

INTOXICACIÓN POR LITIO

Raquel Sobrado Rojo. Urgencias Generales del CHN y Miguel Ángel Pinillos.

El litio fue descubierto por Afwerdson en Suecia en 1817. Inicialmente fue empleado para el tratamiento de diferentes patologías como la artritis gotosa. También se ha utilizado en la insuficiencia cardiaca como sustituto de la sal común, generando múltiples intoxicaciones. Su efecto antimaniaco se conoce desde 1949. En la actualidad, continúa siendo el estabilizador del estado de ánimo de referencia en el trastorno bipolar.

1-FARMACOCINÉTICA¹.

Se trata de un fármaco de administración oral, que se halla disponible en nuestro medio en forma de carbonato de litio. Su absorción digestiva se produce entre 1-2 horas postingesta con un pico sérico máximo a las 2-4 horas en los preparados de liberación rápida y a las 6-12 horas en los de liberación lenta. Su biodisponibilidad se aproxima al 100%. El transporte transmembrana del litio es bidireccional, a través de un sistema de transporte activo. Habitualmente se sustituye el ion Na⁺ por el ion Li⁺ en su unión a las diferentes proteínas de transporte.

La vida media plasmática en adultos que han realizado una ingesta aguda es de unas 24 horas, pudiendo prolongarse hasta las 36 horas en ancianos. En los casos de intoxicación en personas en tratamiento crónico con litio, la vida media puede llegar hasta las 60 horas.

El litio presenta excreción renal (95%). El 80% del litio filtrado es reabsorbido a nivel del túbulo contorneado proximal, Asa de Henle y túbulo colector, de manera similar al transporte del sodio.

Por este motivo, sus niveles se alteran si se modifica el filtrado glomerular o el metabolismo del sodio.

2-DOSIS TÓXICA

El litio tiene un margen terapéutico muy estrecho, entre 0.7 y 1.2 mEq/litro. Valores superiores a 1,6 mEq/l se consideran tóxicos. La dosis máxima recomendada es de 1.800 mg diarios.

3-FACTORES PREDISONENTES PARA LA INTOXICACION POR LITIO².

Es más probable la intoxicación por litio en cualquier circunstancia asociada a depleción de volumen y pérdida de sodio como fiebre, diarreas, vómitos, diabetes insípida, ayuno, dietas hiposódicas, etc.

También en insuficiencia renal y otras situaciones que cursan con disminución del filtrado glomerular como ancianidad o síndrome nefrótico. Esto es especialmente relevante ya que puede aparecer insuficiencia renal en tratamientos prolongados con litio. Por lo que sería consecuencia y factor predisponente a la intoxicación.

Otras causas pueden ser la hipernatremia, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus y el uso concomitante de fármacos que aumenten la litemia (ver tabla)

| Fármacos que alteran la litemia³ | |
|---|---------------|
| Farmacos | Efecto |
| Diuréticos | |
| -Tiazidas | Aumenta |
| -Diuréticos de asa | Leve aumento |
| Metilxantinas | Disminuye |
| IECA | Aumenta |
| ARA-II | Aumenta |
| Antiinflamatorios no esteroideos | |
| -Indometacina, Ibuprofeno, Ac. Mefenámico y Naproxeno | Aumenta |
| -Sulindac, Aspirina | Sin efecto |
| Inhibidores de la COX-2 | Aumenta |

4- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

En las intoxicaciones por litio, hay que diferenciar dos situaciones:

Intoxicación aguda:

Se debe a la ingesta de cantidades elevadas de litio de forma aguda. Si dicha ingesta la realiza una persona que no recibe tratamiento con litio, su irregular absorción y lenta distribución e incorporación tisular, hacen que la situación neurológica del paciente pueda empezar a deteriorarse a las 12 horas postingesta. Por este motivo, en un paciente asintomático, conviene mantener la observación al menos 12 horas.

Cuando la intoxicación aguda se produce en un paciente en tratamiento crónico con litio, las manifestaciones clínicas tienen un inicio más precoz y son potencialmente más graves.

