

Intoxicación aguda por comprimidos de liberación sostenida de carbonato de litio. A propósito de un caso clínico

J. Borrás Blasco, A. Murcia López, I. Romero Crespo, A. Sirvent Pedreño¹, A. Navarro Ruiz

Servicio de Farmacia. ¹Sección de Nefrología. Hospital General Universitario. Elche. Alicante

Resumen

Objetivo: Describir el caso de un paciente que ingirió 50 comprimidos de liberación sostenida de carbonato de litio 400 mg, alcanzando una concentración pico tardía superior a 3 mEq/L.

Descripción del caso: Varón de 32 años con trastorno afectivo bipolar que ingiere 50 comprimidos de liberación sostenida de carbonato de litio. Al ingreso en urgencias se realiza lavado gástrico, obteniéndose restos de múltiples comprimidos y lavado intestinal con carbón activado. Exploración física: buen estado general, afebril, tensión arterial 160/90 mmHg, no edemas. Exploración neurológica, pulmonar y cardíaca normales. El hemograma y la bioquímica fueron normales. La exploración psicopatológica del paciente indica que presenta una situación estable, sin clínica aparente de descompensación de su trastorno afectivo. A las 5 horas de la ingesta masiva de litio, los niveles plasmáticos del fármaco son de 0,75 mEq/L. A las 22 horas posingesta se practica una bioquímica sanguínea que muestra un valor de creatinina sérica de 1,38 mg/dL y una concentración plasmática de litio de 3,15 mEq/L. Se realiza una sesión de hemodiálisis de 4 horas de duración. A las 73 horas posingesta los niveles plasmáticos de litio son de 0,6 mEq/L dentro del ámbito terapéutico. El paciente se encuentra estable hemodinámicamente con una analítica seriada sin alteraciones y es dado de alta.

Comentario: La intoxicación aguda por litio con niveles plasmáticos por encima de 3 mEq/L puede ser letal e incluso dejar secuelas neurológicas irreversibles en cerca de un tercio de los casos, consistente en una disfunción cerebelosa persistente asociada a demencia de grado variable, alteraciones renales, sanguíneas y hepáticas. Cuando el litio se presenta en comprimidos de

liberación retardada, se puede prolongar el periodo de absorción y retrasar la consecución de la concentración plasmática pico. Por lo tanto, en estos casos, se recomienda la monitorización de la concentración plasmática del fármaco durante un periodo de tiempo de 48-72 horas posingesta.

Palabras clave: Litio. Intoxicación aguda. Sobredosis. Farmacocinética.

Summary

Objective: To describe the case of a patient who ingested 50 sustained release lithium carbonate 400 mg tablets, and reached a late peak concentration above 3 mEq/L.

Case report: A 32-year-old male with bipolar mood disorder ingested 50 sustained-release lithium carbonate tablets. Upon admission to the emergency room, a gastric wash was performed, from which several tablet remnants were obtained, as well as an intestinal lavage using activated carbon. Physical examination: good general status, no fever, blood pressure 160/90 mm Hg, no edemas. Neurologic, pulmonary, and cardiac examinations were normal. CBC and the chemistry panel were normal. The patient's psychopathological examination suggested a stable status with no apparent manifestations arising from a decompensated mood disorder. Five hours after his massive lithium ingestion the drug's plasma levels were 0.75 mEq/L. At 22 hours post-ingestion a chemistry panel was obtained, which showed serum creatinin at 1.38 mg/dL and a lithium plasma concentration of 3.15 mEq/L. A hemodialysis trial was attempted for 4 hours. At 73 hours post-ingestion, lithium plasma levels were 0.6 mEq/L, that is, within therapeutic range. The patient was hemodynamically stable and serial blood tests were normal; he was discharged.

Comment: Acute lithium intoxication with plasma levels above 3 mEq/l can be fatal or result in irreversible neurologic sequelae in almost one third of cases, with persistent cerebellar dysfunction in association with dementia of variable degree, and renal, blood, and liver disturbances. Sustained-release tablets may prolong absorption and delay peak plasma concentrations. In such cases, therefore, it is recommended that drug plasma concentrations be monitored during 48-72 hours post-ingestion.

