacle A. Long-term lithium therapy and risk of chronic kidney disease, hyperparathyroidism and hypercalcemia: a cohort study. *Int J Bipolar Disord*. 29 de enero de 2023;11(1):4.
4. Pires HHG, Borges EP, Braz RF, Brigo IR. Eficácia da hemodialíse no tratamento precoce da intoxicação por lítio / Effectiveness of hemodialysis in the early treatment of lithium poisoning. *Braz J Health Rev*. 26 de mayo de 2022;5(3):10343-7.
5. Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. Long-Term Lithium Therapy: Side Effects and Interactions. *Pharmaceuticals*. 3 de enero de 2023;16(1):74.
6. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*. mayo de 2015;10(5):875-87.
7. Liu YH, Tsai KF, Hsu PC, Hsieh MH, Fu JF, Wang IK, et al. Hemodialysis Treatment for Patients with Lithium Poisoning. *Int J Environ Res Public Health*. 15 de agosto de 2022;19(16):10044.
8. Crucio López M, Iglesias Lamas E, Ferreiro Álvarez B, Rivera L, Novoa E, Camba M, et al. Litio. Eutimizante y potencial nefrotóxico. *Nefrología*. mayo de 2019;39(3): 319-20.
9. Rissardo JP, Caprara ALF, Durante Í, Rauber A. Lithium-associated movement disorder: A literature review. *Brain Circ*. 2022;8(2):76-86.
10. Rozo-Ortiz EJ, Alba-Maldonado JC, Bustos-Sánchez JL, Barón-Barón JO, Vargas-Rodríguez LJ, Pinzón-Olmos MA, et al. Alteración del estado de conciencia secundario a intoxicación por litio. *Rev Ecuat Neurol*. 10 de mayo de 2022;31(1):113-7.
11. Rico Fontalvo JE. Intoxicación por litio, una verdadera urgencia dialítica. *Rev Colomb Nefrol*. 9 de agosto de 2018;5(2):104.
12. Aparicio Ríos N, Olmedo Acuña DR, González Rodríguez MP, Medina Medina LM, Cogollo Tarazona MA, Torres Jerez MC, et al. Intoxicación por consumo de litio en paciente psiquiátricos. *Cienc Lat Rev Científica Multidiscip*. 29 de agosto de 2022;6(4):2512-24.
13. Orhan U, Gulen M, Satar S, Acehan S, Nazik H, Unlu N, et al. Hemodialysis treatment for poisoning patients in the emergency department. *Ther Apher Dial*. 29 de diciembre de 2022;1744-9987.13960.
14. Mullins ME, Kraut JA. The Role of the Nephrologist in Management of Poisoning and Intoxication: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. junio de 2022; 79(6):877-89.
15. Roberts DM, Gosselin S. Variability in the Management of Lithium Poisoning. *Semin Dial*. julio de 2014;27(4):390-4.