

## Reporte de caso

# Intoxicación por litio

*Lithium poisoning***Jaime Andrés Giraldo<sup>1</sup>, Marie Claire Berrouet<sup>2</sup>  [CvLAC](#), Juan Fernando Cárdenas<sup>3</sup>**

1. Urgentólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

2. Toxicóloga, Hospital General de Medellín, Clínica SOMA. Medellín, Colombia.

3. Urgentólogo, Hospital General de Medellín. Medellín Colombia.

Este trabajo cumple con las siguientes características editoriales

**Fecha correspondencia:**

Recibido: diciembre 10 de 2015.

Revisado: febrero 22 de 2016.

Aceptado: febrero 24 de 2016.

**Forma de citar:**

Giraldo JA, Berrouet MC, Cárdenas JF. Intoxicación por litio. Rev CES Med 2016; 30(1): 129-134.

## Open Acces

© Derecho de autor

[Licencia creative commons](#)[Ética de publicaciones](#)[Revisión por pares](#)[Gestión por Open Journal System](#)

ISSN 0129-8705

ISSN-e 2215-9177

[Comparte](#)

CES MEDICINA

**Resumen**

La intoxicación aguda por litio es una entidad poco común en nuestro medio, aunque potencialmente fatal. Alrededor del 75 a 90 % de los pacientes tratados crónicamente con carbonato de litio pueden tener niveles tóxicos durante su tratamiento. Este medicamento es ampliamente usado en Colombia para el tratamiento del trastorno afectivo bipolar. Se caracteriza por tener rangos terapéuticos estrechos lo que favorece que se presente con frecuencia toxicidad. Muchos sistemas pueden estar comprometidos, entre ellos el neurológico, el gastrointestinal y el cardiovascular. Presentamos el caso de un paciente que ingresa al Hospital con intoxicación por litio.

**Palabras clave:** Litio, Síndrome de neurotoxicidad, Toxicidad crónica.**Abstract**

Acute lithium intoxication is a rare entity in our environment but serious and potentially fatal. According to world literature about 75-90 % of patients with chronic lithium carbonate therapy can have toxic levels during treatment. This drug is widely use in Colombia as a stabilizer of affection, is effective for the treatment of bipolar disorder among other treatments. It has very narrow therapeutic ranges which favors present acute and chronic toxicity. Most systems are compromised: neurological, gastrointestinal and cardiovascular. It is important for all doctors who work in the emergency room, whether General Practitioner or Emergency Medicine thinking in this situation. In a patient with risk factors and therapy with this drug is essential to guide appropriate therapy, discard differential diagnosis and thus avoid consequences that may become long-term irreversible. We report a case of toxicity with Lithium in a patient arriving at a hospital of high complexity.

**Keywords:** Lithium, Neurotoxicity syndrome, Chronic toxicity.**Introducción**

El litio continúa siendo uno de los medicamentos frecuentemente utilizados en el manejo del trastorno afectivo bipolar. En nuestro medio no tenemos registros de la frecuencia de su toxicidad, por lo que es importante resaltar los riesgos asociados a la misma.

## Reporte del caso

Se trataba de un paciente de 40 años quien ingresó a un hospital de alta complejidad de Medellín remitido de un municipio de Antioquia, con antecedentes de trastorno afectivo bipolar y sin mayor detalle en cuanto al manejo ambulatorio.

Consultó por un cuadro de ocho días de evolución de síntomas generales, fiebre subjetiva, disnea y tres días de diarrea líquida sin sangre y sin moco. Inicialmente lo hospitalizan en institución de baja complejidad con sospecha de enfermedad diarreica aguda. Allí presentó deterioro hemodinámico, elevación de azoados y alteración del estado de conciencia y rigidez de nuca, por lo que se sospechó meningitis bacteriana aguda, iniciándose antibióticos empíricos y remisión a un nivel de alta complejidad.

A su llegada a dicha institución los signos vitales eran presión arterial 105/62 mm Hg, frecuencia cardiaca de 85 latidos minuto, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno 98 %, estuporoso, con rigidez de nuca y parálisis del VI par derecho.

Se le realizó TAC de cráneo simple, el cual fue reportado como normal; el ionograma reveló hipernatremia leve (149 mmol/l), hipercloremia (123 mmol/l) y hemograma sin hallazgos patológicos. Prueba de Elisa para VIH no reactiva, VDRL no reactiva, glicemia de 101 mg/dl, citoquímico de LCR normal, gram sin bacterias, presión de apertura de 10 cm de H<sub>2</sub>O.

