

Intoxicación por litio versus recurrencia depresiva en población geriátrica: la importancia de un buen diagnóstico diferencial

María Isabel Pérez Martín*, María Lorena Bartolomé Herrero**, Alberto Jiménez Meléndez***, María de la Concepción Gelado Matellán **

* MIR. Medicina Familiar y Comunitaria. Área de salud de Zamora. C.S. Puerta Nueva (España)

** LES. Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial de Zamora. (España)

*** LES Medicina Familiar y Comunitaria. Área de salud de Zamora. C.S. Puerta Nueva (España)

Correspondencia: María Isabel Pérez Martín. isabelperezmar@saludcastillayleon.es

RESUMEN

Introducción y objetivos: El litio (Li) está indicado en el tratamiento y profilaxis de recurrencias maníacas o depresivas del trastorno bipolar y en el tratamiento de las depresiones resistentes como potenciador del tratamiento antidepressivo. Fue el primer psicotrópico con indicación preventiva de un trastorno mental. Metal alcalino intensamente polar atraviesa las membranas neuronales lentamente. Arfvedson en 1817, aisló el litio de los minerales que lo contienen. En 1948 F. Cade descubrió su efecto en depresiones bipolares. La *American Psychiatric Association* lo considera el tratamiento de primera elección en la manía aguda y en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Sin embargo, resaltar que también es utilizado en aquellos pacientes con depresión resistente que no presentan mejoría con los tratamientos convencionales o en la neutropenia secundaria al tratamiento con citostáticos.

Exposición del caso: Se presenta el caso de una paciente de 79 años con sintomatología neurológica por intoxicación de litio.

Diagnóstico y discusión: El diagnóstico diferencial entre una recurrencia/exacerbación depresiva y la intoxicación por litio es de crucial trascendencia para evitar el Síndrome SILENT o síndrome de lesiones permanentes neurológicas por toxicidad por litio. Resulta de vital importancia conocer muy bien el fármaco y su toxicidad para prevenir secuelas permanentes. La población geriátrica tiene una especial sensibilidad a los efectos adversos por lo que la realización de litemias periódicas evita los riesgos de un rango terapéutico tan estrecho. Una de esas manifestaciones puede producirse a nivel renal asociando modificaciones en los electrolitos séricos dando lugar a síntomas neurológicos como en el caso que se presenta.

PALABRAS CLAVE

Litio, intoxicación, depresión resistente

CASO CLÍNICO

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El tratamiento con litio (Li) se remonta a 1949 cuando Cade publicó su artículo "Sales de litio para el tratamiento de la agitación psicótica" aunque existen referencias en Sorano de Éfeso (2ª siglo D.C.) para tratar la "excitación maniaca", J.M. Charcot (1893) para tratar la "locura gotosa". Carl Lange (1927) refiriéndose a las "depresiones periódicas" y un paso más el recogido en la octava edición de su tratado de psicopatología donde E. Kraepelin se aproxima al concepto de "psicosis maniaco-depresiva" intentando filiar un cuadro clínico, que no es hasta el nacimiento de la psicofarmacología moderna con John Cade (1912-1980) como descubridor del efecto anti-maniaco del litio, cuando se empieza a tratar con psicofármacos.

En apenas 50 años desde su utilidad en Psiquiatría apenas ha cambiado nada respecto al Li, ion alcalino con número atómico 3. Utilizado en Psiquiatría en la manía, la depresión resistente y el trastorno esquizoafectivo entre otros usos. Su aplicación en el campo del espectro bipolar supuso un hito en el abordaje psicofarmacológico de estos pacientes que, hasta entonces eran tratados con baños de agua helada, inducción de coma por insulina o la lobotomía [1]. El tratamiento prolongado con Li mejora y previene las recurrencias maníacas y depresivas en el trastorno bipolar y las depresivas en el trastorno depresivo. Existen casos de pacientes con trastorno depresivo en los que se sospecha que también presentan un trastorno bipolar (antecedentes familiares de bipolaridad, comienzo de las depresiones en la infancia

o adolescencia, con algún episodio hipomaniaco aislado o inducido por antidepresivos) donde la indicación de Li es antepuesta al empleo de los antidepresivos [2].

