



CASO CLÍNICO

SESIÓN DEL SERVICIO DE TOXICOLOGÍA

Dr. Mario Jiménez Hernández

- Mujer, 70 años de edad, No AMC, No hábitos tóxicos, residente en Canadá, de vacaciones en España

- ANTECEDENTES PATOLÓGICOS
 - TRANSTORNO BIPOLAR, probable intoxicación crónica en 2011.
 - Actualmente en tratamiento con litio (1200 mg/d)
 - HIPERTENSION ARTERIAL SISTÉMICA en tratamiento médico con amlodipino (10mg al día).

PADECIMIENTO ACTUAL


- 4-5 días de evolución de somnolencia, enlentecimiento psicomotor y adinamia, acompañado de temblor generalizado con dificultad para la marcha y disfagia.
- Marido refiere clínica de unos dos años de poliuria y polidipsia. Diuresis en torno a 4.5 lts.

EXPLORACION FÍSICA

- P/A 151/73mmhg, Pulso 76 LPM, T^a axilar 36.0°C
- Somnolienta, desorientada en tiempo y espacio, bradipsiquia, PINR, PC, Disartria leve. Balance muscular conservado en las 4 extremidades. Sensibilidad sin alteraciones. Discreto temblor distal de miembros superiores, Leve bradicinesia de las 4 extremidades, sin rigidez. Hiperreflexia generalizada fuerza Marcha no valorada.
- Examinación cardiopulmonar sin hallazgos significativos.
- ABD: Normal

ANALITICA

- Glicemia 154
- Creatinina :1.69 mg/dL,
- Sodio 174 mEq/L
- Potasio 3.6 mEq/L
- Calcio 10.40, Magnesio 3.0
- Osm sérica 389 mOsm/L
- Osm orina 398 mOsm/L
- Na orina: 45mEq/L
- K orina:40 mEq/L
- Perfil hepático: normal
- Litio 2.63 mEq/L
- Drogas de abuso: Negativo

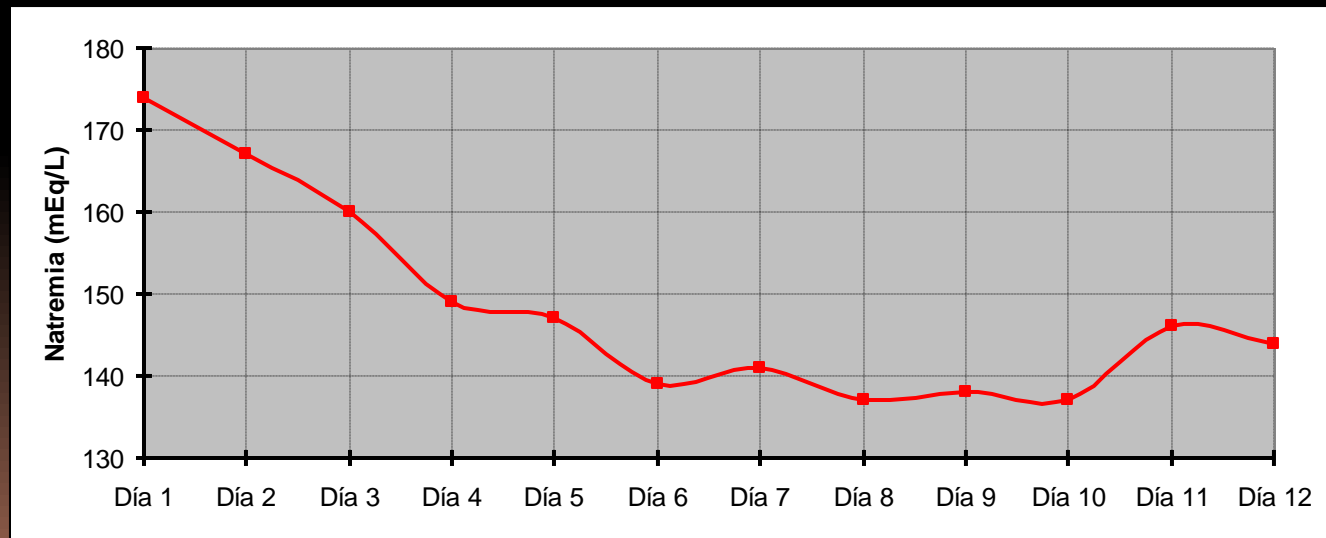
- 
- EKG en ritmo sinusal con FC 75, bloqueo de rama derecha, sin alteraciones en conducción AV, ni signos de isquemia.
 - Radiografía de tórax: normal.