Key words: Lithium. Acute intoxication. Overdose. Pharmacokinetics.

Borrás Blasco J, Murcia López A, Romero Crespo I, Sirvent Pedreño A, Navarro Ruiz A. Intoxicación aguda por comprimidos de liberación sostenida de carbonato de litio. A propósito de un caso clínico. Farm Hosp 2005; 29: 140-143.

Recibido: 30-08-2004
Aceptado: 11-01-2005

Correspondencia: Joaquín Borrás Blasco. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Camí de L'Almazara, 11. 03203 Elche. Alicante. e-mail: jborrasb@sefh.es

INTRODUCCIÓN

El litio es un catión monovalente que actúa compitiendo con otros iones monovalentes y divalentes a nivel celular en diversos lugares del organismo. Su uso terapéutico se basa exclusivamente en su actividad sobre el sistema nervioso central, como inhibidor de la despolarización que provocan las catecolaminas¹. En España es un fármaco autorizado para el tratamiento de varias enfermedades psiquiátricas como son: la prevención y tratamiento de la psicosis maniaco depresiva, la depresión unipolar recurrente y la depresión endógena resistente a tratamiento convencional^{2,4}. Su principal inconveniente es su posible toxicidad, entre el 75-90% de los pacientes tratados con litio presenta algún signo de intoxicación. En el año 2001, se comunicaron a los *Poison Centers* de EE.UU., 4.607 intoxicaciones por litio, con 8 fallecimientos⁵. El proceso de absorción del fármaco puede prolongarse durante al menos 24 horas tras la sobredosis, con el consiguiente retraso en la obtención de la concentración plasmática pico y el peligro de no instaurar el tratamiento más efectivo desde un primer momento para preservar la condición clínica del paciente. A continuación, se describe el caso de un paciente que en un intento de autolisis ingiere 20 g de carbonato de litio en comprimidos de 400 mg de liberación retardada, alcanzando concentraciones plasmáticas tóxicas a las 22 horas posingesta (> 3 mEq/L).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 32 años diagnosticado de trastorno afectivo bipolar seguido en la consulta externa de psiquiatría en tratamiento con clonacepam 0,5 mg/12 h v.o., risperidona 9 mg/24 h v.o., lamotrigina 300 mg/24 h v.o., carbonato de litio 400 mg/12 h v.o., con niveles plasmáticos de litio determinados periódicamente en la sección de farmacocinética de nuestro hospital y dentro del margen terapéutico (0,5-1,3 mEq/L). El resto de parámetros bioquímicos se muestran dentro de la normalidad, con un valor de creatinina sérica de 1,07 mg/dl. Sin otros antecedentes de interés, no refiere alergia a medicamentos, ni tomar otros medicamentos o plantas medicinales. El paciente es traído a urgencias por la unidad SAMU tras ingerir aproximadamente 50 comprimidos de carbonato de litio de liberación sostenida la mañana del ingreso. La ingesta se produce tras una discusión y ante un familiar. Al ingreso en urgencias se realiza lavado gástrico, obteniéndose restos de múltiples comprimidos y lavado intestinal con carbón activado. Exploración física: buen estado general, afebril, tensión arterial 160/90 mmHg, no edemas. Exploración neurológica, pulmonar y cardiaca, normales. Abdomen blando y depresible, sin masas ni visceromegalias. Las exploraciones complementarias revelan hemograma, plaquetas y coagulación normales. Bioquímica sanguínea: glucosa, urea, creatinina, Na, K, amilasemia, creatiniqui-

nasa, enzimas hepáticas, colesterol total, triglicéridos y gasometría dentro de la normalidad. Radiografía de tórax y ECG normales. La exploración psicopatológica del paciente indica que presenta una situación estable, sin clínica aparente de descompensación de su trastorno afectivo. El paciente refiere que la sobredosificación por litio se ha realizado de forma impulsiva, sin premeditación.

