

Intoxicación por litio, afectación renal y diabetes insípida nefrogénica

M. Henry Benítez*, C. de las, Cuevas Castresana*, J. L. González de Rivera** y A. Frugoni Perdomo*

Resumen

La intoxicación por litio es un cuadro clínico poco frecuente pero grave y con potencialidad letal que debemos prevenir en los pacientes tratados con litio. Presentamos un caso de intoxicación grave por litio en una paciente afecta de psicosis maníaco-depresiva circular, con la subsiguiente aparición de diabetes insípida nefrogénica. Discutimos estas complicaciones de la terapia con litio, indicando la conveniencia de tratamiento con carbamacepina en estos pacientes.

Palabras clave: Intoxicación por litio, iatrogenia, efectos secundarios, diabetes insípida, nefrogénica, carbamacepina.

Abstract

Lithium intoxication is an uncommon clinical complication yet a serious one, with a high lethal risk. A case of a 62 y.o. female with affective disorder presenting a severe lithium intoxication followed by nephrogenic diabetes insipidus is reported. Relevant clinical features in these conditions and ulterior treatment considerations are discussed.

Key words: Lithium intoxication, iatrogenic disorders, sideeffects, nephrogenic diabetes insipidus, carbamazepine.

Desde que Lange preconizara en 1886 las sales de litio para la melancolía (Chinchilla, 1989) y fueran introducidas en la terapéutica psiquiátrica por Cade (1949) a tenor de sus efectos sedativos, y luego establecidas como terapéutica habitual de una forma general desde 1965 (Bird y Harrison, 1987), muchos han sido los efectos indeseables descritos.

La administración de sales de litio conlleva, en la mayoría de los casos, la aparición de una serie de efectos secundarios, en general bien tolerados por los pacientes. Se debe distinguir entre los efectos que aparecen con litemias terapéuticas y los que son en realidad signos de sobredosificación o intoxicación (Saiz y col., 1988). La intoxicación, aunque poco frecuente, es una situación grave (Gadallah y col., 1988), que debemos prevenir en el curso de un tratamiento con litio. Puede ser provocada voluntariamente por el paciente, pero, en la mayoría de los casos, es accidental, pudiendo estar desencadenada por enfermedades renales intercurrentes, disminución de la ingesta de sal (dietas restrictivas de sodio), sudoración excesiva, diarrea, vómitos, deshidrataciones, interacción con fármacos (por ejemplo diuréticos -tiazidas-), circunstancias todas ellas que conllevan un aumento de la litemia (Bird y Harrison, 1987; Saiz y col., 1988). La administración de litio a largo plazo puede inducir una alteración de la función renal afectándose la capacidad de concentración (Hetmar y col., 1987; Koomans y col., 1989) con la subsiguiente aparición de una diabetes insípida nefrogénica (DIN) (Rose y Black, 1988).

Caso

Paciente mujer de 62 años de edad, casada,

* Profesor Asociado.

** Catedrático.

Cátedra de Psiquiatría.. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

con dos hijos, dedicada a las labores domésticas, que convive con su esposo en centro urbano tinerfeño y acude al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Canarias (HUC) conducida por su esposo, tras ser remitida por su psiquiatra al evidenciar éste la supuesta presencia de parkinsonismo yatrogénico (rigidez extrapiramidal intensa con signo de rueda dentada positivo en muñeca, y codo, y ausencia de braceo en la deambulación). La paciente posee antecedentes psiquiátricos conocidos desde hace más de 27 años, diagnosticada de Psicosis Maniacodepresiva (PMD) tipo circular con un curso evolutivo cíclico característico, ha motivado diversos ingresos en nuestro Departamento por sendas descompensaciones psicopatológicas de su PMD, añadiéndose en los últimos años un cuadro de deterioro neurológico, objetivándose mediante TAC craneal la presencia de una discreta atrofia frontal. En sus descompensaciones psicopatológicas ha recibido tratamiento, con antipsicóticos (haloperidol y levomepromacina fundamentalmente) y antiparkinsonianos (biperideno) en las fases maníacas; recibiendo antidepressivos tricíclicos (clomipramina y amitriptilina) asociados a benzodiazepinas en las fases depresivas. Desde hace más de 10 años la paciente recibe tratamiento con carbonato de litio con valores plasmáticos supuestamente terapéuticos. En la actualidad recibía tratamiento con citicolina (500 mgr. i.m./día), piracetam (2.400 mgr. oral/día), carbonato de litio (1.200 mgr. oral/día) y diazepam (5 mgr. oral/día).

