

## Intoxicación por Litio Como Causa de Inicio Prioritario de Hemodialisis: A Propósito de un Caso

### Lithium Poisoning as a Cause of Priority Onset of Hemodialysis: A Case

**Fecha de recepción:** September 22, 2020, **Fecha de aceptación:** October 17, 2020, **Fecha de publicación:** October 24, 2020

#### Resumen

La intoxicación por litio, una entidad clínica poco frecuente, representa una causa importante de mortalidad en pacientes con trastorno bipolar. Sus manifestaciones clínicas incluyen un espectro heterogéneo de síntomas dentro de los cuales destacan compromiso neurológico, gastrointestinal, cardiovascular, y renal, llegando a ser letales sus complicaciones si no se llega a establecer un diagnóstico y manejo oportuno. Dada la alta frecuencia de su utilización como tratamiento para patologías psiquiátricas y su estrecho rango terapéutico que favorece la aparición de toxicidad, el monitoreo frecuente de sus niveles circulantes constituye un pilar fundamental en la prevención de aparición de sus múltiples efectos adversos. Pacientes con intoxicaciones severas requieren hemodiálisis emergente pues a través de esta intervención se brinda una opción terapéutica temprana que ayuda con el buen pronóstico de estos pacientes al disminuir los niveles de litemia hasta rangos de seguridad. Se presenta el caso de una paciente femenina de 54 años, con antecedente de trastorno bipolar desde hace 7 años en manejo con carbonato de litio, quien presenta intoxicación severa, con compromiso neurológico, que requirió realización de hemodiálisis temprana como medida para eliminación de litio en sangre, con evolución satisfactoria y egreso hospitalario.

**Palabras clave:** Litio; Intoxicación; Hemodiálisis; Bipolar; Litemia

#### Abstract

Lithium intoxication, a rare clinical entity, represents a major cause of mortality in patients with bipolar spectrum disorder. Its clinical manifestations include a heterogeneous spectrum of symptoms within which neurological, gastrointestinal, cardiovascular, and renal involvement stand out, its complications becoming lethal if a timely diagnosis and management is not established. Given the high frequency of its use as a treatment for psychiatric pathologies and its narrow therapeutic range that favors the appearance of toxicity, frequent monitoring of its circulating levels constitutes a fundamental pillar in the prevention of the appearance of its multiple adverse effects. Patients with severe poisoning require emergent hemodialysis because through this intervention an early therapeutic option is provided that helps with the good prognosis of these patients by reducing the levels of litemia to safety ranges. We present the case of a 54-year-old female patient, with a history of bipolar disorder for 7 years under treatment with lithium carbonate, who presented severe intoxication, with neurological compromise, which required early hemodialysis as a measure to eliminate lithium in blood, with satisfactory evolution and hospital discharge.

**Keywords:** Lithium; Intoxication; Hemodialysis; Bipolar; Litemia

**Dagoberto Serpa<sup>1</sup>, Victor Leal<sup>2</sup>, Jorge Rico<sup>3</sup>, Rodrigo Daza<sup>4</sup>, Nehomar Pájaro<sup>5</sup>, Maria Raad<sup>6</sup>, Emilio Abuabara<sup>7</sup> and Ingrid Benitez<sup>8</sup>**

- 1 Especialista en Medicina Interna, Magister en Toxicología, Clínica General del Caribe, Cartagena, Colombia
- 2 Especialista en Medicina Interna, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia
- 3 Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología. Medellín, Colombia
- 4 Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología. Cartagena, Colombia
- 5 Residente de tercer año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 6 Residente de segundo año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 7 Especialista en Medicina Interna, Clínica Concepción, Sincelejo, Colombia
- 8 Médico, Clínica Estrios, Cartagena, Colombia

#### \*Correspondencia:

Victor Leal

✉ victhork@hotmail.com

## Introducción

El litio, un metal y catión monovalente, se ha utilizado a lo largo del tiempo como medicamento para el trastorno bipolar y otros trastornos psiquiátricos como la depresión y la manía debido a sus propiedades como estabilizador del ánimo [1]. Su mecanismo de acción aun es cuestión de controversia, sin embargo, se asume que su efecto terapéutico se debe a una alteración en el transporte de iones como el sodio y potasio a nivel neuronal, al igual, que una modificación en el metabolismo de catecolaminas en el sistema nervioso central [2].

