

Intoxicación por litio: una indicación no renal de hemodiálisis

Lithium Poisoning, a non-renal hemodialysis indication

Álvaro Medina-Pedraza^{1,*}, Rodrigo Tagle-Vargas²

Resumen

Reportamos el caso de una paciente de sexo femenino de 70 años que ingresa al hospital por síntomas neurológicos asociados a intoxicación por litio con una litemia de 2,6 mEq/L. La paciente pese a la suspensión del fármaco e infusión de cristaloideos persistió con temblor, somnolencia y desorientación por lo que finalmente se optó por la terapia extracorpórea, hemodiálisis intermitente, para remover el litio del organismo y sus compartimentos.

Palabras clave: litio; hemodiálisis; temblor; bradicardia; demencia; hiperreflexia.

Abstract

We report the case of a 70-year-old female patient who was admitted to the hospital due to neurological symptoms associated with lithium poisoning, with lithium levels of 2.6 mEq/L. The patient, despite the suspension of the drug and infusion of crystalloids, persisted with tremors, drowsiness, and disorientation, so extracorporeal therapy, intermittent hemodialysis, was finally chosen to remove lithium from the body and its compartments.

Keywords: lithium; hemodialysis; tremor; bradycardia; dementia; hyperreflexia.

Fecha de envío: 2024-10-09 - Fecha de aceptación: 2025-04-28

Introducción

El carbonato de litio es ampliamente utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar por su eficacia como estabilizador del ánimo (Berk *et al.*, 2017; Yatham *et al.*, 2018), su presentación de efectos adversos e intoxicación puede ser un reto para urgenciólogos y médicos internistas debido a sus estrechos niveles terapéuticos de entre 0,8 a 1,2 mEq/L y a su variedad de síntomas (Malhi & Berk, 2012). La intoxicación aguda por litio se manifiesta con síntomas como náuseas, vómitos, diarrea, síntomas neurológicos que incluyen bradipsiquia, temblores, rigidez, ataxia, excitabilidad neuromuscular y manifestaciones graves como convulsiones, arritmias, compromiso de conciencia, estado epiléptico no convulsivo e incluso cuadros que simulan una demencia subaguda (Alexander *et al.*, 2008; Grünfeld & Rossier, 2009).

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 70 años con antecedentes de trastorno bipolar, que ha estado utilizando carbonato de litio

durante más de 20 años, actualmente en dosis de 300 mg dos veces al día. Tiene una historia de una semana de náuseas, vómitos y diarrea sin elementos patológicos, a lo que los familiares notaron enlentecimiento del habla y temblores los días previos al ingreso hospitalario. Se presentó al servicio de urgencias con signos de hipovolemia, normotensa con buena perfusión clínica y al examen físico presentó temblor de reposo en ambas manos, bradipsiquia, bradilalia, bradicardia, inatención e hiperreflexia a la estimulación del reflejo patelar. Los exámenes de admisión revelaron un nivel de litio de 2,6 mEq/L, creatinina de 1,23 mg/dL, con una creatinina basal previamente conocida de 0,68 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 32 mg/dL y un electrocardiograma que mostró bradicardia sinusal, con un intervalo QT adecuado, electrolitos y calcemia normal. Se manejó suspendiendo el fármaco y aportando solución salina al 0,9% 2000 mL, lo que llevó a una disminución del BUN a 15 mg/dL y de la creatinina a 1 mg/dL, con niveles de litio de 2,1 mEq/L al control a las 12 horas. Sin embargo, debido a la persistencia de los síntomas neurológicos previamente descritos, fue evaluada por el equipo de neurología, quienes indicaron resonancia magnética

(1) Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

(2) Departamento de Nefrología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

* autor de correspondencia: alvaromedin92@gmail.com



cerebral y estudio de demencia, que no mostraron anormalidades. Dada la ausencia de fiebre y de parámetros inflamatorios elevados, no se consideró necesario el análisis del líquido cefalorraquídeo. Finalmente, debido al compromiso neurológico persistente, se tomó la decisión de instalar un catéter venoso central e iniciar hemodiálisis convencional para depurar el litio del organismo.