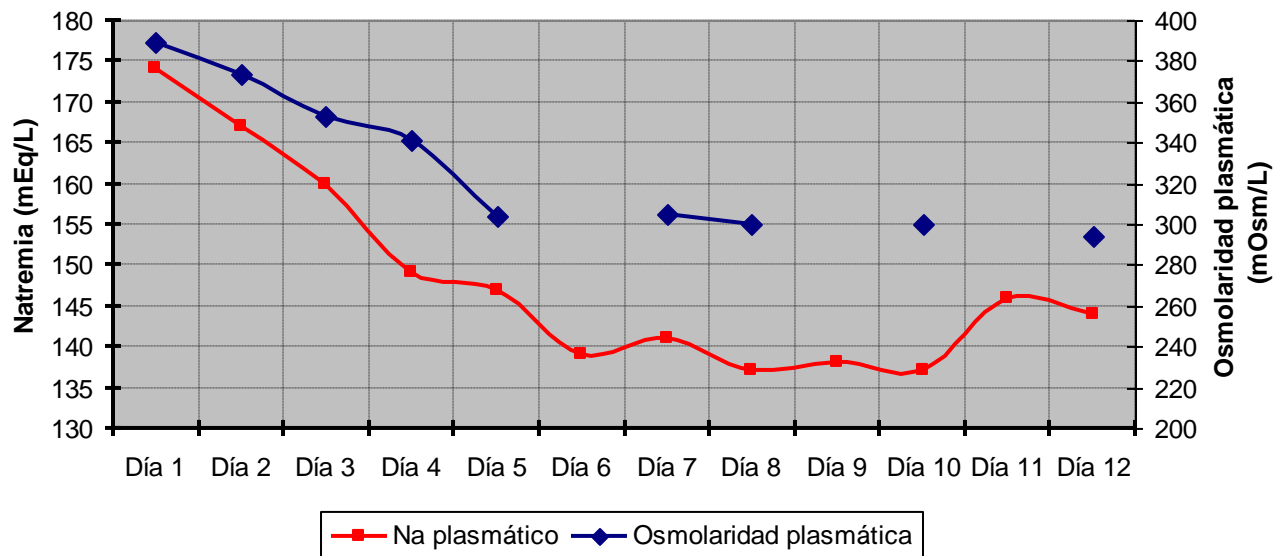
COMPLEMENTARIAS


- Proteína orina 24horas: 705 mg/24h
- Aclaramiento creatinina 50 ml/min
- B-2 microglobulina orina 7078.4 $\mu\text{g/g cr}$
- N-acetil glucosaminidasa orina (NAG) 3.20 U/L
- TSH, 3.780 mUI/L T₄ 0.91 ng/dL
- PTH 179 pg/mL, Ca 9.9 mg/dL, P 2.5 mg/dL, Mg 2.5 mg/dL


EVOLUCIÓN

- Se inició hidratación parenteral con glucosado al 5%, con lento descenso del Na (a ritmo de máximo 7 mEq/L por día).
- Logrando normalizar progresivamente los niveles de sodio al 6to día, con mejoría de la clínica neurológica.






- 
- Una vez estabilizado el cuadro y en ausencia de tratamiento con litio la paciente presenta diuresis de 2000 ml/d con Nap plasmático normal (138 mEq/L) y osmo urinaria de 246 mOsm/kg.
 - Descenso progresivo de niveles de litio.

- 
- Tras presencia de disfagia e inestabilidad para mantener deambulaci3n.
 - RMN:
 - Alteraci3n de la se1al a nivel de esplenio de cuerpo calloso, ambos hipocampos, mesencef3lo y protuberancia con signos de edema citot3xicos
 - Mielinolisis extrapontina que puede asociarse a la hipernatremia




- 
- Evolución clínica favorable, con leve temblor distal de miembros superiores, mínima disfagia, con leve inestabilidad, permitiendo la deambulaci3n
 - En fisioterapia y rehabilitaci3n, as3 como dieta disf3gica.
 - Se aconseja cambiar tratamiento con Ac valproico

ORIENTACION DIAGNOSTICA:

- Intoxicación cónica por Litio
- Insuficiencia renal aguda
- Probable Diabetes insípida nefrogénica
($O_{smu} < O_{smp}$ 86-150 mOsm/kg)
- Hipernatremia severa
- Mielinólisis central extrapontina

INTOXICACION POR LITIO

- El litio es un catión univalente estrechamente relacionado tanto con sodio y potasio, pero que no tienen función conocida en la fisiología humana
- Actividad sobre el sistema nervioso central como inhibidor de la despolarización que provocan las catecolaminas
- La prevención y tratamiento de la psicosis maníaco depresiva, la depresión unipolar recurrente y la depresión endógena resistente a tratamiento convencional