A pesar de que sus efectos benéficos en el manejo de trastornos del espectro bipolar son bien conocidos, su administración y utilización debe ser cuidadosamente monitorizada de cerca debido a la alta tasa de efectos adversos y su alto potencial para generar intoxicaciones por el estrecho rango terapéutico que oscila entre 0,7 y 1,2 mEq/Lt [3]; cualquier circunstancia que genere cambios leves en la ingesta o excreción del litio puede generar un aumento en sus niveles séricos que conduce al desarrollo de su toxicidad.

Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen del tiempo de exposición y de los niveles séricos circulantes [4]; la principal causa de consulta a servicio de urgencias son los síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y diarreas que se presentan a concentraciones séricas de 1.5-2.5 mEq/Lt; sin embargo, conforme aumentan los niveles circulantes aparecen las manifestaciones neurológicas cuando se alcanzan valores mayores de 3.5 mEq/Lt, pudiendo desencadenarse delirio, agitación, convulsiones, coma y, en casos severos, muerte [5].

Al día de hoy, no existe un antídoto específico para la intoxicación por litio por lo que su manejo clínico se basa en medidas de soporte, la disminución de los niveles circulantes y la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos que pueden presentarse de manera secundaria. Por su pequeño tamaño molecular, la baja unión a proteínas plasmáticas, el bajo volumen de distribución y el pobre aclaramiento endógeno, la terapia de reemplazo renal se ha convertido en la terapia de elección para el manejo de intoxicación por litio sobre todo cuando existen síntomas severos y un amplio compromiso en el sistema nervioso central [6].

Se reporta un caso de una paciente femenina en edad media de la vida, con antecedente de trastorno bipolar en manejo con carbonato de litio quien presenta intoxicación severa por litio con compromiso neurológico, tratado con terapia de reemplazo renal tipo hemodiálisis intermitente, con respuesta satisfactoria a tratamiento médico y disminución en los niveles séricos de litio hasta rangos terapéuticos.

## Caso Clínico

Femenina de 57 años, raza mestiza, de ocupación ama de casa, con antecedente de hipertensión arterial crónica y trastorno depresivo bipolar desde hace aproximadamente 7 años en manejo ambulatorio con carbonato de litio 300 mg cada 8 horas (desde hace 12 meses), venlafaxina 75 mg cada día, quetiapina 25 mg cada día, losartan 50 mg cada 12 horas, quien ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de 10 días de evolución

consistente en hipoactividad, confusión, letargia, somnolencia, temblor generalizado, náuseas, emesis de contenido alimenticio, deposiciones diarreicas, asociado en las últimas 24 horas con cambios en volumen urinario dado por poliuria y lenguaje incoherente; refiere realizar de forma ambulatoria niveles de litemia que se encuentran en 3,72 mEq/Lt con un valor de referencia del laboratorio en 0.5 – 1.5 mEq/Lt, en la **Tabla 1** se resumen los paraclínicos al ingreso. Al examen físico inicial encontramos un paciente somnoliento, con temblor fino en todas las extremidades en reposo que limita la marcha, y quien no tolera bipedestación sin ayuda; se considera paciente cursa con intoxicación severa por litio, se decide hospitalizar en unidad de cuidados intensivos y se indica manejo médico de soporte. Posteriormente es valorada por servicio de toxicología quienes ante estado grave de intoxicación por litio, con niveles séricos muy cercanos a los 4 mEq/Lt y con compromiso del estado de conciencia, deciden realización de hemodiálisis temprana como medida para eliminación de litio en sangre con el fin de lograr niveles <1 mEq/Lt, se ordena litemia cada 6 horas y para el manejo de los síntomas extrapiramidales se indica biperideno; servicio de nefrología indica terapia de reemplazo renal de manera prioritaria, optimiza manejo de soporte con hidratación.

Durante la hospitalización, paciente presenta deterioro progresivo del estado de conciencia, por lo que se hace necesario asegurar vía aérea e inicio de ventilación mecánica invasiva a las 72 horas de su ingreso hospitalario, al cuarto día de estancia hospitalaria paciente presenta episodios convulsivos tónico-clónico generalizados, que ceden a manejo médico, con electroencefalograma que muestra actividad persistente dada por ondas trifásica y pobre definición de ritmo fundamentales como periodo de atenuación de voltaje compatible con patrón encefalopático, concomitante presenta cuadro de sepsis de foco pulmonar secundario a neumonía broncoaspirativa con requerimiento de doble soporte vasoactivo durante 24 horas, con noradrenalina y vasopresina, en contexto de shock séptico cumpliendo esquema antibiótico con piperacilina-tazobactam durante 7 días con adecuada respuesta clínica y modulación de variables de respuesta inflamatoria sistémica.