Doce horas después, y aún en el servicio de urgencias, la familia refirió antecedentes de trastorno afectivo bipolar desde hacía más de cinco años, en manejo con clozapina, ácido valproico y carbonato de litio, en dosis desconocidas. Ante estos datos, más los hallazgos de hipernatremia y la deshidratación se sospechó intoxicación por litio, por lo que se solicitó medición de niveles sanguíneos del mismo y se reinició ácido valproico. Unas horas más tarde el paciente presentó un episodio de convulsión tónico-clónico, que se trató con benzodiazepinas.

Dos días después del ingreso se reportaron los valores de litemia: 3,6 mmol/l (valores de referencia de 0,8 a 1,2). El caso es discutido en unidad de cuidados intensivos y con nefrología para iniciar terapia dialítica. Se decide intubar por la no protección de la vía aérea y sospecha de bronco aspiración.

Al tercer día del ingreso fue llevado a la unidad de cuidados intensivos y se inició terapia dialítica, con adecuada respuesta y obteniendo un control de litemia de 0,5 mmol/l. Durante su estancia en unidad de cuidados intensivos los niveles de ácido valproico fueron subterapéuticos, a pesar de continuar recibiendo dosis altas del medicamento.

El paciente permaneció en unidad de cuidados intensivos durante 11 días por complicaciones asociadas a broncoaspiración, logrando extubar con adecuada tolerancia y fue dado de alta 25 días luego del ingreso, sin compromiso neurológico o secuelas cognitivas.

## Discusión

El litio es un metal alcalino que se encuentra en forma de sales (1,2). Se puede ingerir en la dieta diaria detectándose cantidades tan pequeñas como 0,2 mEq/l (3).

El litio continúa siendo uno de los medicamentos frecuentemente utilizados en el manejo del trastorno afectivo bipolar. En nuestro medio no tenemos registros de la frecuencia de su toxicidad, por lo que es importante resaltar los riesgos asociados a la misma.

Comenzó a utilizarse para el tratamiento de síntomas asociados a la depresión en 1974 como tratamiento agudo y terapia de mantenimiento en los pacientes con trastorno afectivo bipolar (2,4,5). Aunque existen reportes de manifestaciones de toxicidad hasta en el 75 a 90 % de los pacientes manejados con litio (6), es uno de los medicamentos de elección para los episodios maníacos (10,11).

En Colombia viene en presentación oral de liberación inmediata bajo el nombre de carbonato de litio; cada tableta de 300 mg contienen 8,12 mEq del ión. Una vez administrado alcanza picos máximos de concentración alrededor de dos horas (7).

Tiene una mínima unión a proteínas, no interactúa con el sistema citocromo P450, tiene excreción renal en un 95 % y se filtra libremente por el glomérulo, El 80 % se reabsorbe y el 20 % se excreta inalterado.

Por su similitud química con el sodio las alteraciones en este último repercuten directamente en sus concentraciones plasmáticas. Así, por ejemplo, la hiponatremia produce una reabsorción del litio en el túbulo distal aumentando su concentración, éste a su vez inhibe la aldosterona, disminuyendo aún más la reabsorción del sodio y aumentando la litemia, propiciándose un círculo vicioso (8).

Algunas interacciones medicamentosas sumadas a factores como la deshidratación, contribuyen al aumento de su toxicidad: AINE's, diuréticos, IECA's, anticonvulsivantes o betabloqueadores (6,10,11).

En el paciente descrito había consumo crónico de ácido valproico, que en su metabolismo puede causar aumento del amonio plasmático incluso con valproemias en límites terapéuticos (12).

Dentro de las teorías que explican su acción en los sistemas de señalización están la alteración del inositol y la inhibición de la glicógeno sintasa quinasa 3 (13,14). El litio se comporta como un inhibidor no competitivo de la enzima inositol monofosfatasa, disminuyendo los niveles del inositol y alterando la señalización por segundos y terceros mensajeros.(15).

Gracias al efecto sobre segundos mensajeros, la administración crónica de litio estabiliza la recaptación de neurotransmisores excitatorios y GABA, lo que explica uno de sus efectos en la manía. Adicionalmente, antagoniza autoreceptores de serotonina 5HT1A y 5HT1B, incrementando los niveles de serotonina en la hendidura sináptica, lo que explica su papel en la depresión, regulación del sueño, inhibición de la actividad sensitiva y locomotora.