En el caso clínico que se presenta, la introducción de litio se realizó ante una resistencia terapéutica en una fase evolutiva del trastorno depresivo de la paciente de edad geriátrica, utilizándolo como estrategia potenciadora.

Desde el punto de vista farmacocinético, su absorción digestiva máxima se produce entre las 2 y las 4 horas tras su ingesta, siendo completa a las ocho horas. Su volumen de distribución en el organismo es de 0,5L/kg, y cuando ya ha penetrado en los tejidos es de 0,7-0,9L/kg. Su concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) supone alrededor del 40% de la concentración plasmática. La eliminación de una dosis única es variable, y depende, entre otros factores, de la edad del paciente. En los individuos jóvenes la semivida media es de unas 14-20 horas, mientras que en los ancianos pasa a ser de unas 36 horas. Otro factor importante a la hora de considerar la eliminación es la existencia de un tratamiento en curso con el fármaco. La semivida media en un paciente sin tratamiento previo puede resultar de unas 29 horas, pero si existe un tratamiento crónico en curso desde hace al menos un año, esta semivida media puede alargarse hasta 58 horas. Se elimina el 95% por el riñón y el resto con las heces. En el riñón es filtrado por el glomérulo y el 75-80% del filtrado es reabsorbido principalmente en el túbulo proximal de forma paralela a la reabsorción de sodio, siendo el 20-25% restante eliminado por la orina. Hay que recalcar, que a diferencia de lo que sucede con el sodio, no se produce una absorción significativa en los túbulos distales. Por tanto, los diuréticos tiazídicos que actúan distalmente tienden a aumentar la concentración de litio hasta un 50%, mientras que los que actúan más proximalmente por lo general tienen un menor efecto sobre el litio. El aclaramiento renal de litio es de 10-40 mL/min y resulta directamente proporcional al filtrado glomerular, por lo cual todos aquellos factores que modifican el filtrado glomerular [ver tabla 1] como la hipovolemia, dietas bajas en sodio, deshidratación, uso concomitante con AINES, e IECAs entre otros van a disminuir el aclaramiento renal del litio. En el laboratorio de nuestro hospital los niveles plasmáticos terapéuticos de referencia oscilan entre 0,6-1,2 mEq/l muy similares a los que se encuentran publicados en la literatura médica [3].

El litio tiene unos estrechos márgenes terapéuticos (0,6-1,2 mEq/l), lo que favorece su toxicidad, más evidente a nivel del sistema neurológico, cardiovascular o gastrointestinal.

EXPOSICIÓN DEL CASO.

Presentamos el caso de una paciente que consulta en una revisión en su Equipo de Salud Mental con clínica neurológica por intoxicación por litio

Paciente de 79 años, independiente para ABVD, autónoma y con leve deterioro cognitivo.

Antecedentes personales: No presenta alergias medicamentosas conocidas. Hipertensión arterial. Diabetes Mellitas tipo 2 (Metformina). Dislipemia (Rosuvastatina 20 mg). Hepatitis C. Presentó un AIT hace 5 años.

Antecedentes Personales Psiquiátricos: Diagnosticada de Trastorno depresivo recurrente de más de 20 años de evolución en tratamiento actual con desvenlafaxina 50 mg, mirtazapina 15 mg, bupropion 150 mg, lorazepam 5 mg, carbonato de litio 600 mg, y olanzapina 10 mg. Ha presentado varios ingresos en Unidades de Hospitalización Psiquiátrica por recurrencias depresivas graves, la última dos meses antes con sintomatología psicótica y requiriendo terapia electro-convulsiva. Tras la remisión total de la clínica depresiva y recuperación del nivel de funcionamiento premórbido acude de urgencia a la consulta de psiquiatría de referencia traída por un familiar (hijo) que refiere que, hacía aproximadamente cuatro días la paciente presentaba un empeoramiento clínico.

