

NOTA CLÍNICA

Epidemiología, características clínicas y tratamiento de la intoxicación aguda por litio

Víctor Burguera Vion¹, José Manuel Montes², José Manuel del Rey³, Maite Rivera-Gorrín¹, José María Rodao², Maite Tenorio¹, Jerónimo Saiz-Ruiz², Fernando Liaño¹

El litio sigue siendo el tratamiento de elección en el trastorno bipolar. La intoxicación aguda por litio (IAL) es un cuadro potencialmente grave. Se presenta un estudio observacional, retrospectivo de las IAL observadas durante un periodo de 52 meses. Se definió como IAL cuando se registró una concentración de litio en sangre $\geq 1,5$ mEq/L. Se analizaron sus características clínicas, epidemiológicas y su tratamiento de 70 episodios de IAL (densidad de incidencia: 1,76 IAL por cada 100 pacientes tratados-año). La causa más frecuente de IAL fue un proceso patológico intercurrente (46%). La mayoría fueron de carácter leve (74,2 %), con sintomatología neurológica en el 40,3%. En 8 IAL hubo alteraciones electrocardiográficas, 23 IAL (37,1%) se asociaron con fracaso renal agudo, la mayoría de carácter leve y 11 precisaron hemodiálisis. Se concluye que la IAL es una complicación infrecuente, pero es necesario disminuir su riesgo advirtiendo al paciente ante la existencia de procesos intercurrentes, errores en la posología o polimedicación.

Palabras clave: Litio. Intoxicación. Fracaso renal. Trastorno bipolar.

Acute lithium poisoning: epidemiology, clinical characteristics, and treatment

Lithium continues to be the treatment of choice for bipolar disorder. Acute lithium poisoning is a potentially serious event. We present a retrospective observational significant study of episodes of acute lithium poisoning during a 52-month period. Poisoning was defined by a blood lithium concentration of 1.5 mEq/L or higher. We analyzed treatment and epidemiologic and clinical characteristics of 70 episodes were identified (incidence density among treated patients, 1.76 per 100 patient-years). The most frequent cause of lithium poisoning was a concurrent medical condition (46%). Most poisonings were mild (74.2%), but neurologic involvement was identified in 40.3%. Electrocardiographic abnormalities were found in 8 cases. Acute renal failure, found in 23 patients (37.1%), was mild in most cases, although 11 patients required hemodialysis. We concluded that acute lithium poisoning is an uncommon complication, but risk needs to be lowered. Patients should be warned to avoid dosage errors and to take special care during concurrent illnesses and while taking other medications.

Keywords: Lithium. Acute poisoning. Renal failure. Bipolar disorder.

Introducción

El litio continúa siendo el estabilizador del estado de ánimo de referencia en el trastorno bipolar (TB)¹, una enfermedad que puede alcanzar una prevalencia del 4,4%². Sin embargo, el rango terapéutico del litio es estrecho, presentando efectos adversos graves si se produce la elevación de sus concentraciones sanguíneas, por lo que requiere monitorización periódica. La intoxicación aguda por litio (IAL) es una patología potencialmente grave, que puede condicionar síntomas neurológicos, cardiológicos y fracaso renal agudo (FRA)³. Ante esta situación, los clínicos del servicio de urgencias, nefrología y psiquiatría necesitan conocer tanto el riesgo de IAL, como su detección y manejo. El objetivo de este estudio es analizar las características de los casos de IAL y las actuaciones realizadas para su tratamiento.

Casos clínicos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo de las IAL observadas entre el 1 de enero de 2011 y el 30

Filiación de los autores:

¹Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, UAH, REDinREN Madrid, España.

²Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, UAH, CIBERSAM, IRYCIS, Madrid, España.

³Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Víctor Burguera
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Km. 9,100
28034 Madrid, España

Correo electrónico:

victor.burguera@salud.madrid.org

Información del artículo:

Recibido: 13-5-2016

Aceptado: 22-7-2016

Online: 21-1-2017

Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez, MD, PhD.

de abril de 2015 (54 meses) en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURC), que cubre un área de salud mental de 600.000 habitantes. Se definió como caso de IAL a toda concentración de litio en sangre $\geq 1,5$ mEq/L⁴. Los casos de IAL se identificaron mediante la revisión de las determinaciones de litio en la base de datos del Servicio de Bioquímica del HURC. La IAL se estratificó como leve (1,5-2,39 mEq/L), moderada (2,4-3,49 mEq/L) o grave ($\geq 3,5$ mEq/L)⁵. Una vez identificados, se estudiaron individualmente recurriendo a la historia clínica de cada paciente. Se consideró FRA al incremento agudo de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl (criterios Acute Kidney Network; AKIN)⁶ y la gravedad como AKIN-1 (creatinina sérica inferior al doble del basal), AKIN-2 (superior al doble de la basal) y AKIN-3 (superior al triple de la basal). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HURC.

Para el análisis estadístico se utilizó el SPSSv20 y se compararon las variables cuantitativas en los dos grupos mediante la t de Student y U de Mann Whitney, según la distribución de las variables. Para las variables cualita-

tivas dicotómicas se utilizó el test exacto de Fisher o la ji cuadrado de Pearson en función de si la frecuencia esperada era inferior o no a 5, respectivamente.

De un total de 6.069 litemias correspondientes a 917 pacientes tratados crónicamente con sales de litio [531 mujeres (57,9%) y 386 hombres (42,1%), $p < 0,05$], se identificaron 70 episodios de IAL en 62 pacientes, ya que algunos presentaron más de un episodio durante el periodo considerado. La densidad de incidencia fue de 1,76 episodios de intoxicación por cada 100 pacientes tratados-año. En 8 casos, la intoxicación fue atendida y tratada en otra área sanitaria, por lo que fueron descartados del análisis al carecer de información clínica. Finalmente, se analizaron los datos correspondientes a 62 episodios de IAL de 54 pacientes (Tabla 1).

Se identificaron cuatro grupos principales de causas de IAL: sin causa aparente (19,3%), proceso intercurrente (46,7%), inicio o modificaciones en la dosis de litio (22,5%) y fases maníacas (11,3%). En el grupo de episodios sin causa aparente, la detección de IAL fue accidental al realizar una determinación rutinaria, y no se pudieron detectar precipitantes ni modificaciones previas de dosis. Todas fueron IAL leves, sin presentar clínica, ni precisar tratamiento. Casi la mitad de los episodios de IAL se asociaron con un proceso patológico intercurrente y fueron de carácter leve 19 casos, moderado en 9 y grave en 1. La depleción de volumen intravascular se constató en 13 episodios (cuadros gastrointestinales, tratamiento diurético o mixtas). Otras causas fueron 7 cuadros confusionales, 6 procesos infecciosos o 3 exacerbaciones de otras patologías médico-quirúrgicas, posiblemente también asociados a una menor ingesta hidrosalina. El inicio o la modificación de la dosis de litio se apreció en 14 episodios de IAL. En 8 tuvieron carácter leve, moderado en 4 y grave en 2. Seis episodios se debieron a una sobredosis voluntaria por intento de suicidio. Finalmente, una exacerbación maníaca de la enfermedad subyació en 7 IAL, algunas relacionadas a un incremento de la dosis por el psiquiatra por este motivo. Todas estas fueron de carácter leve.

En la Figura 1 se muestran los distintos motivos de intoxicación en función de edad y sexo. En nuestra cohorte la proporción de mujeres tratadas con litio supera a la de varones. La tasa de IAL fue también significativamente mayor en el sexo femenino (44 episodios, 8,3%)