Intoxicación crónica-sobredosificación:

Es la forma más frecuente y grave debido a que los niveles intracelulares del fármaco ya son elevados. Se debe a la acumulación de litio en tomadores crónicos. Cualquiera de los factores predisponentes mencionados anteriormente, pueden precipitar la intoxicación.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse con litemias relativamente bajas, siendo las más frecuentes las neurológicas y las alteraciones ECG.

La gravedad de las intoxicaciones se clasifica en cuatro estadios en función de la clínica neurológica, usando los criterios de Hansen y Amdisen. Muchos enfermos comparten manifestaciones de dos grados. En este caso, se le debe asignar el grado más elevado.

| Criterios de Hansen y Amdisen³ | | |
|--|--|----------------------------|
| Grado | Clínica | Litemia |
| 0 | Asintomático | |
| 1 | Nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, Leucocitosis, fiebre, temblor fino, ataxia, hipertonia, hipotensión, rigidez en rueda dentada, debilidad muscular | 1.5-2.5 mEq/L |
| 2 | Estupor, rigidez, hipertonia, hipotensión, confusión, alteraciones ECG: aumento intervalo QT, aplanamiento o inversión de ondas T, presencia onda U | 2.6-3.5 mEq/L |
| 3 | Coma, convulsiones, mioclonias, inestabilidad hemodinámica | >3.5 mEq/l >4 muy grave |

Son frecuentes las discordancias entre la gravedad clínica y la gravedad analítica.

En ocasiones los signos de intoxicación se confunden con los de la causa desencadenante o se atribuyen a un empeoramiento del trastorno bipolar u otra enfermedad intercurrente. Por ejemplo, la diarrea puede ser tanto un desencadenante como una manifestación de la intoxicación.

La recuperación es lenta, de modo que el paciente puede continuar varios días con clínica neurológica, aun cuando la litemia ya es estrictamente normal.

El hiperparatiroidismo se ha descrito en un 10% de los tomadores crónicos.

Como secuelas neurológicas y neuropsiquiátricas se han descrito el síndrome irreversible de neurotoxicidad por el litio.

4. DIAGNÓSTICO.

Se considera intoxicado a todo paciente con clínica neurológica y litemia mayor de 1.2 mEq/l o con litemia >1.6 mEq independientemente de la clínica. En general, valores > 3-4 mEq/l se asocian a clínica grave y riesgo vital.

El litio tiene una absorción irregular y una distribución e incorporación tisular lentas. Por este motivo, una litemia antes de las 6 horas puede salir falsamente baja porque aún se está absorbiendo. Entre las 6-12 horas puede ser falsamente elevada porque aún se está

distribuyendo.

Si un paciente está asintomático, es aconsejable esperar a las 12 horas de la ingesta para repetir una litemia. El litio tarda alrededor de 24 horas en alcanzar niveles estables en el tejido cerebral.

En intoxicaciones crónicas, la litemia es valorable desde el primer momento. En estos pacientes, puede aparecer clínica grave con niveles plasmáticos relativamente bajos.

Determinar la litemia a las 12 horas de la última toma y en caso de duda repetir a las 24 horas (puede subir por deficiente descontaminación digestiva).

Además de analítica de rutina, con gases venosos y ECG (realizar siempre a descartar alargamiento del QT y en ese caso monitorización).

5. TRATAMIENTO⁴:

1. Suspender el fármaco.
2. Valorar el nivel de consciencia (GSC),
3. Monitorización de TA, FC, FR, T^a y SO₂. Canalización de acceso venoso. Control de diuresis. Aporte de O₂ para mantener SO₂ > 95%. Fluidoterapia para estabilidad hemodinámica.
4. Pruebas complementarias: hemograma, bioquímica (con ionograma, GOT, GPT) y gasometría venosa. Rx tórax, especialmente si por disminución de nivel de consciencia, existe sospecha de broncoaspiración. Determinación de litemia. Tóxicos en orina.
5. Descontaminación digestiva⁵:
 - El lavado gástrico puede ser útil en ingestas masivas de preparados de liberación retard, donde podrían disminuir la absorción digestiva de litio, aunque se necesitan más estudios.
 - El Carbón Activado no absorbe el litio.
 - El lavado intestinal total puede disminuir los niveles de litemia al bajar la absorción, realizarlo en casos de ingestas de dosis altas y de liberación retardada.
6. La diuresis forzada neutra se recomienda incluso en intoxicaciones leves (1,5 - 2,5 mEq/l), siempre que el paciente tenga la función renal preservada.
7. Hemodiálisis^{6,7,8 y 9}: Se valorará su indicación en función de la clínica, la litemia y la función renal, priorizando la gravedad clínica. La hemodiálisis disminuye la mortalidad y las secuelas neurológicas. Deben ser sesiones largas y repetidas (6 horas) para evitar la reaparición de valores elevados tras la primera sesión de diálisis, por salida de litio del interior de las células.

