

Alteración del estado de conciencia secundario a intoxicación por litio

Altered state of consciousness secondary to lithium intoxication

Edward Jassir Rozo-Ortiz,¹ Juan Carlos Alba-Maldonado,¹ José Luis Bustos-Sánchez,¹ Javier Orlando Barón-Barón,¹
Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez,² Manuel Alejandro Pinzón-Olmos,³ Christian David Morantes-Niño²

Resumen

Introducción: El litio es una molécula farmacológica que se utiliza de forma común en pacientes con trastorno afectivo bipolar. Por su similitud química con el sodio puede generar alteraciones que repercuten directamente en sus concentraciones plasmáticas. Las complicaciones que se pueden presentar son diabetes insípida nefrogénica, disfunción tiroidea y algunos defectos del sistema nervioso central como nistagmos, ataxia, tremor, fasciculaciones, convulsiones y coma.

Objetivo: Presentar el caso de una paciente con síndrome de alteración del estado de conciencia secundario a intoxicación por litio.

Caso clínico: Mujer de 61 años con antecedente de trastorno afectivo bipolar quien presentó síndrome de alteración del estado de conciencia asociado a una intoxicación por litio, por lo cual se retiró el medicamento y se realizaron sesiones de hemodiálisis, obteniendo una adecuada respuesta con mejoría de la función renal y normalización de los valores séricos de litio (0.76 mmol/L).

Conclusiones: El litio puede conllevar alteraciones a nivel renal que se asocian con modificaciones en los electrolitos séricos. Esto puede facilitar la aparición de síntomas o cuadros neurológicos, como se evidenció en el presente caso.

Palabras clave: litio; intoxicación por litio; litemia; conciencia; electrolitos

Abstract

Introduction: Lithium is a pharmacological molecule that is commonly used in patients with bipolar affective disorder. Due to its chemical similarity to sodium, alterations in the latter have a direct effect on its plasma concentrations. Among the complications that can occur are nephrogenic diabetes insipidus, thyroid dysfunction, and some central nervous system defects such as nystagmus, ataxia, tremor, fasciculations, seizures, and coma.

Objective: To present the case of a patient with a syndrome of altered state of consciousness secondary to lithium poisoning coincide.

Clinical case: 61-year-old woman with a history of bipolar affective disorder who presented the syndrome of altered state of consciousness associated with lithium poisoning, for which reason the drug was withdrawn and hemodialysis sessions were carried out, obtaining an adequate response. with improvement of renal function and normalization of serum lithium values (0.76 mmol / L).

Conclusions: Lithium may involve alterations at the renal level that are associated with modifications in serum electrolytes. This can facilitate the appearance of neurological symptoms or symptoms, as evidence in the present case.

Keywords: lithium; lithium poisoning; litemia; awareness; electrolytes

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 1, 2022

Introducción

El carbonato de litio es una molécula farmacológica que se utiliza de forma común en pacientes con trastorno afectivo bipolar.¹ Este es un metal alcalino que se encuentra en forma de sales y se puede ingerir en la dieta

diaria con detección de cantidades tan pequeñas como 0,2 mEq/l.²

Este medicamento se encuentra en presentación de tabletas orales de 300 mg, una vez administrado alcanza picos máximos de concentración alrededor de las dos

¹Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia.

²Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

³Instituto Colombiano del Sistema Nervioso, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez.

Carrera 2a. Este No. 64-169, Tunja, Boyacá, Colombia.

Teléfono: 322 290 7708

E-mail: lejovalo@gmail.com

horas; tiene una mínima unión a proteínas, no interactúa con el sistema citocromo P450, el 95% se elimina por excreción renal y se filtra libremente por el glomérulo. Por su similitud química con el sodio las alteraciones en este último repercuten directamente en sus concentraciones plasmáticas. Entre el 75 al 90% de las personas que lo usan de forma crónica, pueden presentar niveles tóxicos en el transcurso de la vida.³

Años atrás, hasta un cuarto (25%) de los pacientes que presentaban intoxicación por este medicamento generaban como consecuencia la muerte, sin embargo, en la actualidad esta frecuencia ha disminuido gracias a la atención oportuna, monitorización adecuada y medidas terapéuticas tempranas.⁴⁻⁸