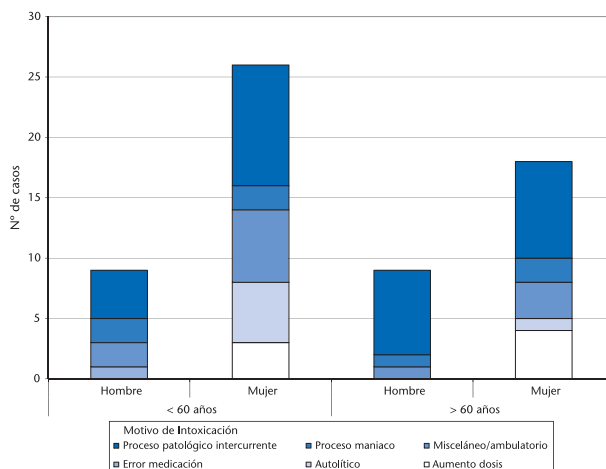


Figura 1. Motivos de intoxicación según edad y sexo.

que en el masculino (18 episodios, 4,7%) (Tabla 1). La edad, aunque mayor en hombres, no mostró diferencias significativas respecto a las mujeres. En varones mayores de 60 años, el motivo fundamental de intoxicación fue un proceso patológico intercurrente en el 77,8%. Por el contrario, las mujeres presentaban mayor riesgo de IAL tras un aumento en la dosis prescrita o tras un intento de suicidio.

En relación a la gravedad, la intoxicación leve (74,2%) fue la más frecuente, seguida por la moderada (21,0%) y la grave (4,8%). La afectación neurológica fue la alteración clínica más frecuente (40,3%) en forma de temblor (7 casos), mareo e inestabilidad (6), somnolencia o bradipsiquia (8), agitación psicomotriz (2) o disminución de consciencia (2). La presencia de síntomas neurológicos se asoció a la edad y al sexo: la edad superior a 60 años tuvo una OR de 3,12 (IC 95%: 1,08-8,97) y las mujeres tuvieron una OR de 0,29 (IC95%: 0,09-0,92). La segunda manifestación clínica en frecuencia fue el FRA (37,1%), mayoritariamente leve: 17 AKIN-1, 5 AKIN-2 y 1 AKIN-3. El FRA se asoció a la edad [pacientes mayores de 60 años: OR de 4,21 (IC 95%: 1,41-12,6)]. Solo 11 casos (17,7%) de FRA precisaron hemodiálisis (HD). Finalmente, 8 casos de intoxicaciones moderadas o graves (litemia media de 3,09 mEq/L), todas mujeres, presentaron alteraciones electrocardiográficas que remitieron tras normalizar la litemia:

Tabla 1. Características principales de las intoxicaciones por litio. Datos globales y comparación entre hombres y mujeres

	Global		Mujeres			Significación* (valor de p)	Hombres			
	Total	Leve	Moderada	Grave	Total		Grave	Moderada	Leve	
Número de episodios (n)	62	32	9	3	44	0,003	18	0	4	14
Edad (años) [media (DE)]	56 (13,1)	56,2 (13,3)	51,7 (13,1)	43,3 (6,7)	54,3 (13)	N.S.	57,6 (12)	-	60,2 (13,4)	56,9 (12)
Litemia en mEq/L [media (DE)]	2,1 (0,8)	1,8 (0,2)	2,9 (0,4)	4,7 (1,0)	2,2 (0,9)	N.S.	2,0 (0,4)	-	2,7 (0,2)	1,8 (0,2)
Fracaso renal agudo [n (%)]	23 (37)	8 (25)	6 (66)	1 (33)	15 (34)	N.S.	8 (44)	-	3 (75)	5 (36)
Hemodiálisis [n (%)]	11 (18)	1 (3)	6 (66)	3 (100)	10 (22)	N.S.	1 (5,5)	-	1 (25)	0 (0)
Neurodiálisis [n (%)]	25 (40)	9 (28)	4 (44)	1 (33)	14 (32)	0,035	11 (55)	-	4 (100)	7 (50)
Ingreso [n (%)]	24 (39)	9 (28)	6 (67)	3 (100)	18 (41)	N.S.	6 (33)	-	2 (50)	4 (28)

DE: desviación estándar; N.S.: no significativo.

*Para comparación de los totales entre hombres y mujeres.

aplanamiento de la onda T aislado (4) o asociado a alargamiento del segmento QT (4).