- 
- 75 – 90% de los pacientes tratados con Litio presentan algún signo de intoxicación
 - 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 retrasar las medidas terapéuticas

Dosis tóxicas en caso de intoxicación aguda

- Enfermo que no estaba bajo tratamiento con sales de litio se inicia a partir de los 100 mg/Kg
- Pero lo más frecuente es que el paciente se encuentre ya bajo esta terapéutica en cuyo caso la dosis tóxica es menor, a partir de 50 mg/Kg

Intoxicación aguda

- Inicio: náuseas, vómitos y diarreas
- Temblor fino de las manos, hipertonía, hiperreflexia, clonus, fasciculaciones, ataxia, disartria
- Alteraciones graves: confusión, agitación, letargia, coma y convulsiones

Intoxicación crónica

- Más frecuente que la aguda.
- Trastorno bipolar de larga evolución
- Aumento de dosis o deshidratación:
 - Psicofármacos asociados (antidepresivos, antiepilépticos, neurolépticos)
 - Otros fármacos (AINES, diuréticos, antagonistas de calcio)
 - Enfermedad intercurrente (deshidratación o depleción de sodio)

CLASIFICACIÓN:

Litemia (mEq/L)

Gravedad

0,8 a 1,2

Concentraciones terapéuticas

1,3 a 2,5

Intoxicación leve-moderada

2,5 a 4

Intoxicación moderada-grave

> 4

Intoxicación grave-muy grave

Son **frecuentes las discordancias** entre la gravedad clínica y la gravedad analítica

La gravedad de la intoxicación se clasifica en cuatro estadios

Signos y síntomas Neurológicos

Ausentes

**Temblores, rueda dentada,
hipertonía, hiperreflexia**

**Ataxia cerebelosa,
mioclonías, coreoatetosis,
desorientación**

**Estupor, obnubilación, coma,
convulsiones**

Gravedad

Ausente

Intoxicación leve

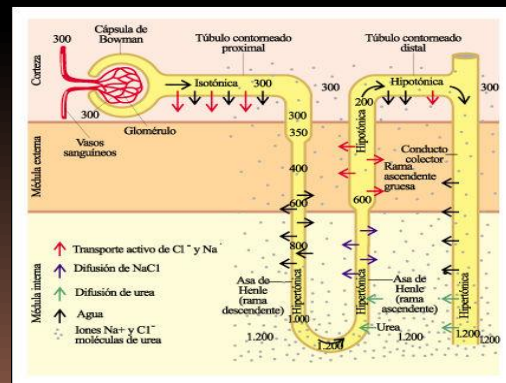
**Intoxicación
moderada-grave**

**Intoxicación grave-
muy grave**

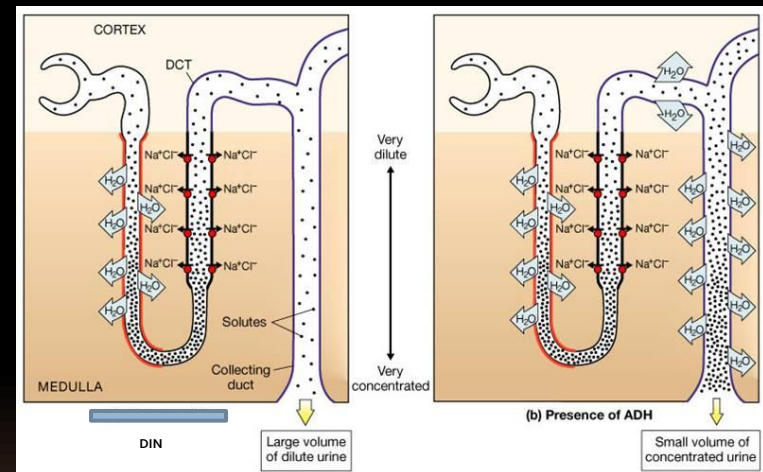
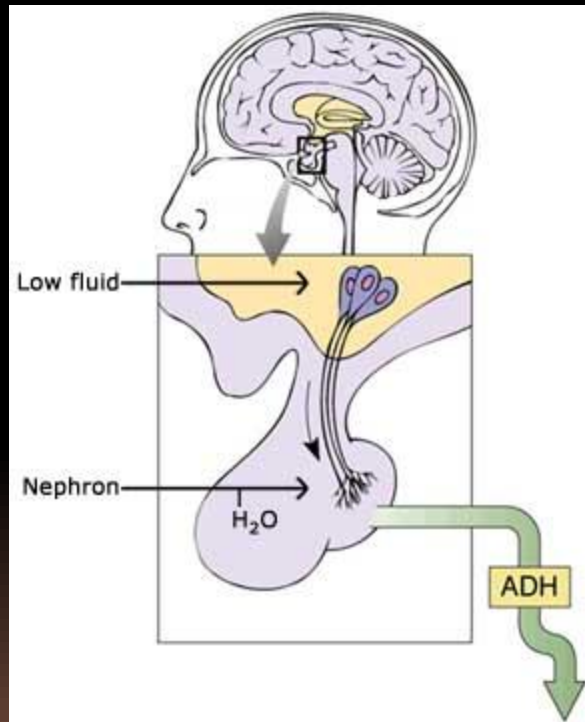
NEFROPATÍA POR LITIO