Exploración física: Temblor fino distal, inestabilidad en la marcha, lateralización derecha, disartria, enlentecimiento psicomotor y adinamia.

T.A.: 151/73 mmHg, FC: 76 lpm, Temperatura 36,0°C

Somnolienta, desorientación temporal, bradipsiquia, disartria leve, disminución del balance muscular de las EESS, temblor distal de las EESS, bradicinesia, rigidez e inestabilidad en la marcha con lateralización hacia la derecha.

Pruebas complementarias:

- analítica: Glucemia 139 mg/dl, creatinina 1,09 mg/dl, sodio 134 mEq/L, potasio 3,6 mEq/L, GGT: 76 UI/l, litemia 1,78 mmol/l
- ECG: Ritmo sinusal a 72 lpm, sin alteraciones en la conducción AV ni signos de isquemia.
- TC cerebral: Atrofia cortico-subcortical difusa y lesiones crónicas microangiopáticas.

Evolución:

La primera impresión diagnóstica fue que la clínica neurológica que presentaba la paciente se podría deber más a una intoxicación por litio que a un empeoramiento clínico de su trastorno depresivo. Se procedió a retirar el litio totalmente y se realizó litemia

urgente presentando niveles tóxicos de litio que fueron bajando progresivamente, tras la suspensión del fármaco, siendo al cuarto día de 0,78 mmol/L. La clínica neurológica fue lentamente mejorando persistiendo un deterioro neurocognitivo que ya presentaba la paciente premórbidamente, bradifrenia y dependencia funcional.

DIAGNÓSTICO Y DISCUSIÓN:

El 75-90% de los pacientes tratados con litio presenta algún signo de intoxicación. Como se ha reflejado en el caso clínico, el uso del litio presenta riesgos graves en caso de intoxicación debido al estrecho margen terapéutico que tiene (0,6 a 1,2 mEq/l - 1,5 en manía aguda). La absorción puede prolongarse 24 horas tras la retirada del fármaco. La gravedad de la intoxicación frecuentemente no es concordante con los niveles plasmáticos. Se estima que se producen 10.000 intoxicaciones por año. La mortalidad por intoxicación aguda es del 25% y por intoxicación crónica llega a alcanzar el 9%[4].

El Li se elimina casi exclusivamente por los riñones y los descensos de la creatinina (y por tanto el aclaramiento de Li) asociados a la edad, así como las tasas de filtrado glomerular influyen en los niveles séricos de Li. Los factores psicodinámicos sugieren una mayor sensibilidad en los ancianos, mayor tasa de efectos adversos y a niveles séricos menores (rango inferior de 0,5-0,8 mmol/L). La población geriátrica es más vulnerable a desarrollar neurotoxicidad la cual se mantiene durante periodos de tiempo prolongados después de que se haya interrumpido el Li e incluso desde que, los niveles séricos sean indetectables [2].

El diagnóstico clínico de la intoxicación por litio se superpone a otros posibles diagnósticos (como por ejemplo recaída depresiva) no resultando sencillo identificarlo debido a la gran variedad de síntomas que se pueden presentar, siendo la sintomatología neurológica la que predomina. En la Tabla 2 se citan los signos y síntomas más frecuentes [3].

El tratamiento consiste en llevar a cabo un lavado gástrico o una aspiración y administrar polietilenglicol antes de las 3-4 primeras horas. Esta sustancia, con consistencia de gel, engloba el litio existente en la luz del tubo digestivo, formando un compuesto inerte que es eliminado por vía anal. En nuestro país existen dos productos de esta sustancia, con idéntica composición: La solución evacuante Bohm® y evacuante lainco-I® [5].

