Análisis de las intoxicaciones por litio ingresadas en un servicio de medicina interna

E. HERRERA DE PABLO, B. CLIMENT, D. GARCÍA ESCRIVÁ, J. PÉREZ SILVESTRE, P. HERRERA PABLO, A. HERRERA

Unidad de Toxicología Clínica y Desintoxicación Hospitalaria. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario. Valencia

ANALYSIS OF THE POISONINGS BY LITHIUM IN A DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

RESUMEN

Introducción: El litio, utilizado principalmente en el tratamiento de los trastornos bipolares, presenta un estrecho margen terapéutico, que junto a sus múltiples interacciones y farmacocinética obliga a una monitorización estrecha de concentraciones plasmáticas para evitar intoxicaciones.

Objetivo: Describir características clínicas y toxicológicas de los pacientes ingresados en la Unidad Toxicología Clínica (2003-2006).

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 16 intoxicaciones por litio, de 150 pacientes ingresados entre los años 2003-2006. Se han utilizado dos escalas: según la clínica y los valores séricos de litio.

Resultados: Dieciséis pacientes incluidos (58,3 mujeres y 43,8% hombres, $49,19 \pm 18,49$ años). Trastorno psiquiátrico más frecuente asociado bipolar (87,5%). Causa más frecuente de intoxicación, intento autolisis (56,3%). Según escala neurológica, 50% intoxicación moderada, 25% leve y grave o muy grave el 25% restante. En relación a los niveles de litemia, 31,35% muy grave, 25% graves, 43,7 % leve-moderada. Tratamiento más utilizado en un 50% conservador, hemodiálisis 37,5%, estancia media 4,8 días en intoxicaciones aguda, y 11,2 días en crónicas. Secuelas sólo en dos pacientes (ataxia), sin ninguna muerte.

Conclusiones: Las intoxicaciones por litio conllevan gravedad clínica, complicaciones y graves secuelas, incluso la muerte. Se recomienda vigilancia estrecha en pacientes polimedicados, edad avanzada o en tratamiento concomitante de antidepresivos y neurolepticos.

ABSTRACT

Introduction: Lithium salts have been mainly used in the treatment of bipolar disorder. Because of its narrow therapeutic range, and several well characterised adverse effects, serum lithium levels must be monitored regularly in patients given lithium treatment in order to prevent intoxication.

Objective: To describe the clinic and toxic characteristics in inpatients at our Clinic Toxicologic Unit.

Material and methods: Descriptive and retrospective study of lithium intoxications in 150 inpatients between 2003 and 2006. Patients were classified based on their neuropsychiatric symptom profile and serum lithium levels.

Results: Sixteen of 150 inpatients had lithium intoxication: 58.3% women and 43.8% men; $49.19\% \pm 18.49\%$ years old. Lithium was used as treatment of bipolar disorder in 87.5% of cases. The most frequent cause of intoxication was attempted suicide. Using neuropsychiatric parameters, intoxication was moderate in 50% of cases, and mild in 25% and severe or very severe in 25%. Using serum lithium levels, intoxication was very severe in 31.35%, severe in 25%, and slight-moderate in 43.7%. Conservative measures were used as the most frequent treatment (50%), and haemodialfiltration was needed in 37.5%. Mean stay was 4.8 days in acute intoxication, and 11.2 days in chronic. Sequelae were found in two patients (ataxia). Death was not present.

Conclusions: Lithium intoxications can involve severe complications, even death. Narrow control is encouraged in polymedicated and elderly patients, and in concomitant treatment with antidepressant and neuroleptics.

PALABRAS CLAVE: Litio. Intoxicación. Niveles tóxicos. Trastorno bipolar.

KEY WORDS: Lithium. Poisoning. Toxic levels. Bipolar disorder.

Herrera de Pablo E, Climent B, García Escrivá D, Pérez Silvestre J, Herrera de Pablo P, Herrera A. Análisis de las intoxicaciones por litio ingresadas en un servicio de medicina interna. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 209-212.