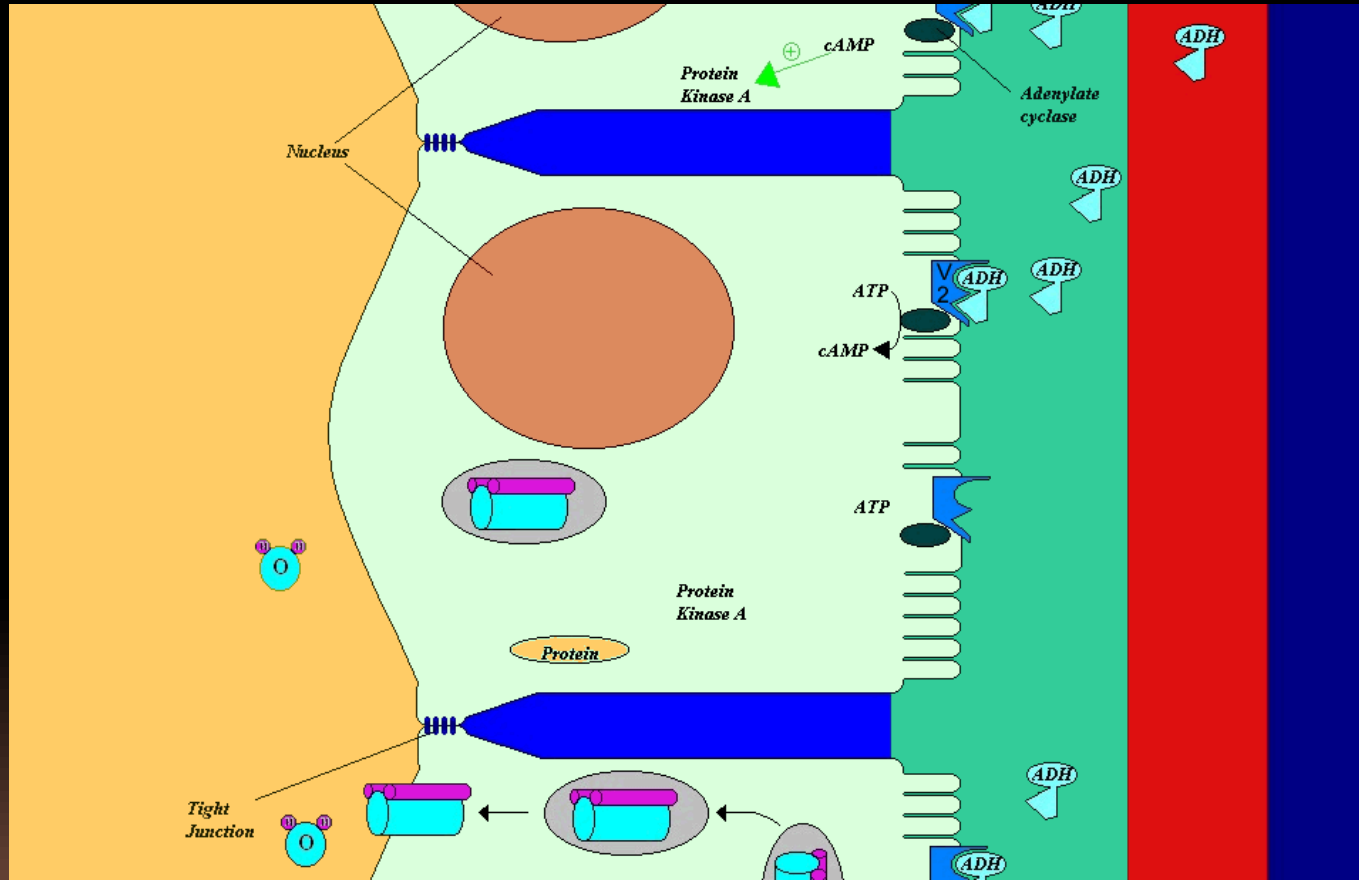
- El litio puede sustituir a el Na en varios canales en la membrana celular:
 - Intercambiador de sodio-hidrógeno en el túbulo proximal (NHE₃)
 - el intercambiador de Na/K/2Cl en la rama gruesa ascendente del asa de Henle
 - Canal epitelial de el túbulo colector cortical (ENAC).