El psiquiatra de guardia en el Servicio de Urgencias del HUC objetivó el siguiente cuadro: consciente, orientada en tiempo, espacio y persona, facies hipomímica, lenguaje disártrico, acatisia, rigidez extrapiramidal con fenómeno de rueda dentada, hipocinesia, ausencia de movimientos acompañantes de extremidades superiores en la deambulación, estando dificultada la exploración psicopatológica global por la notoria semiología motora. Ante este cuadro clínico se decide ingresar a la paciente instaurando tratamiento con biperideno (6 mgr. oral/día) ante la duda de que la paciente tomara por su cuenta medicación neuroléptica.

Al quinto día de ingreso se objetiva un empeoramiento notable, estando la paciente confusa, angustiada, disártrica, persistiendo la rigidez extrapiramidal, xerostómica, hipertérmica (38 grados) e insomne, consultándose al internista de guardia, quien solicita batería analítica urgente, retirándose en ese momento el carbonato de litio del tratamiento y manteniéndose el biperideno ante la persistencia de la sintomatología motora. A la semana del ingreso el cuadro se agrava aún más presentando la paciente un síndrome febril, leucocitosis de 17.200 por mm³, discreto incremento de BUN (69 mgr/dl.) y de creatinina (2,6 mgr/di.), así como un manifiesto aumento de la CPK (1.060 U./ l.), objetivándose hipernatremia (157 meq./l.) e hiperpotasemia (5,7 meq./l.). Seguidamente la paciente sufre movimientos de sacudidas bruscas de tipo mioclónico en miembros

superiores e inferiores. Al octavo día de ingreso presenta obnubilación, hiperventilación, persistiendo la hipertermia y la hipertonia muscular con crisis de tipo mioclónico, razón por la cual se procede al traslado de la paciente a la Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI) donde inicialmente se etiqueta el cuadro de síndrome neuroléptico maligno e insuficiencia renal aguda moderada hasta la llegada de sugestivos valores de su litemia (3,85 meq./l.). A las dos semanas de estancia en UVI se presenta una diabetes insípida sintomática, prescribiéndose desmopresina (0,2 mgr./día vía intranasal), respondiendo prontamente con una disminución de la intensa diuresis, no obstante se mantienen polidipsica y poliúrica, procediéndose tras 27 días de estancia en UVI al traslado a nuestra Unidad de Psiquiatría. Una vez allí, se objetiva un franco cuadro maniaco con verborrea, taquipsiquia, euforia, hiperactividad improductiva y comportamiento lúdico, pautándose tratamiento con benzodiazepinas (diazepam, 15 mgr./día vía im) evolucionando favorable pero tórpidamente. Se añade tratamiento con carbamacepina (600 mgr/día vía oral) en razón de su diabetes insípida, solicitándose con posterioridad los niveles séricos de carbamacepina que fueron de 6,1 mcgr/ml., decidiéndose aumentar la dosis diaria a 800 mgr. a fin de garantizar su efecto terapéutico, dentro del rango estándar. Al alta ha cedido la diabetes insípida, siendo la diuresis normal y habiéndose normalizado el humor de la paciente.

Discusión

Tanto el litio como el sodio se reabsorben principalmente en los túbulos proximales de la nefrona. El litio tiende a seguir al sodio y al agua en la reabsorción (Koomans y col., 1989). El aclaramiento renal de litio es bastante constante en cada individuo (Chinchilla, 1989) y puede ser hasta de cuatro veces superior de un paciente a otro, dependiendo de la función renal y de la cantidad de líquido que pasa por el riñón, así como de su contenido en sodio (Bird y Harrison, 1987).