Después de seis sesiones de hemodiálisis convencional, los niveles de litio estaban en 0,14 mEq/L, y hubo una notable mejoría en los síntomas neurológicos. La paciente fue dada de alta una semana después del ingreso con un plan de seguimiento ambulatorio con su psiquiatra para la elección de otro estabilizador del ánimo, su nivel de litio al alta fue de 0,14 mEq/L (Tabla 1).

Tabla 1: niveles de litio de la paciente.

	Servicio de urgencia	Suspensión de carbonato de litio	Luego de 1ra hemodiálisis (HD)	Luego de 3ra HD	Al alta
Niveles de litio	2,6 mEq/L	2,1 mEq/L	1,25 mEq/L	0,45 mEq/L	0,14 mEq/L
Creatinina sérica	1,23 mg/dL	1,1 mg/dL	1,1 mg/dL	0,6 mg/dL	0,6 mg/dL

Discusión

El litio es un catión monovalente que se filtra libremente a través del glomérulo, con un 80% de reabsorción en el túbulo proximal (siguiendo los mecanismos de reabsorción de sodio), mientras que una pequeña proporción se reabsorbe en el túbulo colector en las células principales (Figura 1). En este segmento se reabsorbe vía el canal epitelial de sodio expresado en la membrana apical (ENaC), el cual tiene una afinidad por el litio que es el doble que por el sodio; sin embargo, a diferencia del sodio, tiene una baja afinidad por la ATPasa Na⁺/K⁺, impidiendo la salida del litio de la célula principal del túbulo colector, resultando en acumulación en el tejido renal y produciendo nefrotoxicidad entre otras manifestaciones (Grünfeld & Rossier, 2009).

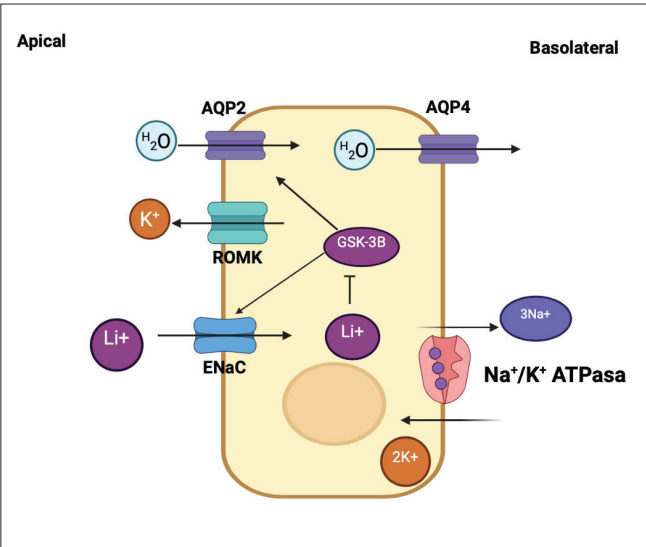


Figura 1: célula principal, túbulo colector. El litio atraviesa la membrana apical a través de ENaC, lo que impide la entrada de sodio. El litio, a diferencia del sodio, no es transportado desde la célula por la Na⁺/K⁺-ATPasa; por lo tanto, se acumula intracelularmente, lo que lleva a la inhibición de GSK-3β. Esta enzima controla el transporte de agua a través de AQP2 y el transporte de sodio a través de ENaC. Abreviaturas: AQP2, acuaporina 2; AQP4, acuaporina 4; ENaC, canal de sodio epitelial; GSK-3β, glucógeno sintasa quinasa tipo 3β. (Grünfeld & Rossier, 2009). Figura de elaboración propia.