En el tratamiento con litio los efectos adversos ocurren en 35 a 93 % de los pacientes y son dependiente de la dosis y duración de la terapia. En relación a los efectos tempranos los sistemas mayormente afectados son el gastrointestinal y sistema nervioso central como se evidenció en los síntomas presentados por la paciente.

Los efectos tardíos pueden afectar diversos sistemas. A nivel renal se presentan alteraciones entre el 20 a 70 % de los pacientes. Aún con niveles terapéuticos hay una disminución en la expresión de la acuaporina-2 en el túbulo colector, lo que disminuye la reabsorción de agua llevando a deshidratación, la depleción de volumen asociada incrementa la reabsorción proximal y por ende los niveles séricos del litio, aumentando su toxicidad (4).

En el tratamiento con litio los efectos adversos ocurren en 35 a 93 % de los pacientes y son dependiente de la dosis y duración de la terapia.

En 1978 se propuso una clasificación de toxicidad basada en los niveles séricos: *intoxicación moderada* 1,5 a 2,5 meq/l, *intoxicación severa* 2,5 a 3,5 meq/l y *amenazante con la vida* >3,5 meq/l(20). Sin embargo, se han reportado casos de toxicidad con valores séricos normales (21,22).

De acuerdo al tiempo hay tres tipos de intoxicación: *aguda*, *crónica agudizada* y *crónica*. La primera ocurre en un paciente que habitualmente no toma litio; normalmente son menos sintomáticos y el seguimiento se hace con niveles de litio y monitoreo de la función renal.

La intoxicación crónica agudizada ocurre en pacientes en tratamiento crónico y que toman una sobredosis. Esta forma de toxicidad es más severa que la forma aguda, pues la eliminación del ion es más prolongada. La intoxicación crónica ocurre en pacientes con tratamiento crónico cuya dosis se incrementó o en pacientes que tienen una alteración aguda de la función renal (15).

La manifestación más común de la intoxicación, independiente del grado de toxicidad, es la alteración del estado mental, seguido de síntomas gastrointestinales.

Los síntomas asociados con toxicidad leve incluyen letargia, somnolencia, mareo, temblor distal fino, debilidad muscular, náuseas, vómito y diarrea. La moderada se caracteriza por confusión, disartria, nistagmus, ataxia, mioclonias y cambios electrocardiográficos; mientras que la toxicidad grave presenta compromiso severo del estado de conciencia, hiperreflexia, convulsiones, síncope, insuficiencia renal, coma y muerte (23,24).

La manifestación más común de la intoxicación, independiente del grado de toxicidad, es la alteración del estado mental, seguido de síntomas gastrointestinales; retrospectivamente este paciente se puede clasificar como una toxicidad grave (4).

La diabetes insípida es el efecto adverso más frecuente de la terapia asociada a litio, con una prevalencia estimada entre el 20 al 70 %. Los pacientes se presentan con poliuria, polidipsia y alteración en la concentración de la orina (25,26).

En cuanto a las ayudas diagnósticas se debe ordenar un ionograma completo que incluya medición de los niveles de Mg, así como creatinina y niveles plasmáticos de litio (3). Cuando hay diagnósticos diferenciales como en el caso del paciente con toma de medicamentos asociados como el ácido valpróico, se hace necesario pedir niveles de este último, al igual que niveles de amonio en sangre.

El tratamiento debe iniciarse con las medidas generales para un paciente intoxicado, Las medidas de descontaminación como lavado gástrico solo se realizan en caso de cumplir con las indicaciones. No es útil el carbón activado y mantener el estado de volemia es indispensable (3,15,23).

La hemodiálisis es la principal modalidad para remover el ion, que logra reducir los niveles plasmáticos de 1 mEq/l de litio por cada cuatro horas de tratamiento. En ocasiones se requiere de sesiones repetidas hasta lograr niveles aceptables. El grupo EXTRIP, en las recomendaciones de manejo de la intoxicación por litio concluye que esta medida es sutil con niveles mayores a 5,0 mEq/l o niveles mayores a 4 mEq/l en intoxicación crónica con evidencia de neurotoxicidad y complicaciones cardíacas y se debe continuar hasta la mejoría clínica o la disminución de los niveles plasmáticos mayores a 1 mEq/l en las primeras 36 horas de terapia.