- Aguda y crónicamente, el litio produce una natriuresis que está asociado con un deterioro de la regulación de la expresión del ENaC.
- Inhibe parcialmente la capacidad de la aldosterona para aumentar la expresión ENaC



- La complicación más común de la terapia con litio es la diabetes insípida nefrogénica





AFECTACIÓN INTERSTICIAL

- Los pacientes con defectos en la concentración de orina que resulta del tratamiento de litio suelen tardar semanas o meses para recuperarse después de la discontinuación de la droga.
- En raras ocasiones, el problema suele persistir durante años.
- Puede estar vinculado a daño histológico renal subyacente y puede ser peor con el uso de neurolépticos.
- Existe una correlación del 54% entre el deterioro de la capacidad de concentración de la orina con la duración y la dosis total de tratamiento de litio.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

- El papel de litio en la producción de la insuficiencia renal aguda es bien aceptado.
- La causa se debe a la deshidratación severa y depleción de volumen debido a la combinación de la natriuresis y diuresis de agua acompañada de niveles elevados de litio, estado mental alterado, y la ingesta oral deficiente generalmente

Litio y PTH

- El Li ha sido relacionado etiológicamente con una hipertrófia e hiperfunción de la glándula paratiroides, por un incremento en el umbral del nivel de calcio produciendo una constante liberación de PTH .
- La hipercalcemia persistente puede exacerbar el defecto en la concentración y nefritis intersticial

Otras afectaciones menos frecuentes

- Existe una asociación entre la toma crónica de litio y la formación de quistes tubulares corticales y medulares.
- Desarrollo de lesiones glomerulares: cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, rara vez proteinuria significativa que se resuelve parcial o completamente tras la discontinuación de Li.


DESMIELINIZACIÓN CENTRAL EXTRAPONTINA


- 10% de los pacientes con MCP puede presentarla.
- Desmielinización no inflamatoria con frecuencia simétrica en regiones extrapontinas (cerebro medio, el tálamo, núcleos de la base, y el cerebelo).
- El edema celular, causado por fuerzas osmóticas fluctuantes, produce una compresión de los tractos de fibras e induce la desmielinización.
- El término Mielinólisis osmótica es más apropiado a la desmielinización que se produce en regiones extrapontinas después de la corrección rápida de la hiponatremia, siendo descrita en hipernatremia mantenida.

TRATAMIENTO

Intoxicación aguda:

- Tras la ingesta de una dosis tóxica se procederá a la descontaminación digestiva aunque hayan transcurrido incluso 12 - 24 horas desde la ingesta, ya que la absorción del litio es lenta e irregular:
 - Lavado intestinal, sonda y polietilenglicol.
- El carbón activado es **ineficaz** y no debe administrarse

- 
- Hidratación es esencial para maximizar el aclaramiento del LI, para corregir la deshidratación se debe usar la hidratación parenteral.
 - Se debe administrar suero fisiológico o hipotónicas según sea el caso.(SF al 0.45% ó SG 5%)
 - Si la función renal es adecuada la excreción puede acelerarse levemente con diuresis osmótica y bicarbonato de sodio IV.

- 
- Se debe realizar una monitorización cardiaca para detectar la presencia de arritmias.
 - Uso de inotrópicos y anticonvulsivantes según se requiera.

HEMODIALISIS

- Tratamiento de elección y se debe realizar cuando el nivel sérico pico (6hrs después de la ingestión) es mayor de 3.5mEq/L o cuando supera los 2.5mEq/L con síntomas en un paciente con sobredosis crónica.

Otras indicaciones de la hemodiálisis

Manifestaciones clínicas	Litemia (mEq/L)
Moderadas: mioclonias, ataxia	> 2
Algún síntoma neurológico	> 3,5 *
Ausencia	> 5*

* Tras 12 h post-ingesta

Debido a la lenta redistribución del fármaco la HD debe prolongarse (Efecto rebote*)

Litemia (mEq/L)	Duración de HD (horas)
2,0 – 2,5	4
2,5 – 3,5	5
3,5 – 4,5	6
4,5 – 5,5	7
5,5 – 6,5	8

*Mantener hasta que el nivel de litio en suero <1 mEq / durante seis a ocho horas después del tratamiento