

Original entregado 04/11/2015

Aceptado 30/11/2015

## LA INTOXICACIÓN POR LITIO: URGENCIA ORGÁNICA EN PACIENTE PSIQUIÁTRICO

Dra. M<sup>a</sup> Teresa Mongay Elola / Dra. Sandra Jiménez Motilla / Dra. Zelma González Vega / Dra. Silvia Sanz Llorente  
Residentes de Psiquiatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

### RESUMEN

Se presentan dos casos clínicos que plasman algunos aspectos relevantes de la intoxicación por el tratamiento con sales de litio. El interés que se ha visto en su relato, reside en que, pese a que es el tratamiento de primera elección para el trastorno bipolar, y que su eficacia está suficientemente comprobada, el margen terapéutico de este fármaco es estrecho, y son muchas las circunstancias que pueden llevar a la intoxicación, de forma accidental. El tratamiento de la intoxicación hace necesario un abordaje multidisciplinar, ya que en numerosas ocasiones constituye una urgencia vital.

### PALABRAS CLAVE

Sales de Litio, trastorno bipolar, intoxicación.

### ABSTRACT

We present two cases that reflect some relevant aspects of the lithium salts treatment poisoning. The interest in this matter is that it's the treatment of choice for bipolar disorder, and that their effectiveness is sufficiently proven, but, the therapeutic range of this drug is narrow, and there are many circumstances that can lead to accidentally poisoning. The treatment of poisoning requires a multidisciplinary approach, because many times is a vital urgency.

### KEY WORDS

Lithium, bipolar disorder, poisoning.

### INTRODUCCIÓN

El litio fue descubierto por Johann Arfvedson, químico sueco, en 1817, pero no fue hasta el año 1948 cuando el psiquiatra australiano John F.Cade descubrió el efecto de las sales de litio en casos de depresiones bipolares. En 1967 Baastrup y Schou publicaron un estudio con 88 pacientes con trastorno bipolar tratados con litio, y se incorporó a la farmacoterapia del tratamiento habitual de este trastorno.

En la actualidad, el litio se utiliza como indicación terapéutica en diferentes alteraciones psiquiátricas. La American Psychiatric Association lo considera tratamiento de primera elección (junto al ácido valproico) en los episodios de manía aguda y en el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar y junto a la lamotrigina, también es de primera elección en el tratamiento de la depresión bipolar. Otros usos del litio en la práctica clínica son la depresión resistente o la neutropenia secundaria al tratamiento con citostáticos.

### CASOS CLÍNICOS

**Caso clínico 1:** Mujer de 45 años de edad, diagnosticada de trastorno bipolar desde los 32 años, en seguimiento por la Unidad de Salud Mental de su zona. Ha estado ingresada en dos ocasiones por descompensación de su patología de base. No es fumadora. No consumo de alcohol. Su tratamiento habitual desde hace cinco años era carbonato de litio 400mg/día (1-1/2-1) y olanzapina 2,5 mg/día. Buena adherencia terapéutica y niveles en rango desde hace años.

Es traída por el 061 al servicio de urgencias, por cuadro de un día de evolución con desorientación temporoespacial y disminución del nivel de conciencia,, además de náuseas y vómitos. En la exploración, alterna momentos de agitación con momentos de somnolencia. Se aprecia temblor fino y disartria. En la analítica: Tóxicos en orina negativos, leucocitosis de 25000 con neutrofilia moderada, litemia de 3,1 mEq/L. Pruebas complementarias

(EEG y Rx de tórax) fueron normales. Se Realizó hemodiálisis en dos sesiones con disminución de la litemia de forma progresiva e ingreso en Medicina Interna para control orgánico de la intoxicación. Se retiró el litio y tras pasar tres días en observación los niveles de litio fueron indetectables. Tras la normalización de la analítica y remisión del cuadro clínico se da el alta, previa introducción del litio por psiquiatría a dosis de 400mg/día.

Tras cinco días después del alta, acude de nuevo a urgencias por cuadro de dos días de evolución con disminución del nivel de conciencia, gran agitación y desorientación. La analítica muestra leucocitosis de 27000 y litemia de 1,26. A la exploración física está bradipsíquica y con temblor fino distal en miembros superiores. Tras la retirada del litio se negativizan los niveles y se realiza ingreso en medicina interna. A los diez días se da alta hospitalaria con probable episodio de toxicidad por litio. Se decide introducir ácido valproico como estabilizador permaneciendo el paciente estable psicopatológicamente.

**Caso clínico 2:** Varón de 64 años, diagnosticado de trastorno depresivo recurrente desde los 35 años. Resistente a diversos tratamientos antidepresivos. Constan 7 ingresos en la Unidad de Psiquiatría, el último con importante inhibición psicomotriz e ideas delirantes de ruina. Su tratamiento habitual desde el último ingreso era venlafaxina 150 mg y carbonato de litio 400 mg (1/2-1/2-1/2) presentando una evolución favorable. Se objetiva buena adherencia terapéutica.