A las 5 horas de la ingesta masiva de litio los niveles plasmáticos del fármaco son de 0,75 mEq/L (Fig. 1). Ante la sospecha de que el lavado gástrico no hubiera eliminado totalmente los comprimidos de carbonato de litio, se practica una nueva determinación plasmática a las 9 horas, cuyo resultado es de 2,23 mEq/L. A las 22 horas posingesta se practica una bioquímica sanguínea que muestra valores normales en todos los parámetros analíticos excepto en la creatinina sérica de 1,38 mg/dL y nueva litemia de 3,15 mEq/L. Se contacta con la sección de nefrología y se decide practicar una hemodiálisis de 4 horas. A las 31, 59 y 73 horas posingesta, se realizan nuevas determinaciones plasmáticas de litio obteniéndose valores de 1,63 mEq/L, 1,39 mEq/L y 0,6 mEq/L respectivamente. El paciente se encuentra estable hemodinámica y psicopatológicamente con una analítica seriada sin alteraciones, sin clínica sugestiva de descompensación de su trastorno afectivo, sin ideación autolítica y con buena disposición para seguir el tratamiento psiquiátrico pautado. Es dado de alta hospitalaria con el siguiente tratamiento: clonacepam 0,5 mg/12 h v.o., risperidona 9 mg/24 h v.o., lamotrigina 200 mg/24 h v.o., carbonato de litio 200 mg/8 h v.o.

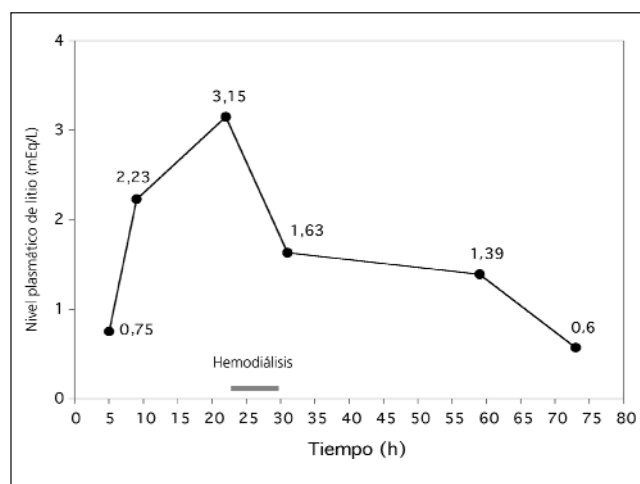


Fig. 1. Representación gráfica de la concentración plasmática de litio en función del tiempo y tratamientos aplicados.

DISCUSIÓN

El litio es un fármaco cuya cinética se ajusta a un modelo bicompartimental. Su absorción se produce a la 1-2 horas posingesta, con un pico máximo a las 2-4

horas, en preparados *retard* puede llegar a ser de 6-12 horas y de 24-48 horas en caso de intoxicación. Su distribución en el organismo es lenta y se localiza fundamentalmente en el agua corporal. No se une a proteínas plasmáticas ni sufre ningún proceso de metabolización. Es eliminado mayoritariamente por vía renal (95%) y en muy pequeña cantidad con las heces, con una vida media de entre 20 y 24 horas. El 80% del litio filtrado por el glomérulo es reabsorbido en el túbulo proximal entrando en competencia con la reabsorción de sodio. El margen terapéutico oscila entre 0,5 y 1,3 mEq/L, a partir del cual ya aparecen síntomas de toxicidad. En situaciones de intoxicación grave, niveles superiores a 2,5 mEq/L pueden provocar daños neuronales permanentes, oliguria, fracaso renal, coma e incluso la muerte. La intoxicación más grave suele ocurrir en enfermos que lo toman de forma crónica, frente a los que realizan un intento autolítico aislado. La correlación entre niveles plasmáticos y toxicidad no es directa en las intoxicaciones agudas, pudiendo coexistir niveles altos con escasos síntomas. Existen diversas circunstancias que pueden inducir a la intoxicación por litio en pacientes tratados de forma crónica y sin sintomatología aparente; situaciones de hiponatremia por la asociación con diuréticos tiazídicos o neurotoxicidad asociada a la administración con benzodiazepinas e interacción con antagonistas del calcio, carbamacepina⁶ y fosinopriilo⁷. Además, la velocidad de eliminación del litio puede verse afectada por diversos factores como la edad avanzada⁸ y la duración de tratamiento al aumentar la vida media del fármaco⁹.