Criterios clínico-analíticos conjuntos para indicar una hemodiálisis a un intoxicado por litio (S. Nogué). Con permiso del autor.

| Manifestaciones clínicas no relacionables con la enfermedad de base (psicosis...) ni con otros fármacos (neurolépticos...) | Litemia (obtenida al menos 12 h después de la última ingesta) |
|--|---|
| Disminución del nivel de consciencia, convulsiones o arritmias cardíacas de riesgo vital | ≥ 0,5 mEq/l o mmol/l |
| Independiente de la clínica, en una intoxicación aguda | ≥ 5 mEq/l o mmol/l |
| Independiente de la clínica, en una intoxicación crónica | ≥ 4 mEq/l o mmol/l |
| Manifestaciones clínicas + insuficiencia renal (filtrado glomerular < 45 ml/min y/o creatinina > 2 mg/dl) y/o imposibilidad de aplicar una «diuresis forzada neutra» (insuficiencia cardíaca, anasarca...) | ≥ 2,5 mEq/l o mmol/l |

Estimación de la duración de una hemodiálisis, en función de la litemia inicial, para acabar la diálisis en concentraciones consideradas como no tóxicas (S. Nogué). Con permiso del autor.

| Litemia | Horas de hemodiálisis |
|----------------------|-----------------------|
| < 2,5 mEq/l o mmol/l | 4 |
| 2,6-3,5 mEq/l | 5 |
| 3,6-4,5 mEq/l | 6 |
| 4,6-5,5 mEq/l | 7 |
| > 5,5 mEq/l | 8 |

A las 6 horas de finalizada la hemodiálisis es necesario repetir la litemia y si ha aumentado más de 1 mEq/l respecto a la que tenía antes o después de acabar la HD, parece ser que la carga corporal total está muy elevada (realizar lavado total intestinal si no se ha hecho o nueva dosis de polietilenglicol), se recomienda una nueva HD de 4 horas, repitiendo la litemia 6 horas después.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Osés I, Burillo G, Munné P, Nogué S, Pinillos MA. Intoxicaciones medicamentosas. Psicofármacos y antiarrítmicos. ANALES Sis San Navarra 2003; 26(supl.1):49-63
2. Lepkifker E, Sverdlik A, Lancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. J Clin Psychiatry 2004; 65:850-856. Eyer, Pfab R, Felgenhauer N et al. Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. J Clin Psychopharmacol 2006;26:325-330.
3. <https://es.slideshare.net/sergio123253/intoxicacin-por-litio-y-carbamazepina>. 2013
4. Palomar M, Socias A. En: Toxicología Clínica. Morán I, Baldira J, Marruecos L, Nogué S. 2011. (197-206).
5. Bretaudeau deguigne m., Hamel j. f., Boels d., and Harry p. Lithium poisoning: the value of early digestive tract decontamination. Clinical Toxicology (2013), 51, 243–248
6. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PL, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, ET AL. Extracorporeal treatment for Lithium Poisoning. Systematic Review and Recommendations from the Extrip Work group. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10: 875-87.
7. Vodovar D, El Balkhi S, Curis E, Deye N, Megarbane B. Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. Clinical Toxicology 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2016.1185110>.
8. Brian S. Decker, David S. Goldfarb, Paul I. Dargan, Marjorie Friesen, Sophie Gosselin, Robert S. Hoffman, Valéry Lavergne, Thomas D. Nolin, and Marc Ghannoum on behalf of the EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10 (5): 875-887.
9. Tóxicos específicos: Litio. En: Toxicología Clínica. S. Nogué. 487-89. Ed. Elsevier. 2019.