Dentro de las complicaciones que se pueden presentar están la diabetes insípida nefrogénica, disfunción tiroidea y algunos defectos del sistema nervioso central como nistagmos, ataxia, tremor, fasciculaciones, convulsiones y coma.^{9,10} El litio a nivel de sistema nervioso central inhibe la adenil ciclasa, bloquea el reciclaje de los fosfatos de inositol y su síntesis de novo a partir de la glucosa, lo que inhabilita la capacidad de las neuronas para generar segundos mensajeros como el diacil glicerol y el inositol 1,4, 5-trifosfato (IP3).¹⁰ El objetivo del siguiente manuscrito es presentar el caso de una paciente con síndrome de alteración del estado de conciencia secundario a intoxicación por litio.

Caso clínico

Mujer de 61 años fue llevada al servicio de urgencias por presentar caída desde su propia altura con pérdida del estado de conciencia de 5 minutos de duración; posterior a este suceso la paciente presentó disartria, taquialia, verborrea, irritabilidad con inquietud psicomotriz. Entre los antecedentes refería trastorno afectivo bipolar diagnosticado hace 20 años en manejo con pipo-tiazina y carbonato de litio.

Al examen físico: frecuencia cardíaca 85 lpm, tensión arterial 165/90 mmHg, frecuencia respiratoria 12 rpm, saturación de oxígeno 92%, alerta, hipertímica con inquietud psicomotora, realizaba contacto verbal espontáneo, intrusiva con el entrevistador, pero seductora con el acompañante, orientada en persona y espacio, con taquialia, verborrea, taquipsiquia con ideas desorganizadas, afecto expansivo de fondo ansioso, sensopercepción sin alteraciones, nula introspección, juicio suspendido, prospección incierta, aumento del polígono de sustentación y edema grado II de miembros inferiores.

Se realizaron exámenes paraclínicos de ingreso de los cuales se encontraban anormales: creatinina (3.07 mg/dl), nitrógeno ureico en sangre (BUN 55.2 mg/dl), sodio (174.3 mEq/L) y calcio (17.48 mEq/L), adicionalmente se realizó una tomografía computarizada de cráneo que se encontraba dentro de límites normales.

Ante estos hallazgos se decidió solicitar valoración por medicina interna, quienes iniciaron manejo antihipertensivo, administraron ácido zolendrónico por hipercalcemia, reposición hidroelectrolítica y solicitaron estudios paraclínicos de extensión que incluían depuración de creatinina, creatinuria y volumen de orina en 24 horas, los cuales se encontraban dentro de rangos de normalidad. Además, se realizó ecografía renal que reportaba afectación parenquimatosa y quiste de características complejas en riñón izquierdo.

Al segundo día de hospitalización, la paciente se tornaba estuporosa, hipoactiva, mutista, sin compromiso de pares craneales, ni signos meníngeos, por lo cual en manejo conjunto se solicitó litio sérico que reportaba niveles elevados (5,06 mmol/L (0.6 – 1.2 mmol/L), gases arteriales que mostraban acidosis metabólica con anión gap elevado, hipernatremia severa y electroencefalograma que mostraba patrón encefalopático sin actividad epileptiforme.

En conclusión, se trataba de una paciente con antecedente de larga data en manejo con litio para control de trastorno afectivo bipolar (TAB), que ingresó por presentar episodio de síncope con posterior agudización de su cuadro maniforme. Durante la hospitalización presentó estupor con elevación de las cifras de tensión arterial, falla renal crónica agudizada, acidosis metabólica con estado hiperosmolar prerrenal con déficit de agua de 5.14 litros, hipercalcemia, hipernatremia hiperosmolar severa y elevación de los niveles de litio en sangre. Ante este cuadro se consideró que cursaba con un cuadro de síndrome de alteración del estado de conciencia asociado a una intoxicación por litio, por lo cual se retiró el medicamento y se realizaron sesiones de hemodiálisis, obteniendo una adecuada respuesta con mejoría de la función renal y normalización de los valores séricos de litio (0.76 mmol/L).