Un porcentaje muy elevado de las intoxicaciones por litio se debe a intentos de autólisis, que en algunos casos van acompañados de la toma de otros fármacos que pueden agravar el cuadro e incrementar la posibilidad de aparición de efectos irreversibles en el paciente¹⁰. En el caso que se presenta, el único fármaco ingerido es el litio. Por lo tanto, el leve empeoramiento de la función renal del paciente, podría deberse a la acción tóxica de este antimaniaco. En intoxicaciones graves por litio la hemodiálisis es el tratamiento de elección cuando la litemia es superior a 3,5-4 mEq/L sin sintomatología o a 2 mEq/L con síntomas fundamentalmente neurológicos. También está indicada en casos de insuficiencia renal (por imposibilidad para eliminar el litio por su vía fisiológica), o cuando existe alguna patología como la insuficiencia cardíaca que impida la reposición de volumen y sodio. En el presente caso, la concentración de litio fue superior a 3 mEq/L y ante la posibilidad de que la absorción del fármaco continuara incrementando los niveles plasmáticos del mismo y favoreciera el deterioro de la función renal, se procedió a dializar al paciente. En nuestro país, el litio se presenta en comprimidos de liberación retardada de 400 mg. Esta forma farmacéutica puede retrasar la obtención de la concentración plasmática pico, alcanzándose incluso a las 118 horas de la ingesta¹¹. Por esta razón, se puede prolongar la duración de la intoxicación. En nuestro caso, la C_{max} se alcanzó a las 22 horas posingesta, aunque podría haber sido mayor de no haberse realizado la hemodiálisis.

Tras la revisión de la bibliografía (*Medline* 1966-jun 2004, utilizando como palabras clave: intoxicación, litio,

Tabla I. Casos clínicos de intoxicación aguda por litio formulado en comprimidos de liberación sostenida descritos en la literatura médica

Referencia	Pacientes	Edad	Sexo (M/F)	Dosis litio	Concentración pico (mEq/L)/tiempo (h)	Tratamiento	Evolución clínica
Friedberg et al ¹¹	1	34	M	90 g	4/118	Lavado gástrico e intestinal + 4 sesiones de hemodiálisis	A los 10 días en UCI: litemia en margen terapéutico y diabetes insípida nefrogénica 2ª a la intoxicación
	2	25	M	98 g + carbamacepina 45 g, clorpromacina 960 mg, benzotropina 15 mg	4,89/40	Lavado intestinal + 3 sesiones de hemodiálisis	A los 4 días en UCI: litemia en margen terapéutico y sin evidencia de toxicidad
Bosse y Arnold ¹²	1	38	M	9 g + hidroxicina + 40 comprimidos de trazodona	3,3/14	Lavado intestinal + medidas conservadoras	A las 48 horas, litemia de 1,7 mEq/L. Paciente asintomático remitido a psiquiatría
	2	31	M	4,5 g	1,8/4	Lavado Intestinal + medidas conservadoras	A las 48 horas, litemia de 0,6 mEq/L. Paciente asintomático remitido a psiquiatría
Dupuis et al ¹⁴	1	42	M	20,25 g + hidroxicina 7,5 g fluoxetina 6 g	5/40	Lavado gástrico e intestinal + 2 sesiones de hemodiálisis	A las 88 horas, litemia < 1,5 mmol/L. A los 5 días sin evidencia de toxicidad
Astruc et al ¹³	1	29	M	8	3,12/25	1 sesión de hemodiálisis	Paciente recuperado y dado de alta con litemia en margen terapéutico
Nordt y Cantrell ¹⁵	1	33	F	Cantidad desconocida de litio, venlafaxina, clonacepam y ácido valproico	5,6/21	Lavado Intestinal + medidas conservadoras	Paciente asintomático

formas farmacéuticas de liberación sostenida), se han encontrado 5 artículos de intoxicación aguda por litio formulado en formas farmacéuticas de liberación sostenida (Tabla I)¹¹⁻¹⁵. En el caso descrito por Nordit y cols., el aumento progresivo de las concentraciones de litio hasta un valor superior a 5 mEq/L, se relacionó no solo con la ingesta del antimaniaco en comprimidos de liberación sostenida, sino también con la toma de muestra de sangre del paciente que se efectuó en tubos con heparinato de litio que incrementaron notablemente los niveles plasmáticos del mismo, alcanzando valores de 5,6 mEq/L que no se correlacionaron con la situación asintomática del paciente¹⁵.