La interpretación clínica del caso fue que la paciente presentó un síndrome diarreico agudo que condujo a hipovolemia e insuficiencia renal aguda. Al disminuir la tasa de filtración glomerular, el litio se acumuló en el organismo alcanzando niveles tóxicos que provocaron síntomas neurológicos. Adicionalmente, había iniciado recientemente olmesartán 40 mg/día en combinación con hidroclorotiazida 12,5 mg/día tres semanas antes como terapia anti hipertensiva. El uso de diuréticos puede conducir a una mayor reabsorción de electrolitos en el túbulo proximal, lo que también puede haber contribuido a una mayor reabsorción tubular de litio además la hipovolemia estimula el ENaC y con eso aumenta la capacidad de los segmentos distales de la nefrona para reabsorber litio. Este caso ilustra algunas de las manifestaciones neurológicas de la intoxicación por litio que pueden ser transitorias o en algunos casos más raros permanentes como en el síndrome SILENT (por sus siglas en inglés: *Syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity*) (Farouji et al.,2023), que se define por persistencia de síntomas neurológicos por meses pese a la suspensión temprana del litio.

El litio al ser un catión monovalente con un bajo volumen de distribución (Tabla 2) que no se une a proteínas, es una sustancia fácilmente removible por terapias extracorpóreas, dichas propiedades fisicoquímicas permiten la utilidad de terapias como la hemodiálisis intermitente para disminuir rápidamente las concentraciones plasmáticas de litio en casos con compromiso vital como convulsiones, compromiso de conciencia o arritmias graves (Decker et al., 2015; Buckley et al., 2020) (Tabla 3). La terapia extracorpórea de elección es la hemodiálisis intermitente y sigue siendo la forma más efectiva y rápida de remover litio del organismo. Otras medidas como el uso de carbón activado no han demostrado utilidad (Okusa & Crystal,1994).

Tabla 2: propiedades fisicoquímicas y toxico cinéticas del litio (Decker *et al.*, 2015).

Masa molecular	7 Dalton
Volumen de distribución	0,7 – 0,9 L/Kg
Unión a proteínas	0%
Biodisponibilidad oral	Liberación inmediata 98%-100% Liberación modificada 60%-90%
Concentración terapéutica en sangre	0,6-1,2 mEq/L
Vida media	12-27h
Factor de conversión	1 mmol/L = 1 mEq/L
Dosis tóxica (intoxicación aguda)	>1g elemental de litio

Tabla 3: indicaciones de terapia extracorpórea e indicaciones de suspensión según el grupo EXTRIP (*The extracorporeal treatments in poisoning workgroup*) (Decker *et al.*, 2015). $[Li^+]$ = concentraciones de litio.

Recomendaciones grupo EXTRIP
Terapia extracorpórea es recomendada
Si existe deterioro de función renal y $[Li^+] > 4.0$ mEq/L
Presencia de alteración en nivel de conciencia o arritmias graves
Terapia extracorpórea es sugerida
Si la $[Li^+]$ es > 5.0 mEq/L
Si se espera que el tiempo para obtener una $[Li^+] < 1,0$ mEq/L con un manejo optimo sea > 36 h
Cese de terapia extracorpórea es recomendada
Cuando la $[Li^+]$ es $< 1,0$ mEq/L o existe mejoría clínica
Después de un mínimo de 6 horas de terapia extracorpórea si la $[Li^+]$ no está disponible
Luego de la interrupción de terapia extracorpórea se deben hacer mediciones seriadas de $[Li^+]$ las próximas 12h para determinar necesidad de nuevas sesiones de terapia extracorpórea.
Elección de terapia extracorpórea
Hemodiálisis intermitente es la terapia extracorpórea de elección
Terapias de reemplazo renal continuas son una alternativa aceptable si la hemodiálisis intermitente no está disponible

Es importante también medir concentraciones de litio horas después de la indicación de terapia extracorpórea dado que existe un “efecto rebote” por la difusión de compartimentos donde la hemodiálisis es menos efectiva, tales como eritrocitos y barrera hematoencefálica (Clendeninn *et al.*, 1982)

Entre otras indicaciones no renales para la hemodiálisis se encuentran las intoxicaciones por alcoholes, salicilatos, metformina y paracetamol (Mullins & Kraunt, 2022) (Tabla 4). Es importante destacar que para la mayoría de las intoxicaciones la hemodiálisis intermitente es la técnica de elección, aunque terapias continuas también podrían ser de utilidad.

Tabla 4: indicaciones de Hemodiálisis en intoxicaciones.