Al cuarto día la paciente, la paciente empezó a presentar somnolencia, poliuria (3500 cc/kg/hora), hipernatremia hiperosmolar e hipercalcemia, motivo por el cual se ampliaron los paraclínicos con lo que se estableció el diagnóstico de diabetes insípida nefrogénica con hipercalcemia. Ante estos resultados se decidió ajustar la hidratación oral, hidroclorotiazida y dosis única de vasopresina 5UI, obteniendo mejoría de los paraclínicos y las manifestaciones clínicas de la paciente. Se decidió dar egreso con ajuste de la terapia farmacológica para su patología psiquiátrica de base.

Consideraciones éticas: Basados en la resolución 8430 del 1993 de Colombia, se dio el debido consentimiento informado a la paciente y se ocultaron los datos de identificación dentro del reporte.

Discusión

Los niveles terapéuticos recomendados son 0,6-1,2 mEq/l para la prevención de brotes maniacos y 1-1,5 mEq/l para el tratamiento agudo de la manía.⁵ El car-

bonato de litio es de los medicamentos que más se suspenden en psiquiatría, llegando a tasas de abandono del 54%, de los cuales el 62% es por sus efectos adversos.¹¹⁻¹³ Este medicamento al tener un comportamiento similar al sodio puede conllevar a alteraciones del mismo, con la consecuente deshidratación, alteraciones en los niveles de potasio e hipercalcemia con elevación de hormona de la tiroides y paratiroides.¹³

Se han evidenciado 3 grandes patrones de toxicidad con litio y cada uno implica un riesgo diferente. La intoxicación aguda ocurre más frecuentemente en los pacientes que no están en tratamiento con litio, clínicamente predominan los síntomas neurológicos, que pueden ir desde temblor de manos, rigidez, nistagmo y ataxia hasta alteración en el estado de conciencia y convulsiones. La segunda se trata de una intoxicación aguda sobre un tratamiento crónico que por consiguiente es más grave y, puede deberse a la ingesta accidental o a un intento de suicidio, en este predominan los síntomas de neurotoxicidad y, finalmente se describe el patrón con intoxicación crónica que puede ocurrir al aumentar la dosis o ante una disminución de la función renal. La gravedad de la intoxicación depende de las concentraciones plasmáticas.¹⁴ La intoxicación aguda se puede diferenciar clínicamente de la crónica, pues en la primera se evidencia diabetes insípida, disfunción tiroidea y neurotoxicidad, mientras que en la segunda se suele encontrar dificultades cognitivas moderadas y temblor fino.¹¹⁻¹³

Dentro de los factores de riesgo que pueden facilitar la toxicidad de esta molécula se encuentran la edad avanzada, la deshidratación, la restricción de sodio, los medicamentos que incluyan diuréticos tipo tiazidas, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), lesiones cerebrales o enfermedades neurológicas previas y tratamiento simultáneo con otros fármacos que alteren su eliminación, aumenten su efecto en el sistema nervioso central (antidepresivos, neurolépticos, anti parkinsonianos) o el incremento rápido de la dosis.¹⁰

El diagnóstico clínico de la intoxicación por litio no es tan claro como parece, debido a la gran variedad de síntomas que se pueden presentar, sin embargo, la sintomatología neurológica es a menudo la que predomina.¹⁵ Se sabe que posterior a una intoxicación, la sintomatología neurológica puede mantenerse, aunque las concentraciones plasmáticas estén dentro del rango terapéutico, debido a un aclaramiento lento del litio en el sistema nervioso central.¹⁰

El punto crucial es la diferencia que ocurre con neuronas periféricas (donde no es muy claro el efecto del litio) y en las neuronas del SNC donde el litio produce un efecto muy evidente sobre el metabolismo de estas. Adicionalmente, el litio inhibe moderadamente la función de la dopamina cerebral e incrementa la neurotrans-

misión GABAérgica por lo cual se relaciona su efecto anti maniaco, incrementa la concentración cerebral de metabolitos de la serotonina (5-HT), la captación de la 5-HT por las plaquetas, las respuestas neuroendocrinas de dicho neurotransmisor¹⁶ y finalmente, ejerce efectos neuro protectores al estimular la síntesis de Bcl-2 e inhibir la actividad de la glucógeno sintasa cinasa-3 β (GSK3 β). Se sabe que esta última desempeña un papel importante en el sistema nervioso central, al regular variados procesos citoesqueléticos a través de sus efectos en Tau y sinapsina.¹⁰