Los pacientes que presentan una intoxicación aguda por litio a menudo tienen sintomatología moderada a pesar de presentar elevados niveles con potencialidad letal. En cambio, los pacientes que desarrollan una toxicidad mientras reciben un tratamiento de mantenimiento crónico padecen síntomas severos con mayor probabilidad (Gadallah y col., 1988).

Es conveniente recordar los síntomas de sobredosificación por litio que preceden a las intoxicaciones francas y aparecen con litemias superiores a 1,5-1,8 meq./l., estos incluyen: náuseas, vómitos y diarreas (síntomas más precoces), temblor de oscilaciones amplias, vértigo, constipación nasal, embotamiento, fatiga, apatía, somnolencia, tics, disatria, ataxia y debilidad muscular (Bird y Harrison, 1987; Saiz y col., 1988). Con litemias superiores a 2 meq./l. aparecen cuadros de auténtica intoxicación con síntomas de síndromes

confusionales exógenos: disminución del nivel de conciencia hasta el coma, hipertonia, hiperreflexia y convulsiones, pudiendo sobrevenir la muerte (Saiz y col., 1988). La intoxicación con niveles plasmáticos mayores a 3,5 meq./l. se considera potencialmente letal (Gadallah y col., 1988). La intoxicación por litio es un cuadro grave que requiere tratamiento en unidades de cuidados intensivos y frecuentemente hemodiálisis. En nuestra paciente los datos clínicos y de pruebas complementarias eran sugestivos de intoxicación por litio. En cualquier momento del tratamiento la aparición de temblor, ataxia, incoordinación, desorientación, confusión, convulsión y coma deben sugerir la existencia de intoxicación por litio (Bird y Harrison, 1987).

Una complicación importante de la terapia con litio a largo plazo, como sucedió en nuestra paciente, es la DIN. La poliuría y polidipsia pueden aparecer concentraciones plasmáticas terapéuticas, en el 20-30 % de los pacientes (Rose y Black, 1988). Es importante objetivar si la diuresis aumentada (poliuría) es adecuada o no, pues ésta es frecuentemente una respuesta apropiada (diuresis hídrica) a un incremento del aporte hídrico más que secundaria a un trastorno subyacente. El ser humano comparte con otros mamíferos el hecho de que se pueda desarrollar una alteración de la concentración renal con la administración crónica o aguda de litio (Boton y col., 1987; Hetmar y col., 1987; Koomans y col., 1989). El riñón se hace resistente a la hormona antidiurética por bloqueo del sistema del segundo mensajero (adenilciclasa sensible a la ADH), induciendo la aparición de una diabetes insípida nefrogénica (Bird y Harrison, 1987; Black y Rose, 1988).

El litio figura entre las tres causas principales de DIN en adultos (Boton y col., 1987), antagonizando el efecto de la ADH (Robertson y Berl, 1986) y logrando así una disminución del efecto de la ADH en las células del túbulo colector, al inhibir la acción hidrosmótica de la ADH. Este efecto tóxico parece resultado de la entrada de litio en las células del tubo colector a través de los canales de sodio de la membrana luminal.

La terapia con litio se ha asociado a insuficiencia renal aguda y a estados hiperosmolares (Robertson y Beri, 1986), y a menudo con enfermedad de cambios mínimos en la biopsia renal (Richman y col., 1987), así como a nefropatía intersticial crónica con grave alteración de la función renal (Aurell y col., 1981). El fallo renal agudo se debe tener en cuenta en un paciente en tratamiento con litio.

El tratamiento de la intoxicación por litio se centra en la retirada inmediata del mismo, en el aumento del aporte de líquidos y en la administración de cloruro sódico por vía oral, e incluso manitol intravenoso. Si la litemia es mayor de 3,0 meq. /l. están indicadas tanto la diuresis alcalina forzada como la diálisis peritoneal o hemodiálisis.