Tal y como se observa en este caso, la determinación periódica de litio evitó que se alcanzaran concentraciones del fármaco por encima de 3,15 mEq/L. La rápida instauración de medidas encaminadas a incrementar la velocidad de eliminación del fármaco, ayudó a que no se produjera un empeoramiento de la situación clínica del paciente. Cabe destacar que en la figura 1 no se observa la aparición del "efecto rebote" por salida del litio intracelular característico tras la hemodiálisis¹⁶, debido a que no se realizaron niveles plasmáticos en un periodo de

tiempo de 28 horas. Pese a esto, dicho efecto se debió producir a la vista de la pequeña diferencia existente entre las concentraciones plasmáticas de litio determinadas a las 31 horas y 59 horas posingesta y a la distinta velocidad de eliminación del fármaco durante estos dos periodos de tiempo.

La intoxicación aguda por litio que alcanza niveles plasmáticos por encima de 3 mEq/l puede ser leve, como en el caso que se presenta, puede dejar secuelas neurológicas irreversibles en cerca de un tercio de los casos, consistentes en una disfunción cerebelosa asociada a demencia de grado variable, alteraciones renales, sanguíneas y hepáticas e incluso ser letal.

En conclusión, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de litio tras la intoxicación aguda con comprimidos de liberación sostenida durante las 48 horas posteriores a su ingesta, con el propósito de detectar la aparición de concentraciones pico tardías y poder aplicar de manera inmediata medidas terapéuticas, fundamentalmente hemodiálisis, encaminadas a incrementar la velocidad de eliminación del fármaco y situar sus niveles plasmáticos dentro del margen terapéutico.

Bibliografía

1. Jope RS, Williams MB. Lithium and brain signal transduction systems. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 429-41.
2. Lesar TS, Tollefson G. Lithium therapy. Careful workup, close follow-up to avoid toxicity. *Postgrad Med* 1984; 75: 269-76.
3. Peet M, Pratt JP. Lithium. Current status in psychiatric disorders. *Drugs* 1993; 46: 7-17.
4. Stokes PE, Kocsis JH, Arcuni OJ. Relationship of lithium chloride dose to treatment response in acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1080-4.
5. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Cobaugh DJ, Youniss J, Osmoles JC, et al. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 391-452.
6. Mayan H, Golubev N, Dinour D, Farfel Z. Lithium intoxication due to carbamazepine-induced renal failure. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 560-2.
7. Alderman CP, Lindsay KS. Increased serum lithium concentration secondary to treatment with tiaprofenic acid and fosinopril. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1411-3.
8. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 165-77.
9. Hopkins HS, Gelenberg AJ. Serum lithium levels and the outcome of maintenance therapy of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 174-9.
10. Kerbusch T, Mathot RA, Otten HM, Meesters EW, van Kan HJ, Schellens JH, et al. Bayesian pharmacokinetics of lithium after an acute self-intoxication and subsequent haemodialysis: a case report. *Pharmacol Toxicol* 2002; 90: 243-5.
11. Friedberg RC, Spyker DA, Herold DA. Massive overdoses with sustained-release lithium carbonate preparations: pharmacokinetic model based on two case studies. *Clin Chem* 1991; 37: 1205-9.
12. Bosse GM, Arnold TC. Overdose with sustained-release lithium preparations. *J Emerg Med* 1992; 10: 719-21.
13. Astruc B, Petit P, Abbar M. Overdose with sustained-release lithium preparations. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 172-4.
14. Dupuis RE, Cooper AA, Rosamond LJ, Campbell-Bright S. Multiple delayed peak lithium concentrations following acute intoxication with an extended-release product. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 356-60.
15. Nordt SP, Cantrell FL. Elevated lithium level: a case and brief overview of lithium poisoning. *Psychosom Med* 1999; 61: 564-5.
16. Bosinski T, Bailie GR, Eisele G. Massive and extended rebound of serum lithium concentrations following hemodialysis in two chronic overdose cases. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 98-100.