Es traído por su familia al servicio de urgencias por cuadro de fiebre, temblor en las cuatro extremidades, inestabilidad en la marcha, somnolencia y poliuria. A la exploración se encontraba consciente, desorientado en tiempo y espacio. Temperatura axilar de 38,3°C, Glasgow 9, no focalidad neurológica, temblor intencional y ROT exaltados simétricos en las cuatro extremidades. La analítica mostraba leucocitosis de 19000 y litemia de 2,2 mEq/L. Tras la retirada del litio y sueroterapia se obtienen niveles de 1,2mEq/L. Se decide ingreso en medicina interna para estabilización del cuadro. Se realiza el diagnóstico de intoxicación por litio.

Debido a la descompensación del trastorno

depresivo con ideas de culpa y ruina, inhibición e ideación autolítica se ingresa en la Unidad de Psiquiatría. Se prefiere esperar a la introducción del litio. A los dos días nuevo episodio de agitación, alternado con somnolencia y disminución progresiva del nivel de conciencia. Se solicita nueva litemia que muestra una concentración de 1,4mEq/L y un sodio de 149mEq/L. Se realiza nueva sueroterapia y los niveles van disminuyendo hasta negativizarse. Es valorado nuevamente por medicina interna debido al cuadro de polidipsia-poliuria con hipernatremia, el cual se corrigió satisfactoriamente y se diagnosticó como probable diabetes insípida. Tras ingreso de 20 días se da el alta por estabilización del cuadro afectivo con dosis altas de antidepresivo y antipsicótico. Se decide no reintroducir litio debido al deterioro de la función renal

## DISCUSIÓN

Como se ha reflejado en la exposición de los dos casos clínicos, el uso del litio presenta riesgos debido al estrecho margen terapéutico que tiene.

Los valores óptimos de litio en sangre se encuentran entre 0,6 a 1,2 mEq/L. Tiene una ventana terapéutica estrecha y se observa toxicidad con concentraciones plasmáticas de más de 1,5 mEq/l. Las concentraciones por encima de 3 mEq/l se asocian con síntomas graves que suelen requerir hemodiálisis. Aunque la toxicidad se relaciona con la concentración del fármaco en sangre, pueden observarse síntomas de toxicidad incluso en las concentraciones plasmáticas recomendadas. Por lo tanto, el manejo clínico debe basarse no sólo en la concentración plasmática, sino también en las manifestaciones clínicas.

Una mención especial merece el tratamiento con litio en pacientes con enfermedad renal crónica. La Agencia española de medicamentos y productos sanitarios incluye como advertencia que, en presencia de enfermedad renal grave, el litio se utilizará "bajo extrema vigilancia y precaución y solo en caso de que el balance-riesgo beneficio sea favorable y de que otras alternativas terapéuticas estén contraindicadas o sean ineficaces". Hay que realizar determinaciones diarias de los niveles séricos de litio, e instaurar las dosis a niveles más bajos de lo normalmente tolerado

por estos pacientes. En caso de insuficiencia renal leve o moderada es necesario usar el litio con precaución.

Se propone la medición del aclaramiento de creatinina en 24 horas, de la capacidad de concentración renal, y la realización de un análisis de orina antes de iniciar el tratamiento con litio. Posteriormente, recomienda reevaluar la función renal cada 2-3 meses durante los primeros 6 meses de la terapia y después cada 6-12 meses mientras dure el tratamiento o cuando esté clínicamente indicado. En el caso de que se aprecien cambios repentinos o progresivos en la función renal, incluso dentro del rango normal, durante el tratamiento con litio, el sumario plantea reevaluar la necesidad del tratamiento con este fármaco.

También presenta interacción con numerosos fármacos. Para el tratamiento antihipertensivo se recomendarían los betabloqueantes. En caso de que sea necesario administrar un diurético el de elección sería el amiloride. Habría que evitar los IECAs. El uso de AINES (excepto aspirina y sulindaco) requeriría una reducción del 20% de la dosis diaria.

El cuadro clínico abarca varios sistemas orgánicos (Tabla 1). El efecto adverso más frecuente en el SNC es un temblor de acción o fino postural, pero también son característica la disartria, ataxia, nistagmo, disminución del nivel de conciencia,

irritabilidad, mioclonías, fasciculaciones, crisis convulsivas, hipertonia e hiperreflexia...etc. También son frecuentes los síntomas gastrointestinales: (diarrea, náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal). En el ECG pueden producirse alteraciones inespecíficas de la repolarización, depresión de onda T o T negativa, que no justifican la interrupción del tratamiento. Se puede producir leucocitosis con desviación izquierda y síntomas oftalmológicos (visión borrosa, lagrimeo, fotofobia).

Un efecto del tratamiento con litio muy a tener en cuenta es la diabetes insípida nefrogénica, con un cuadro de poliuria y polidipsia secundaria. Esta es una de las complicaciones cuyo manejo incluye la suspensión permanente del litio.