En el uso de este medicamento, especialmente en periodos prolongados, se evidencia una resistencia de la nefrona a la vasopresina y de las suprarrenales a los corticoides, probablemente fruto del compromiso osmótico generado, lo que lleva a inducción de apoptosis por detención de replicación del ADN, y cierra un ciclo nefrótico que empeora la función renal con aumento en creatinina y dificultad en el proceso de concentración de orina.^{17,18}

Por todo lo anterior es esperable que se dé una disminución de la función renal hasta de 22ml/min/1,73m² en pacientes que inician el medicamento sin embargo, son pocos los pacientes que llegan a estadios finales de falla renal por uso de litio y muchos menos aquellos que necesitan diálisis.¹³

No obstante, según se vio la evolución del caso clínico, la paciente requirió de varias sesiones de hemodiálisis, considerando la intoxicación por litio como una urgencia dialítica. Tanto en una intoxicación aguda como crónica, el tratamiento inicial va encaminado a la descontaminación digestiva, aunque hayan transcurrido más de 24 horas de la administración, porque la absorción del litio es irregular y muy lenta. Se inducirá el vómito o se efectuará lavado intestinal según el tiempo tras la ingestión. El carbón activado no está indicado porque no absorbe el litio. El tratamiento incluye una diuresis forzada durante al menos 24 horas siempre y cuando no existan contraindicaciones (insuficiencia cardíaca descompensada). Nunca se añadirán diuréticos porque favorecen la retención del litio.⁵

En la actualidad, no se discute que la hemodiálisis continúa siendo el tratamiento de elección en la intoxicación por litio, esto con el objetivo de conseguir una rápida disminución de los niveles de litio sérico. Las técnicas actuales de este tratamiento permiten una eliminación efectiva al utilizar dializadores de alta eficiencia. Está claro que, si el paciente persiste con signos de neurotoxicidad y no ha respondido a manejo médico inicial, hay que considerar de manera temprana el inicio de hemodiálisis, tal como lo reporta la literatura.¹⁴

La confirmación de diabetes insípida nefrogénica por respuesta a prueba de vasopresina y mejoría luego de suspensión del litio, respaldan la hipótesis de una intoxicación aguda por litio complicada con falla renal estadio final, situación poco frecuente en la práctica.

Sin embargo, se tiene en cuenta que la diabetes insípida nefrogénica es la manifestación renal más frecuente de la intoxicación por litio, pudiendo ocurrir hasta en el 40% de los pacientes. El fracaso renal en pacientes en tratamiento con litio solo ocurre en el 15% de los casos, y la mayoría presenta una disminución mínima del filtrado glomerular.¹⁹

Conclusiones

El litio puede conllevar alteraciones a nivel renal que se asocian con modificaciones en los electrolitos séricos, en especial con el sodio, esto puede facilitar la aparición de síntomas o cuadros neurológicos. La sintomatología neurológica predomina tal como vimos dentro de las manifestaciones clínicas de la paciente de nuestro caso clínico dado que es una entidad frecuente que afecta a usuarios de este medicamento lo cual genera altas tasas de abandono o retiro del medicamento.

Por supuesto, el requerimiento de hemodiálisis en los casos de intoxicación por litio se sigue considerando, demostrado previamente como urgencia dialítica dentro de las manifestaciones clínicas y paraclínicas de la paciente. Es importante hacer un continuo monitoreo y seguimiento a los pacientes que están administrando dicho medicamento.

Es interesante destacar el papel de los profesionales de la salud en medicina -considerando médicos generales, residentes de psiquiatría y psiquiatras- en considerar que no necesariamente la formulación de litio debe hacerse en casos de que la litemia sea baja. Se sabe que, en el organismo humano, el litio es prácticamente indetectable. Por tanto, no se administra a las personas no por el hecho de que no produzcan suficiente o no lo absorban en la dieta. Su uso tiene un enfoque y beneficio específico en determinadas enfermedades (trastorno afectivo bipolar, episodios maníacos o hipomaniacos, tratamientos depresivos resistentes y tratamiento esquizoafectivo).