Al noveno día de estancia hospitalaria, paciente presenta mejoría de estado de conciencia, con niveles de litemia control en 0.9 mEq/Lt posterior a recibir 6 sesiones de hemodiálisis interdiaria, tolerando proceso de extubación al décimo día de estancia en unidad de cuidados intensivos. Se indica traslado a sala general al doceavo día de estancia hospitalaria y por niveles de litemia control menores a 1 mEq/Lt, adecuada diuresis y ausencia de trastorno hidroelectrolítico se indica retiro de catéter para hemodiálisis y suspensión de terapia de reemplazo renal. En la **Tabla 2** se resumen los paraclínicos al momento del egreso.

Paciente egresa del centro médico al décimo quinto día de estancia hospitalaria posterior a valoración por servicio de psiquiatría quien considera modificación de terapia antipsicótica por alto riesgo de recaídas e intoxicación e indican ácido valproico, venlafaxina y quetiapina con seguimiento de manera ambulatoria.

**Tabla 1.** Paraclínicos de ingreso.

Paraclínicos	
Hemoglobina/Hematocrito	8.3 mg/dL - 25%
Leucocitos	12200
Plaquetas	317000
Creatinina	0.78
BUN	13.4
Sodio	141
Potasio	3.8
Glucosa	145
Litemia	3.75 mEq/Lt

**Tabla 2.** Paraclínicos de egreso.

Paraclínicos	
Hemoglobina/Hematocrito	11.2 mg/dL - 33.6%
Leucocitos	9800
Plaquetas	259000
Creatinina	0.92
BUN	14.4
Sodio	143
Potasio	4.1
Glucosa	132
Litemia	0.9 mEq/Lt

## Discusion

El litio, un metal alcalino que se encuentra naturalmente en forma de sales, puede encontrarse en la dieta en cantidades tan pequeñas como 0.3 mEq/Lt; sin embargo, su utilidad principal al día de hoy es como medicamento de primera línea para el tratamiento del trastorno afectivo bipolar en forma de carbonato de litio, como es el caso de nuestra paciente [1].

Una vez administrado, el litio tiene una farmacocinética que se ajusta a un modelo bicompartimental, produciéndose una absorción entre 1-2 horas posterior a su ingesta, con un pico máximo a las 4 horas. Su distribución en el organismo es lenta, se une poco a proteínas plasmáticas y no es metabolizado por el citocromo P450 a nivel hepático. Es eliminado en un 95% de los casos por vía renal, y el 80% es reabsorbido por el túbulo contorneado proximal en competencia con la reabsorción del sodio [7].

El margen terapéutico, como fue mencionado anteriormente, oscila entre 0.7 y 1.2 mEq/Lt, valor a partir del cual aparecen síntomas que reflejan toxicidad. Existen múltiples condiciones clínicas que se constituyen como factores de riesgo para intoxicación por litio, en nuestro paciente se identificó como probable desencadenante el uso concomitante de antagonista de los receptores de angiotensina II, la deshidratación secundaria a los síntomas gastrointestinales y el uso crónico de carbonato de litio pues aumenta su vida media; otros factores de riesgo que pueden desencadenar un episodio de intoxicación son la presencia de enfermedad renal crónica, la edad avanzada, infecciones, y el uso concomitante de otros fármacos como diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, antipsicóticos y bloqueadores de los canales de calcio, sin embargo, estos no estaban presentes en nuestra paciente [8].

La intoxicación por litio se divide en tres patrones según su tiempo de evolución; aguda en pacientes que previamente han estado tomando litio, aguda en pacientes que no han ingerido litio previamente e intoxicación crónica; según el nivel de litemia se clasifica en tres grupos: niveles séricos de 1.5 a 2.5 mEq/Lt con predominio de manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, fatiga y diarrea; niveles séricos entre 2.5 a 3.5 mEq/Lt donde aparecen manifestaciones como confusión, letargo y taquicardia, y niveles séricos que exceden los 3.5 mEq/Lt donde predomina el compromiso neurológico como convulsiones y coma, en ocasiones también con manifestaciones renales como poliuria y polidipsia secundarios a la aparición de diabetes insípida nefrogénica (7); en el caso de nuestra paciente cursaba con una intoxicación crónica por litio, con niveles séricos que excedían los 3.5 mEq/Lt con las consecuentes manifestaciones a nivel del sistema nervioso central.