INTRODUCCIÓN

El litio, en forma de carbonato, es un fármaco utilizado principalmente en el tratamiento de los trastornos bipolares, cuyo mecanismo de acción no ha sido aclarado completamente (1). Presenta un estrecho margen terapéutico (0,6-1,2 mmol/l), que junto a sus numerosas interacciones farmacológicas, su farmacocinética y la presencia de procesos patológi-

cos intercurrentes, obliga a monitorizar las concentraciones plasmáticas (2). La excreción es casi exclusivamente renal, dependiente de la reabsorción de sodio de tal manera que aquellas circunstancias que aumentan su reabsorción tubular, también aumentan la de litio, con el consiguiente incremento de las concentraciones (3). Ciertas patologías pueden desencadenar una intoxicación por litio. La disminución de su excreción debida a insuficiencia renal, tanto secundaria al

propio litio como a la edad y a la depleción del volumen extracelular (4), como por pérdidas (diabetes insípida nefrogénica por litio, diarreas), por la acción de fármacos (5) tales como AINE (6), IECA (7) y diuréticos (8).

Se han descrito interacciones farmacológicas del litio con neurolépticos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y tricíclicos, carbamazepina y otros (9). Todas estas causas pueden desencadenar una intoxicación por litio de carácter crónico. El carácter agudo de la intoxicación vendrá dado por la sobredosis de litio en un paciente que no lo recibe previamente, aunque se puede dar la situación de la sobredosis en pacientes ya tratados con litio que realizan una ingesta (10). Las manifestaciones clínicas de la intoxicación, de la causa desencadenante y los efectos del tratamiento crónico con litio se pueden superponer y confundir, lo que hace necesario un alto índice de sospecha. En general, no hay una buena correlación entre los niveles de litemia y la severidad de la intoxicación, aunque suele ser mayor la gravedad en los pacientes con intoxicación crónica o en tratamiento previo con litio (3).

OBJETIVO

El presente estudio describe las características clínicas y toxicológicas de los pacientes ingresados en la Unidad de Toxicología Clínica del Servicio de Medicina Interna (2003-2006) intoxicados por litio.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo estudiado han ingresado en la Unidad 150 pacientes con intoxicaciones, 16 de ellos por litio. Hemos realizado un estudio descriptivo y retrospectivo de estos pacientes. Para medir la gravedad se han utilizado dos escalas: a) según la *clínica neurológica*: (*grave* –estupor, obnubilación, convulsiones y coma–, *moderada* –mioclonías, ataxia, desorientación temporo-espacial–, y *leve* –temblor, cefalea, debilidad muscular–); y b): según los *valores séricos de litio*: (*leve-moderada*: litemia entre 1,5-2,5 mmol/l; *grave*: litemia entre 2,5-3mmol/l y *muy grave*: litemia mayor de 3-4 mmol/l). Las características generales de la muestra se analizaron mediante estadística descriptiva, se han procesado con el paquete estadístico SPSS v. 12.

RESULTADOS

La edad media de los 16 pacientes estudiados fue de 49,19 (límites entre 25 y 82) años, de ellos 7 (43,8%) eran hombres y 9 (58,3%) mujeres. Encontramos trastornos psiquiátricos asociados en 15 casos (trastorno bipolar en 14 [87,5%] y esquizofrenia 1 caso [6,3%]). La dosis media de carbonato de litio en los pacientes en los que formaba parte de su medicación habitual fue de 1.200 mg/día. En un solo caso el litio no formaba parte de su medicación y se utilizó con finalidad autolítica.

Las causas más frecuentes de intoxicación fueron: intento de autolisis 9 casos (56,3%), la edad media de estos pacientes fue de 41,5 años; descompensación por patología concomitante 5 casos (31,4%); gastroenteritis aguda en 3 casos, hipoglucemia por antidiabéticos orales 1 caso y 2 consecutivos a ajuste terapéutico, la edad media de este grupo se estableció en 55

años. En relación con la demanda de asistencia médica, esta se produjo durante las primeras 24 horas en 6 casos y en 3 dentro de las 48 horas consecutivas a la ingesta.

En 5 pacientes la ingesta de litio se acompañó de la de otros psicofármacos (benzodiazepinas y venlafaxina), todos los pacientes estudiados estaban recibiendo previa a la intoxicación fármacos para diferentes patologías (benzodiazepinas, antidepresivos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y tricíclicos, neurolépticos, AINES, antiepilépticos y Ara II).

Respecto a la gravedad de la clínica neurológica en el 50% de los pacientes era moderada, en el 25% leve y en el 25% restante grave o muy grave (Tabla I). No se produjo ningún caso mortal.