Referencias

1. Sttallone, F, Shelly, E., Mendelewicz, J. and Fieve, R., 2006. The Use of Lithium in Affective Disorders, III: A Double-Blind Study of Prophylaxis in Bipolar Illness | American Journal of Psychiatry. [online] American Journal of Psychiatry. Available at: <https://doi.org/10.1176/ajp.130.9.1006>
2. Cameron P, Jelinek G, Kelly A, Murray L, Brown A. Textbook of Adult Emergency Medicine: Toxicology Emergencies. 4th ed. United Kingdom: Elsevier Health Sciences; 2014.
3. Giraldo J, Berrouet M, Cárdenas J. Intoxicación por litio (Lithium poisoning) [Internet]. Revistas.ces.edu.co. 2016 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.30.1.15>
4. Oakley P, Whyte I, Carter G. Lithium Toxicity:

An Iatrogenic Problem in Susceptible Individuals - Patrick W. Oakley, Ian M. Whyte, Gregory L. Carter, 2001 [Internet]. SAGE Journals. 2001 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.1046%2Fj.1440-1614.2001.00963.x>

5. Garcia S O, Ciriano E, Floristan V, Belloc S J, Lozano M B. Intoxicación por carbonato de litio [Internet]. 2013 [cited 19 January 2022]. Available from: http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/V2N1/V2N1_20_23.pdf
6. Netto I, Phutane V. Reversible Lithium Neurotoxicity [Internet]. The Primary Care Companion For CNS Disorders. 2012 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.4088/PCC.11r01197>
7. Boltan D, Fenves A. Effectiveness of Normal Saline Diuresis in Treating Lithium Overdose [Internet]. Taylor & Francis. 2017 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/0%2F08998280.2008.11928407>
8. Dunne F. Lithium toxicity: the importance of clinical signs | British Journal of Hospital Medicine [Internet]. MAG Online Library. 2013 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.12968/hmed.2010.71.4.47513>
9. Duk N, Arancibia C, Oyarce C, Estibill I, Bravo M, Álvarez D. Compromiso de conciencia secundario a intoxicación por litio: reporte de un caso [Internet]. Pesquisa.bvsalud.org. Revista ANACEM. 2018 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-981415>
10. Jordán Mondragón V, Oviedo Lugo G. Neurotoxicidad por litio [Internet]. Scielo.org.co. Revista Colombiana de Psiquiatría. 2008 [cited 19 January 2022]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502008000300011
11. Karahan S, Erden A, Karagöz H, Başak M, Buğday İ, Çetinkaya A et al. Lithium intoxication and nephrogenic diabetes insipidus: a case report and review of literature [Internet]. Dovepress. 2013 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S46383>
12. Öhlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study [Internet]. BMC Psychiatry. 2018 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1622-1>
13. McKnight R, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin G, Geddes J. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis [Internet]. The Lancet. 2012 [cited 19 January 2022]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61516-X)
14. Rico Fontalvo J. Intoxicación por litio, una verdadera urgencia dialítica | Revista Colombiana de Nefrología [Internet]. Revistanefrologia.org. 2018

- [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.22265/acnef.0.0.318>
15. Domínguez Ortega L, Medina Ortiz O, Cabrera García-Armenter S. Litium intoxication. *Anales de Medicina Interna* [Internet]. Scielo.isciii.es. 2006 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.4321/S0212-71992006000900010>
 16. Malgor V. *Farmacología Medica*. 2nd ed. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste - Corrientes, Argentina; 2003.
 17. Behl T, Kotwani A, Kaur I, Goel H. Mechanisms of prolonged lithium therapy-induced nephrogenic diabetes insipidus [Internet]. Elsevier. *European Journal of Pharmacology* 2015 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.02.040>
 18. Fotso Soh J, Torres-Platas S, Beaulieu S, Mantere O, Platt R, Mucsi I et al. Atorvastatin in the treatment of Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: the protocol of a randomized controlled trial [Internet]. *BCM Psychiatry*. 2018 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1793-9>
 19. Morais Macedo J, Narváez Benítez A, Pais Seijas M, Arhda N, Romaniouk I, Díaz Rodríguez C. Evolución y tratamiento de fracaso renal agudo secundario a intoxicación por litio complicado con diabetes insípida y fibrilación auricular [Internet]. *Medes.com*. 2019 [cited 19 January 2022]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.12.037>