Existen tres situaciones posibles de sobredosificación de litio: la sobredosis aguda, la sobredosis sobre tratamiento crónico (la más frecuente) y la intoxicación crónica.

Entre los factores desencadenantes y predisponentes de una intoxicación destacar cualquier alteración en el funcionamiento renal, las interacciones medicamentosas, la deshidratación (vómitos, fiebre, diarrea...), las dietas hiposódicas, la edad avanzada o el daño cerebral previo.

El tratamiento consiste en llevar a cabo lavado gástrico o aspiración y administrar polietilenglicol antes de las 3-4 primeras horas. El carbón activado no absorbe el litio por tratarse de una molécula con carga eléctrica. Si ha transcurrido más de estas horas, se realizará diuresis forzada si la intoxicación ha sido leve o hemodiálisis hasta alcanzar límites terapéuticos en las intoxicaciones graves (>2mmoles/litro). En muchas ocasiones es necesario el ingreso en UCI para monitorización estrecha. Es imprescindible la vigilancia de la litemia para corregirla en caso de nueva elevación. También se debe mantener una adecuada hidratación y corregir las alteraciones hidroelectrolíticas.

Para la reintroducción del fármaco hay que estudiar cada caso por separado. La reintroducción debe realizarse con precaución, teniendo en cuenta que puede ocurrir una liberación del litio desde tejidos corporales como el hueso o el cerebro, donde este se almacena. Según la evidencia disponible es conveniente esperar un tiempo mínimo de 10 días para reintroducirlo, en el caso

TOXICIDAD DE LITIO		
Toxicidad	Aguda	Crónica
Cardiovascular	Prolongación QT Alteración ST y T	Miocarditis
Renal	Insuficiencia renal	Insuficiencia renal Diabetes insípida nefrogénica Nefritis intersticial
Gastrointestinal	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos
Neurológico	Temblor, ataxia, tinnitus, debilidad muscular, hiperreflexia, confusión, somnolencia, coma, convulsiones, extrapiramidalismo.	Idem Psicosis, parkinsonismo, HT craneal
Endocrino		Hipotiroidismo
Hematológico	Leucocitosis	Anemia aplásica
Cutáneo		Dermatitis, Úlceras, edema.

Tabla 1. Sintomatología de la intoxicación por litio.

FUENTE: E. Herrera de Pablo, B. Climent, D. Análisis de las intoxicaciones por litio ingresadas en un servicio de medicina interna. An. Med. Interna (Madrid) 2008; 25: 3

de que el balance riesgo-beneficio para el paciente lo justifique, ya que se produce una liberación progresiva del fármaco desde los tejidos hasta la sangre. Se ha visto que, tras diez días de la última dosis, los niveles de litio en el cerebro son indetectables, pero hay una retención a largo plazo en el hueso, desde donde se elimina durante varios meses.

En el primer caso clínico, destaca la reintroducción del fármaco de manera precoz, generando probablemente una saturación de los depósitos de litio en los tejidos y, produciendo un cuadro clínico de intoxicación con niveles de litemia dentro del rango terapéutico.

En el segundo caso clínico, el empleo de litio se llevó a cabo, ante una resistencia terapéutica a numerosos tratamientos antidepresivos, en un paciente con trastorno depresivo recurrente, como estrategia de potenciación. En este caso la intoxicación produjo una diabetes insípida, por lo que se suspendió definitivamente este tratamiento. Además, se vio la necesidad de controlar la litemia durante un periodo de tiempo suficiente, por la liberación progresiva de litio desde determinados tejidos, aunque la concentración se hubiera normalizado.

El uso de este fármaco hace necesaria una completa exploración física y pruebas complementarias, así como la monitorización de los niveles plasmáticos para prevenir intoxicaciones accidentales. En caso de que se produzca una intoxicación es fundamental el tratamiento y seguimiento posterior pese a la normalización de la litemia.

Este manejo requiere el trabajo conjunto de diversos servicios médicos: Urgencias, UCI, nefrología, psiquiatría...etc. para facilitar un abordaje global de un paciente psiquiátrico que en esos momentos está en una situación orgánica grave.

## BIBLIOGRAFÍA

1. J. Perez Blanco, E. Alvarez, R. Noguera. Sales de litio y otros eutimizantes. En: Julio Vallejo Ruiloba, Carmen Leal Cercós. Tratado de Psiquiatría. 1ª Ed. Barcelona: Ars Médica; 2005. 1820-1841. 2. Núñez Pérez A, González García A, Teijeira Santiago JR.
2. Tratamiento de las psicosis: evolución histórica del concepto y de las intervenciones terapéuticas. En: Díaz del Valle JC, coordinador. Terapéutica en la enfermedad mental: un enfoque histórico. A Coruña: Fundación Juan Canalejo; 2006. p. 121-153.
3. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1996
4. Chen KP, Shen WW, Lu ML. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. Psychiat Clin Neurosci 2004; 58: 25-9.