TABLA I

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS		
	<i>Neurológicas</i>	<i>Neurológicas y digestivas</i>	<i>Asintomáticos</i>
Intox. agudas 9 (56,25%)	3 (18,75%)	3 (18,75%)	3 (18,75%)
Intox. crónicas 7 (43,75%)	5 (31,25%)	2 (12,5%)	0

En 8 casos (50%) de los pacientes se encontraron niveles de creatinina elevados en el momento del diagnóstico, con un nivel medio de 1,86 mg/dl (1,1-3,75 mg/dl), 6 casos correspondían a intoxicaciones crónicas y 2 a intoxicaciones agudas. En los 8 pacientes en los que la función renal fue normal, 7 correspondían a intoxicación aguda y 1 a intoxicación crónica.

El nivel medio de litio para el grupo fue de $2,77 \pm 0,91$ mmol/l, presentaron niveles superiores a 2 mmol/l todos los casos de intoxicación aguda, y en sólo 2 casos de intoxicación crónica. De los 9 casos en los que la litemia fue superior a 2,5 mmol/l, 3 pacientes tenían insuficiencia renal y en 6 la función renal fue normal.

En relación a los niveles de litemia encontrados, clasificamos a los pacientes en tres estadios de gravedad: estadio muy grave en cinco casos (31,35%), de las cuales cuatro eran intoxicaciones agudas y 1 intoxicación crónica; Estadio grave en cuatro casos (25%), 3 intoxicaciones agudas y 1 intoxicación crónica; estadio leve-moderado en siete casos (43,7%), 6 intoxicaciones crónicas y 1 intoxicación aguda.

No se detectaron alteraciones electrolíticas destacables ni tiroideas no conocidas previamente, tampoco diabetes insípida. Electrocardiográficamente no se hallaron cambios significativos en relación a exploraciones previas.

Las medidas terapéuticas empleadas se muestran en la figura 1. La hemodiálisis se realizó en seis casos (37,5%), en pacientes con litemias entre 2,9-4 mmol/l, dos de ellos con insuficiencia renal, cinco con sobredosis de litio y 1 caso con intoxicación crónica, el número de sesiones fue entre 1 y 3.

Todos los pacientes fueron valorados por el Servicio de Psiquiatría. Sólo dos pacientes presentaron complicaciones durante la hospitalización (neumonía por broncoaspiración). La estancia media de los casos con intoxicación aguda fue de 4,8 días, el de las crónicas 11,2 días. El 87,5% de los pacientes no tenían secuelas en el momento del alta, dos casos (12,5%) tenían ataxia.

Fig. 1. Tratamiento administrado.

DISCUSIÓN

Las intoxicaciones por litio constituyen una patología toxicológica de gran importancia por la gravedad de las manifestaciones clínicas, complicaciones, posibles secuelas y mortalidad (9,15). En la tabla II se resume la toxicidad del litio. La farmacocinética del litio es clave, puesto que cualquier factor que afecte a su excreción podrá desencadenar una intoxicación. En nuestra serie se aprecia el uso concomitante de fármacos en los que está establecida una interacción con el litio como antidepresivos inhibidores de la recaptación de

serotonina, neurolépticos, diuréticos y AINE. La contribución de estos fármacos a la toxicidad del litio en estos casos no podemos establecerla con seguridad, puesto que en 9 casos hubo una ingesta de comprimidos de litio con sobredosis en pacientes que ya tomaban litio y en los otros 7 casos, c presentaban patologías concomitantes que descompensaron la farmacocinética del litio. Solamente en los 2 casos en que se produjo la intoxicación tras ajustes al alza de la dosis de litio por empeoramiento de la clínica, estaban tomando concomitante-mente en un caso diuréticos tiazídicos y en otro AINES. Es necesario evitar el uso concomitante de los fármacos anteriores con litio y si es imprescindible su uso, como ocurre con los anti-depresivos y neurolépticos, realizar una vigilancia estrecha. La polimedicación y la edad avanzada, son factores a tener en cuenta en el paciente tratado con litio (3,5).

Existe una diferencia entre las manifestaciones clínicas de los pacientes que sufren una intoxicación aguda por litio de aquellos que lo recibían previamente y por la concurrencia de los factores mencionados se intoxican (11). En la intoxicación aguda por litio predominan síntomas gastrointestinales seguidos de las manifestaciones neurológicas con instauración progresiva, mientras que en las intoxicaciones crónicas los síntomas gastrointestinales son mínimos, apareciendo la clínica neurológica desde las primeras fases (12). Un apartado especial correspondería a aquellos pacientes en tratamiento crónico con litio que realizan una ingesta de litio con intención autolítica, produciendo una sobredosis con manifestaciones clínicas típicas tanto de intoxicaciones agudas como crónicas, con mayor gravedad y duración de la intoxicación. Constatamos un número importante de intoxicaciones por litio con sobredosis por autoingesta en pacientes que ya lo estaban tomando, con una edad media menor que en el grupo de intoxicaciones crónicas, con litemias más elevadas que en las intoxicaciones crónicas, menor frecuencia de insuficiencia renal y criterios clínicos de gravedad leve y moderada, con asistencia en urgencias el mismo día de la ingesta en un amplio porcentaje, e inicio temprano de medidas para prevenir la absorción del litio.