Indicaciones de hemodiálisis	Condiciones
Alcoholes tóxicos	
	Concentración de etilenglicol o metanol > 50 mg/dl sin inhibidor de la alcohol deshidrogenasa (ADH) (fomepizol o etanol)
	Concentración de etilenglicol > 200 – 300 mg/dl con inhibidor de ADH y función renal normal
	Concentración de metanol > 70 mg/dl con inhibidor de ADH y función renal normal
	Concentración de isopropanol > 400-500 mg/dL
	Cualquier alcohol tóxico: acidemia grave (pH < 7,2) o insuficiencia renal aguda
Salicilatos	
	Concentración > 7,2 mmol/L (100 mg/dL)
	Concentración > 6,5 mmol/L (90 mg/dL) con falla renal aguda o ERC
	Concentración > 6,5 mmol/L (90 mg/dL) después de aporte de cristaloideos, bicarbonato de sodio y potasio.
	Concentración > 5,8 mmol/L (80 mg/dL) después de fluidos, bicarbonato de sodio y potasio y con insuficiencia renal aguda o crónica.
	Estado mental alterado
	Distrés respiratorio o nueva hipoxemia que requiere oxígeno suplementario.
	pH ≤ 7,2
Metformina	
	Lactato > 10 mmol/L
	pH < 7,2
	Shock
	Falla de las medidas de soporte: aporte de fluidos, bicarbonato.
	Disminución del estado de conciencia
Acetaminofeno	
	Concentraciones > 1000 mg/L
	Concentraciones > 700 mg/L con estado mental alterado, acidosis metabólica o lactato elevado.

Reconocimientos

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: sin fuentes de financiamiento

Contribuciones de los autores

Álvaro Medina Pedraza: Conceptualización, Escritura – Borrador Original, Escritura – Revisión y Edición.

Rodrigo Tagle Vargas: Conceptualización, Supervisión, Escritura – Revisión y Edición.

Referencias

Alexander MP, Farag YM, Mittal BV, Rennke HG, Singh AK (2008). Lithium toxicity: a double-edged sword. *Kidney international* **73**(2), 233–237. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002578>

Berk M, Cowdery S, Williams L, Malhi GS (2017). Recalibrating the risks and benefits of lithium therapy. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* **211**(1), 1–2. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.193789>

Buckley NA, Cheng S, Isoardi K, Chiew AL, Siu W, Vecellio E, Chan BS. (2020). Haemodialysis for lithium poisoning: Translating EXTRIP recommendations into practical guidelines. *British journal of clinical pharmacology* **86**(5), 999–1006. <https://doi.org/10.1111/bcp.14212>

Clendeninn NJ, Pond SM, Kaysen G, Barraza JJ, Farrell T, Becker CE (1982). Potential pitfalls in the evaluation of the usefulness of hemodialysis for the removal of lithium. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* **19**(4), 341–352. <https://doi.org/10.3109/15563658208992488>

Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, Laverigne V, Nolin TD, Ghannoum M, EXTRIP Workgroup. (2015). Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* **10**(5), 875–887. <https://doi.org/10.2215/CJN.10021014>

Farouji A, Battah A, Ahmad AS, Farouji I, Miller R (2023). A Unique Case of the Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT) Presenting With Multiple Neurological Sequelae. *Cureus* **15**(4), e38102. <https://doi.org/10.7759/cureus.38102>

Grünfeld JP & Rossier BC (2009). Lithium nephrotoxicity revisited. *Nature reviews. Nephrology* **5**(5), 270–276. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.43>

Malhi GS & Berk M (2012). Is the safety of lithium no longer in the balance? *Lancet (London, England)* **379**(9817), 690-692. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61703-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61703-0)

Mullins ME & Kraut JA. (2022). The Role of the Nephrologist in Management of Poisoning and Intoxication: Core Curriculum 2022. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **79**(6), 877-889. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.030>

Okusa MD & Crystal LJ (1994). Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *The American journal of medicine* **97**(4), 383-389. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90308-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90308-5)

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS,... Berk M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* **20**(2), 97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>