Al día de hoy, no existe antídoto específico para la intoxicación por litio, y la mayoría de los casos leves y moderados pueden ser manejados con terapia de soporte, con infusión de solución salina 0.9% que mejora la perfusión renal, aumenta la excreción del metal y disminuye la reabsorción de litio a nivel tubular pues provee una carga adicional de sodio; los diuréticos están contraindicados pues empeora la depleción de volumen y los trastornos hidroelectrolíticos. La descontaminación gastrointestinal, el uso de lavado gástrico y las resinas de poliestireno permanecen en controversia.

En intoxicaciones graves por litio, la hemodiálisis es el tratamiento de elección, pues es capaz de acortar la exposición del metal a los tejidos y disminuir la litemia a niveles de seguridad menores a 1 mEq/Lt; las indicaciones de la terapia de reemplazo renal aun permanecen en controversia, sin embargo, en 2015 la sociedad americana para el tratamiento extracorpóreo de intoxicaciones EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) estableció las recomendaciones para el inicio de terapia de reemplazo renal que incluyen: intoxicación severa por litio (estupor, hipertensión, convulsiones, hipotensión, coma, colapso cardiovascular), compromiso en la función renal (TFG < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y concentraciones de litio > 4 mEq/Lt, compromiso severo del estado de conciencia, arritmias que comprometan la vida [9]. En el presente caso, nuestra paciente tenía niveles superiores a 3.5 mEq/Lt con manifestaciones neurológicas lo que lo convierte en una intoxicación severa por lo que se procedió a realizar diálisis ante la posibilidad de que la absorción del fármaco continuara incrementando los niveles plasmáticos del fármaco.

En nuestro caso, la rápida instauración de medidas encaminadas a disminuir los niveles circulantes de litio contribuyó a que no se produjera un empeoramiento de la condición clínica del paciente y, cabe resaltar, que en este paciente no se produjo el "efecto rebote" que se suele presentar posterior al inicio de terapia de reemplazo renal por la salida del litio intracelular. El éxito del manejo médico oportuno fue evidenciado en la recuperación neurológica del paciente, sin embargo, no se realizó seguimiento posterior de manera ambulatoria para descartar la presencia de complicaciones neurológicas permanentes, fenómeno conocido como Síndrome Neurotóxico Irreversible secundario a Litio (SILENT).

## Conclusion

La intoxicación por litio, un evento adverso potencialmente grave que se presenta en el tratamiento del trastorno bipolar, constituye una entidad clínica de alta mortalidad durante el uso crónico de este fármaco. En la mayoría de los casos, la intoxicación por litio es prevenible pues la educación en el uso y el monitoreo frecuente de los niveles de litemia contribuyen a disminuir su frecuencia. El inicio temprano de medidas terapéuticas que disminuyan sus niveles circulantes impacta de manera positiva en el pronóstico a corto y largo plazo, por lo que se hace necesario identificar de manera adecuada los signos clínicos de intoxicación por este metal para iniciar un tratamiento oportuno que impacte en mortalidad.

## Referencias

1. Rico-fontalvo J, Daza-arnedo R, Leal-martínez V, Abuabara-franco E, Pájaro-galvis N, et al. (2020) Lithium poisoning update in diagnosis and treatment. *8*: 215-220.
2. Alda M (2015) Lithium in the treatment of bipolar disorder: Pharmacology and pharmacogenetics. *Molecular Psychiatry* 20: 661-670.
3. Rico Fontalvo JE (2018) Intoxicación por litio, una verdadera urgencia dialítica. *Rev Colomb Nefrol* 5: 190-194.
4. Waring WS, Laing WJ, Good AM, Bateman DN (2007) Pattern of lithium exposure predicts poisoning severity: Evaluation of referrals to a regional poisons unit. *QJM* 100: 271-276.
5. Ott M, Stegmayr B, Salander Renberg E, Werneke U (2016) Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function - A population-based retrospective cohort study. *J Psychopharmacol* 30: 1008-1019.
6. Vodovar D, Minh P. L, Labat L, Mégarbane B () Identifying lithium-poisoned patients who may benefit from haemodialysis remains highly challenging. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020: 1-2.
7. Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A (2014) Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *European Journal of Pharmacology* 740: 464-473.
8. Finley PR (2016) Drug interactions with Lithium: An update. *Clinical Pharmacokinetics* 55: 925-941.
9. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, et al. (2015) Extracorporeal treatment for lithium poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 875-887.