Aunque se han descrito frecuentes alteraciones electrocardiográficas consistentes en prolongación del intervalo QT y anomalías de la onda T y segmento ST (13), no se apreciaron alteraciones relevantes en nuestros pacientes.

Los síntomas gastrointestinales predominaron en las intoxicaciones agudas, aunque solamente en un caso se puede considerar como una intoxicación propiamente aguda, siendo en los 8 casos restantes sobredosis por autoingesta en pacientes que ya lo tomaban, con lo que las manifestaciones clínicas se mezclaban. Los 2 pacientes con síntomas gastrointestinales e intoxicación crónica sufrieron una gastroenteritis aguda con superposición de los síntomas.

La insuficiencia renal se diagnosticó predominantemente en las intoxicaciones crónicas, lo que está en relación con los factores desencadenantes mencionados que produjeron el deterioro previo de la función renal de carácter prerrenal.

El tratamiento habitual comprende la retirada del litio y de los fármacos que interaccionen, tratamiento de las patologías concomitantes y alteraciones hidroelectrolíticas (11). En las ingestas agudas, para la prevención de la absorción se puede realizar el lavado gástrico en las condiciones habituales. El carbón activado no es eficaz. A pesar de ello en nuestro centro fue utilizado en dos ocasiones.

Debido a las características de distribución, ionización y unión a proteínas del litio, es el candidato ideal para ser filtrado

por hemodiálisis, que debe ser prolongada y en varias sesiones para compensar el paso del litio desde otros compartimentos al suero, con incremento secundario de las litemias (14).

Las indicaciones de la hemodiálisis dependen tanto de la gravedad clínica como de los niveles de litemia. En nuestra serie constatamos que no ha habido criterios homogéneos en su indicación. Si los niveles de litio son mayores de 1 mEq/l tras la hemodiálisis, será necesaria una nueva sesión.

La diálisis peritoneal es menos efectiva y sólo se debería

plantear cuando no es posible realizar la hemodiálisis. La diuresis forzada no aporta beneficios sobre las técnicas anteriores y no debe ser utilizada, a pesar de que fue utilizada en varios pacientes de nuestra serie.

Los pacientes con intoxicaciones crónicas causadas por la presencia de las patologías concomitantes o interacción farmacológica desarrollan con más frecuencia manifestaciones tóxicas que requieren una hospitalización más prolongada (9,15), lo cual evidenciamos en nuestra serie.

Bibliografía

1. Manji HK, Hsiao JK, Risby ED, et al. The mechanism of action of lithium: Effects on serotonergic and noradrenergic systems in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 505-12.
2. Chen KP, Shen WW, Lu ML. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiat Clin Neurosci* 2004; 58: 25-9.
3. De Haro L, Roelandt J, Prost N. Poisonings due to ingestion of lithium medications: Experience of the Marseilles Poison Centre (abstract). *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 332.
4. Conte G, Vazzola A, Sacchetti E. Renal function in chronic lithium-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 503-4.
5. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: A population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 794-8.
6. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiat* 2003; 64: 1328-34.
7. Correa FJ, Eiser AR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and lithium toxicity. *Am J Med* 1992; 93: 108-9.
8. Spinewine A, Schoevaerdts D, Mwenge GB, et al. Drug-induced lithium report. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 360-1.
9. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (3): 666-74.
10. Nagappan G, Parkin WG, Holdsworth SR. Acute lithium intoxication. *Anaesth Inten Care* 2002; 30: 90-2.
11. Gadallah MF, Feinstein EI and Massary SG. Lithium intoxication: Clinical therapeutic considerations. *Mineral Electrolyte Metab* 1988; 14: 146-9.
12. Tuohy K, Shermin D. Acute lithium intoxication. *Dial Transplant* 2005.
13. Hsu CH, Liu PY, Chen JH, et al. Electrocardiographic abnormalities as predictors for over-range lithium levels. *Cardiology* 2005; 103: 101-6.
14. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *Clin Toxicol* 1993; 31: 429-47.
15. Kores B, Lader MH. Irreversible lithium neurotoxicity: An overview. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 283-99.