El carbón activado no absorbe el litio por tratarse de una molécula con carga eléctrica, por lo que no estaría indicado su uso, además del riesgo que existe de que se pueda producir una broncoaspiración [6].

En el caso de que hayan transcurrido más de estas horas tras la intoxicación se debería indicar realizar una diuresis forzada (de elección suero salino fisiológico 0.9%) durante al menos 24 horas si la intoxicación ha sido leve y, siempre y cuando no existan contraindicaciones (insuficiencia cardiaca descompensada) o hemodiálisis hasta alcanzar límites terapéuticos en las intoxicaciones graves (>2 mmoles/litro) o cifras inferiores si se acompañan de síntomas neurológicos. La Tabla 3 resume las principales indicaciones de la hemodiálisis en la intoxicación por litio. La Tabla 4 recoge las distintas técnicas a emplear para la extracción de litio del organismo. No se deben añadir diuréticos porque favorecen la retención de litio. Asimismo, en muchas ocasiones es necesario el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos para monitorización estrecha [5,7].

La recuperación es lenta y el paciente puede permanecer con alteraciones neurológicas durante días, después de normalizarse los valores de litemia. Para la reintroducción del fármaco hay que estudiar cada caso de manera individualizada. La reintroducción debe realizarse con precaución, teniendo en cuenta que puede ocurrir una liberación de litio desde los tejidos donde se almacena como el hueso o el cerebro. Según la bibliografía consultada hay que esperar un mínimo de 10 días antes de reintroducirlo, en el caso de que el balance riesgo-beneficio para el paciente lo justifique [7]. Según la evidencia se ha comprobado que los niveles en el cerebro son indetectables tras haber pasado 10 días desde la última dosis, sin embargo, hay una retención durante meses en el hueso[4].

Es por esto que, no debemos olvidar en nuestra práctica clínica diaria la gran importancia de la anamnesis y de la valoración correcta de la sintomatología clínica, en este caso, neurológica aguda en un paciente en tratamiento con litio cuya expresividad clínica puede hacernos confundirla con una recurrencia de su trastorno psiquiátrico lo que empeoraría sintomatológicamente a la paciente al poder producir daños cerebrales permanentes de toxicidad por litio si no lo diagnosticamos a tiempo, fenómeno conocido como Síndrome Neurotóxico Irreversible secundario a Litio (SILENT) [8]. La analítica y pruebas complementarias deben confirmar el diagnóstico clínico; pero la primera actuación en una intoxicación por litio es su detección por interpretación clínica, de ahí la necesaria e imprescindible colaboración entre el médico de atención primaria y el psiquiatra cuya comunicación eficaz y rápida resulta vital en un caso que evoluciona favorablemente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez Ortega L, Medina Ortiz O, Cabrera García-Armenter S. Intoxicación con litio. *An Med Interna*.2006; 23(9): 441-45.
2. Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(6):404-14.
3. Álvarez E, Pérez J, Pérez V, editores. *Clinica de Litio. Teoría y Práctica*. Barcelona: Permanyer; 2000.
4. Santos-Gonçalves HS, Terras Alexandre A, Filipa Rebelo A. Intoxicación por litio. A propósito de un caso de disfunción multiorgánica. *Rev Esp Casos Clin Med Intern*. 2018;3(3):125-6.
5. Aparicio Ríos N, Olmedo Acuña DR, González Rodríguez MP, Medina Medina LM, Cogollo Tarazona MA, Torres Jerez MC et al. Intoxicación por consumo de litio en paciente psiquiátricos. *Ciencia Latina Rev Cientif Multidisciplinar*.2022;6(4):2512-24.
6. Aiff H, Attman PO, Aurell M, Bendz H, Ramsauer B, Schon S, et al. Effects of 10 to 30 years of lithium treatment on kidney function. *J Psychopharmacol*. 2015;29(5):608-14..
7. Rozo-Ortiz EJ, Alba-Maldonado JC, Bustos-Sánchez JL, Barón-Barón JO, Vargas-Rodríguez LJ, Pinzón-Olmos MA, et al. Altered state of consciousness secondary to lithium intoxication. *Rev Ecuat Neurol*. 2022;31(1):113-7.
8. Zallo Atxutegi E, Torreblanca Pacheco M, Basterreche Izaguirre N, et al. Síndrome neurotóxico irreversible secundario a litio. A propósito de un caso. *Psiqu Biol*. 2008;15(2):56-8.