En 21 casos (45,6%) de intoxicaciones leves, con una litemia media de 1,64 mEq/L y ausencia de sintomatología neurológica o FRA, la IAL se manejó mediante un ajuste de la pauta de litio prescrita y recomendaciones dietéticas respecto a la ingesta de sal en la dieta con control de la litemia en los días sucesivos. En 24 casos (52,2%), con litemia media de 1,90 mEq/L, el tratamiento fue la reposición hidrosalina. Todas las intoxicaciones moderadas se trataron con medidas de soporte, incluyendo la expansión de volumen con suero-terapia y monitorización. Siete pacientes (53%) requirieron HD para el tratamiento de la intoxicación. En todas las intoxicaciones graves se prescribió HD. Dos de estos pacientes precisaron ventilación mecánica.

Discusión

En nuestro estudio, se observó que la IAL tuvo una densidad de incidencia de 1,76 casos por cada 100 pacientes tratados al año, lo que refleja una incidencia y un riesgo bajo, sobre todo teniendo en cuenta que la mayoría fue de carácter leve (74,2%).

Los protocolos de tratamiento con litio recomiendan advertir al paciente sobre los riesgos de aumento de sus concentraciones en ciertas circunstancias (dietas pobres en sodio, interacción farmacológica o deshidratación). En nuestro estudio se muestra que estas fueron las causas más frecuentes de intoxicación, lo que refuerza la necesidad de insistir en la educación de los pacientes a este respecto.

En algunos casos, si bien leves, la IAL se produjo por modificaciones del tratamiento o al inicio del mismo. Estas situaciones obligan también a realizar un ajuste de dosis de forma segura, aumentando la frecuencia de las determinaciones. Otra de las causas de las intoxicaciones, como los intentos de suicidio, forman parte de otros programas específicos de prevención⁷.

Las IAL fueron más frecuentes en las mujeres (8,3%) que en los hombres (4,7%), lo que parece indicar una mayor susceptibilidad por parte del sexo femenino. Distintos desencadenantes unidos a un distinto volumen de distribución y una menor superficie corporal podían explicar estos hallazgos.

Conforme avanza la edad observamos una mayor tasa de eventos iniciados tras un proceso patológico intercurrente, y este dato es especialmente llamativo en el grupo de varones donde alcanza un 77,8%. Son procesos multifactoriales, donde las interacciones medicamentosas, en una población con mayor comorbilidad y polifarmacia, junto a la depleción de volumen jugarán un papel importante. Por tanto, las precauciones anteriormente mencionadas deberían enfatizarse en la población anciana.

En esta serie únicamente el 18% de pacientes precisó tratamiento con HD. Su indicación no deja lugar a dudas en intoxicaciones graves o moderadas con gran afectación neurológica, cardiológica o renal. El dilema

surge en otras IAL con menor afectación. En una reciente revisión de la literatura, se recomienda HD cuando se prevé que el periodo hasta la normalización de la litemia pueda exceder las 36 horas⁸.

En conclusión, la IAL es una complicación infrecuente, aunque potencialmente grave y de manejo multidisciplinar. Su frecuencia es superior en mujeres, y se asocia diferentes desencadenantes. Por ello, es necesario disminuir el riesgo de errores en la posología, controlar la polimedición y conocer los procesos intercurrentes que pueden precipitarla.

Conflicto de intereses

El Dr. Montes ha recibido fondos de investigación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Lundbeck y Ferrer. Ha estado en el grupo de conferenciantes de Lundbeck, Janssen, Otsuka, Ferrer, Pfizer. El resto de autores declaran no tener conflicto de intereses en relación al presente trabajo.

Financiación

Los autores declaran que no se ha recibido financiación externa para este trabajo.

Responsabilidades éticas

El Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal aprobó la realización del estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007;9:394-412.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:543-52.
- Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:666-74.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry.* 2002;159(4 Supl):1-50.
- Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med.* 1994;97:383-9.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN. (Consultado 22 Julio 2016). Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_510_Tras-torno_Bipolar_compl.pdf
- Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, 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.