La presencia de una DIN justifica la incorporación de carbamacepina al tratamiento, puesto que

ésta tiene la propiedad de producir antidiuresis en pacientes con DIN mediante su acción a nivel renal, favoreciendo la acción de la ADH (Stephens y col., 1978; Robertson y col., 1986). Además, en nuestra paciente, el tratamiento con carbamacepina se estimó como alternativo a la terapia con litio tanto por sus efectos profilácticos como de tratamiento de la fase maníaca que presentó (Ayd, 1984; Lusznat y col., 1988), mejorando la misma tras la instauración de dicho tratamiento en su función renal y en el cuadro psicopatológico.

Correspondencia:

M. Henry Benítez Camino La Rúa, 106 38208 La Laguna Santa Cruz de Tenerife.

Bibliografía

- AURELL, M.; SVALANDER, C.; WALLIN, L.; ALLING, C.: *Renal function and biopsy findings in patients on long term lithium treatment. Kidney Int.*, 1981; 20:663-670.
- AYD, E J. Jr.: *Alternatives for lithium (ed.)*. *Psychiatr. Annals.*, 1984; 14:7.
- BOTON, R.; GAVIRIA, M.; BATTLE, D. C.: *Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. Am. J. Kidney Dis.*, 1987; 5:329-345.
- BIRD, J.; HARRISON, G.: *Examination notes in Psychiatry*. Wright. Bristol, 1987.
- CADE, J. F J.: *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Aust.*, 1949, 2:349-352.
- CHINCHILLA MORENO, A.: *Tratamientos profilácticos: las sales de litio y las clínicas de litio. En: Tratamientos psicofarmacológicos en psiquiatría. Chinchilla (ed)*. Alcalá de Henares, 1989.
- GADALLAH, H. F.; FEINSTEIN, E. I.; MASSRY, S. G.: *Lithium intoxication: clinical course and therapeutic considerations. Miner Electrolite Metabol.*, 1988; 14:146-149.
- GELENBERG, A. J.; WOJCIK, J. D.; FALK, W. E., et al.: *Effects of lithium on the kidney. Acta Psychiatr. Scand.*, 1987; 5:29-34.
- GLASSOCK, R. J.; COHEN, A.H.; ADLER, Sh. G.; WARD, H. J.: *Secondary glomerular diseases. En: The kidney. 3rd. Ed. Brenner (ed.)*. Saunders. Philadelphia, 1986.
- HETMAR, O.; CLEMMENSEN, J.; LADEFOGED, J.; RAFAELSEN, O. K.: *Lithium long-term effects on the kidney. III prospective study. Acta Psychiatr. Scand.*, 1987; 75:251-258.
- KOOMANS, H. A.; BOER, W. H.; DORHOUT MEES, E. J.: *Evaluation of lithium clearance as a marker of proximal tubule sodium handling. Kidney Int.*, 1989; 36:2-12.
- LUSZNAT, R. M.; MURPHY, D. P.; NUNN, C. M. H.: *Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. Br. J Psychiatry*, 1988; 153:198-204.

RICHMAN, A. y.; MASCO, H. L.; RIFKIN, S, i.; ACHARYA, M. K.: Minimal change disease and the nephrotic syndrome associated with lithium therapy. Ann. Int. Med., 1988; 92:70.

ROBERTSON, G. L.; BERT, T.: Water metabolism. En: The kidney. 3rd. Ed. Brenner (ed.). Saunders. Philadelphia, 1986.

ROSE, B. B.; BLACK, R. M.: Acid-base and electrolyte disorders. Evaluation of the polyuric patient. En:

Manual of clinical problems in nephrology. Little-Brown. Boston, 1988

SAIZ RUIZ, J.; MORAL IGLESIAS, L.; GONZÁLEZ-PINTO, A.: Utilización de las sales de litio en psiquiatría. Farmacología de! SNC, 1988; 2:G2-71.

STEPHENS, W P.; COE, J Y.; BAYLIS, P. H.: Plasma arginine vasopressine concentrations and anti-diuretic action of carbamazepine. Br. Med. J., 1978; 1:1445-1447.