TABLAS Y FIGURAS

Edad avanzada
Infecciones asociadas
Niveles plasmáticos preexistentes
Deshidratación
Gastroenteritis aguda
Hipotensión arterial, shock
Síndrome de fallo multiorgánico
Insuficiencia renal aguda o crónica
Síndrome nefrótico
Cirugía
Insuficiencia cardiaca
Hepatopatía crónica
Anorexia
Hiponatremia
Fármacos: AINEs, IECAS, Diuréticos de asa, tiazidas.

Tabla 1. Factores clínicos que modifican la cinética del litio

SNC: Alteración de la conciencia, agitación psíquica, convulsiones, mioclonías, disimetrías, ataxia, movimientos coreiformes, rigidez, temblor, fenómeno en rueda dentada...
SNP: Neuropatía Periférica
Musculatura estriada: Hipertonía muscular, hiperreflexia
Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal, síndrome diarreico
Corazón: Disfunción sinusal, bloqueo A-V, síncope...En el ECG descenso del segmento ST o inversión de la onda T, mayor en V4 a V6, como ocurre en la hipokalemia.
Trastornos endocrinológicos: Hipertermia o hipotermia, hiperglucemia
Riñón: Poliuria y polidipsia en el 20-70% de los intoxicados. Insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal crónica. Disminución del anión gap en intoxicados graves.
Sangre: Leucocitosis de 15.000- 20.000/mm ³ , anemia aplásica, leucopenia (infrecuente)
Piel: Intensificación del acné vulgar, alopecia leve, reacciones alérgicas (rara vez), úlceras cutáneas
Trastornos oculares: Visión borrosa, lagrimeo, escotomas, exoftalmos, fotofobia...
Aparato respiratorio: Edema pulmonar no cardiogénico.

Tabla 2. Clínica de la intoxicación por litio.

Litemia igual o superior a 2,5 mmol/L en la intoxicación aguda, si el paciente no toma habitualmente sales de litio.
Litemia igual o superior a 2 mmol/L, si el paciente toma habitualmente sales de litio.
Litemia inferior a 2mmol/L en pacientes que presentan clínica neurológica, insuficiencia renal, deshidratación o fiebre. También si el paciente toma fármacos que pueden interactuar con el litio, potenciándolo o potenciándose mutuamente con riesgo para el paciente.
Litemia superior a 1.6mmol/L, transcurridas 12horas o más desde la última ingesta de litio, sobre todo en pacientes que lo toman habitualmente.
Litemia superior a 1 mmol/L transcurridas 30 horas o más desde la última ingesta de litio, sobre todo en pacientes que lo toman habitualmente.
La hemodiálisis debe ser repetida tantas veces como sea necesario cuando a las seis horas de haber finalizado la última sesión de esta técnica la litemia resulta todavía superior a 1,2 mmol/L

Tabla 3. Principales indicaciones de hemodiálisis en la intoxicación aguda o crónica por litio.

Lavado y aspirado gástrico	Diálisis peritoneal
Polietilenglicol	Hemodiálisis
Hidratación suficiente	Hemofiltración A-V
Diuresis forzada	

Tabla 4. Técnicas de extracción digestiva y depurativas del organismo a utilizar en la intoxicación aguda o crónica por litio.