La secuela más importante es el síndrome de neurotoxicidad irreversible por litio. Sus síntomas se explican por disfunción cerebelar permanente, síndrome extrapiramidal persistente, disfunción del tallo y demencia. También puede presentarse de manera atípica como una mielinolisis pontica central y neuritis óptica retrobulbar. ([7,28,29](#)).

### Aspectos éticos

Se solicitó consentimiento de manera verbal al paciente y a su acompañante, en el momento de la atención y la revisión de la historia clínica. Se le explicó que se le asegurará la confidencialidad de los datos y que no se publicarán fotos. Se solicitó autorización al hospital para la revisión de la historia clínica.

### Bibliografía

1. El-Mallakh RS, Jefferson JW. Prethymoleptic use of lithium. *Am J Psychiatry*. 1999;156(1):129. [link](#)
2. Strobusch AD, Jefferson JW. The checkered history of lithium in medicine. *Pharm Hist*. 1980;22(2):72-6. [link](#)
3. Peña LM, Arroyave C, Aristizabal JJ, Gomez U. Toxicología Clínica. Capítulo 32. Corporación para Investigaciones Biológicas;2010.
4. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1999;10(3):666-74. [link](#)
5. Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, Manji HK. Neurobiology of lithium: an update. *J Clin Psychiatry*.1998;59 Suppl 6:37-47. [link](#)
6. Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1988 Dec;3(1):18-32. [link](#)
7. Domínguez Ortega L, Medina Ortiz O, Cabrera García-Armenter S. Lithium intoxication. *An Med Interna Madr Spain* 1984.2006;23(9):441-5.
8. Waring WS. Management of lithium toxicity. *Toxicol Rev*. 2006;25(4):221-30. [link](#)
9. Cooper T. Pharmacokinetics of lithium. *Psychopharmacology The third generation of progress*. Meltzar HY. New York: Raven Press; 1987.p. 1365-75.
10. Grandjean EM, Aubry J-M. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs*. 2009;23(4):331-49. [link](#)
11. Frölich JC, Leftwich R, Ragheb M, Oates JA, Reimann I, Buchanan D. Indomethacin increases plasma lithium. *Br Med J*. 1979;28;1(6171):1115-6. [link](#)
12. Amanat S, Shahbaz N, Hassan Y. Valproic acid induced hyperammonaemic encephalopathy. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2013;63(1):72-5. [link](#)
13. Gow M, Mirembe D, Longwe Z, Pickard BS. A gene trap mutagenesis screen for genes underlying cellular response to the mood stabilizer lithium. *J Cell Mol Med*. 2013;17(5):657-63. [link](#)

14. Padiath QS, Paranjpe D, Jain S, Sharma VK. Glycogen synthase kinase 3beta as a likely target for the action of lithium on circadian clocks. *Chronobiol Int*. 2004;21(1):43-55. [link](#)
15. Schonwald S, Ellenhorn MJ. *Medical Toxicology: A Synopsis and study guide*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 893 p. [link](#)
16. Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. *Am J Med*. 2006;119(6):478-81. [link](#)
17. Oakley PW, Dawson AH, Whyte IM. Lithium: thyroid effects and altered renal handling. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(3):333-7. [link](#)
18. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(8):1439-48. [link](#)
19. Yeung CK, Chan HHL. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(1):3-8. [link](#)
20. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature. *Q J Med*. 1978; 47(186):123-44. [link](#)
21. Speirs J, Hirsch SR. Severe lithium toxicity with "normal" serum concentrations. *Br Med J*. 1978; 1(6116):815-6. [link](#)
22. Kondziela JR. Extreme lithium intoxication without severe symptoms. *Hosp Community Psychiatry*. 1984;35(7):727-8. [link](#)
23. EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 May 7;10(5):875-87. [link](#)
24. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29(3):172-91. [link](#)
25. Botton R, Gaviria M, Battlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1987;10(5):329-45. [link](#)
26. Marples D, Frøkiaer J, Dørup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest*. 1996; 15;97(8):1960-8. [link](#)
27. DePaulo JR, Correa EI, Sapir DG. Renal toxicity of lithium and its implications. *Johns Hopkins Med J*. 1981;149(1):15-21. [link](#)
28. Adityanjee null, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol*. 2005; 28(1):38-49. [link](#)
29. Porto FHG, Leite MAA, Fontenelle LF, Marrocos RP, Szczerback NF, de Freitas MRG. The Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): one-year follow-up of a single case. *J Neurol Sci*. 2009; 277(1-2):172-3. [link](#)