



Tratamiento de la intoxicación aguda por litio mediante hemodiálisis con dializadores de alta eficiencia

R. Peces*, E. J. Fernández*, D. Regidor**, C. Peces***, R. Sánchez*, A. Montero* y R. Selgas*

*Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid. **Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. ***Área Tecnológica del SESCAM, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica.

RESUMEN

El carbonato de litio se utiliza de forma habitual para el tratamiento de los trastornos bipolares (maníaco-depresivos). Sin embargo, debido a su estrecho margen terapéutico la elevación de los niveles séricos, bien durante la terapia crónica de mantenimiento o después de una sobredosis aguda, puede dar lugar a toxicidad grave. En la intoxicación aguda severa por litio el tratamiento establecido es la hemodiálisis, que permite la eliminación rápida de la droga. Las membranas de alto flujo deben ser capaces de eliminar más litio por hora de hemodiálisis, pero existen pocas evidencias al respecto. Se presentan tres pacientes con una intoxicación aguda por litio con riesgo vital, complicada en dos de ellos por insuficiencia renal, que fueron tratados con éxito mediante hemodiálisis intermitente diaria con membranas de alto flujo. Las técnicas actuales de hemodiálisis, utilizando dializadores de alta eficiencia y baño de diálisis con bicarbonato, permiten una eliminación excelente del litio sin el rebote que típicamente se observaba en el pasado tras la hemodiálisis convencional. La hemodiálisis debe ser instaurada precozmente en cualquier paciente con intoxicación por litio que presente coma, convulsiones, fallo respiratorio, deterioro del estado mental, y especialmente si la función renal está comprometida.

Palabras clave: **Bicarbonato. Farmacocinética. Fracaso renal agudo. Hemodiálisis. Intoxicación por litio. Membranas de alto flujo.**

TREATMENT OF ACUTE LITHIUM INTOXICATION WITH HIGH-FLUX HAEMODIALYSIS MEMBRANES

SUMMARY

Lithium carbonate is commonly prescribed for the treatment of bipolar (manic-depressive) disorders. However, because of its narrow therapeutic index an excessive elevation of serum lithium concentration, either during chronic maintenance therapy or after an acute overdose, can result in serious toxicity. In addition to supportive care, the established treatment of severe lithium to-

Correspondencia: Dr. R. Peces
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario La Paz
P.º de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: cpeces@varnet.com

xicity is haemodialysis. Conventional haemodialysis can reduce serum lithium rapidly, but post-dialysis rebound elevations with recurrent toxicity have been documented in old publications. High-flux membranes should be capable of removing more lithium per hour of haemodialysis, but published values are not available. We report here three patients with acute lithium intoxication who were treated successfully with bicarbonate and high-flux haemodialysis membranes. Our patients presented with a severe degree of intoxication, based on the amount of drug ingested, the initial serum lithium level, the severity of neurologic symptoms and systemic manifestations. Two patients developed acute renal failure probably as a result of volume depletion since it was rapidly reversible by haemodialysis and infusion therapy. In addition, consecutive haemodialysis sessions and improvement of renal function allowed a rapid decrease in serum lithium levels without haemodynamic instability or rebound elevations in lithium concentration. The effectiveness of the procedure in these cases can be attributed to the use of bicarbonate dialysate and high-efficiency dialysers. This is the first report describing the effect of high-efficiency dialysers on lithium pharmacokinetic. Using this technique the elimination rate of lithium was found to be greater than previously reported with haemodialysis.

Key words: Acute renal failure. Bicarbonate. Haemodialysis. High-flux membranes. Lithium intoxication. Pharmacokinetics.

INTRODUCCIÓN

El carbonato de litio es útil en el tratamiento de los trastornos bipolares (maniaco-depresivos), pero debido a su estrecho margen terapéutico la elevación de los niveles séricos de litio, bien durante la terapia crónica de mantenimiento o después de una sobredosis aguda, puede dar lugar a toxicidad grave. El tratamiento establecido de la toxicidad severa por litio, además de las medidas de soporte general, es la hemodiálisis. La hemodiálisis convencional reduce rápidamente los niveles séricos de litio¹⁻⁶, aunque en ocasiones se observa un rebote post-diálisis, con elevación en la concentración sérica de litio y recurrencia de la toxicidad. Las membranas de alto flujo deben ser capaces de eliminar más litio por hora de hemodiálisis, sin que hasta el momento existan suficientes evidencias que lo demuestren^{5,7,8}. Se presentan tres pacientes con una intoxicación aguda por litio que fueron tratados con éxito mediante hemodiálisis con membranas de alto flujo. El efecto de estos dializadores en la farmacocinética del litio permitió un rápido descenso de sus niveles séricos sin rebote significativo. Estos casos sirven para ilustrar que los tratamientos actuales de hemodiálisis resultan efectivos en la intoxicación aguda por litio en la que esté indicado el empleo de técnicas extracorpóreas.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 29 años con historia de trastorno bipolar, tratada con sales de litio en el pasado, que ingresó por intento autolítico. Su tratamiento actual consistía en mirtazapina 30 mg/día, reboxetina 8 mg/día y clonazepam 4 mg/día. Unas 20 horas después de ingerir 100 comprimidos de 400 mg de carbonato de litio fue encontrada inconsciente en su domicilio. Al ingreso presentaba estupor, temblor y confusión. La presión arterial era de 100/60 mmHg, la frecuencia cardíaca de 120 latidos/min y mantenía diuresis de 15 ml/h. Tras varios lavados gástricos con carbón activado, el nivel de litio fue de 5,83 mmol/l. Otros datos de laboratorio mostraron: Hematocrito 51%, hemoglobina 17,6 g/dl, plaquetas 300.000/mm³, urea 106 mg/dl, creatinina 5,7 mg/dl, Na 132 mmol/l, K 7 mmol/l, bicarbonato 20 mmol/l. Se infundieron 1.000 ml de suero salino isotónico, 250 ml de bicarbonato 1/6 molar y 1.000 ml de suero glucosado al 10% con 45 UI de insulina. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue monitorizada, y cuatro horas después de su ingreso se inició hemodiálisis con un dializador de membrana de triacetato de celulosa de 1,5 m², baño de bicarbonato, flujo sanguíneo de 150 ml/min y flujo de dializado de 500 ml/min. Durante tres horas de hemo-

diálisis se ultrafiltraron 1.200 ml que fueron reemplazados con salino isotónico, manteniéndose hemodinámicamente estable y con diuresis de 80-110 ml/h. El nivel de litio post-diálisis fue de 5,22 mmol/l y veinte horas después de 4,66 mmol/l realizándose una segunda hemodiálisis con membrana de polisulfona de alta permeabilidad de 1,36 m² y flujo sanguíneo de 180 ml/min. Durante 4 horas de hemodiálisis se ultrafiltraron 2.000 ml que fueron reemplazados con salino isotónico. El nivel de litio post-diálisis fue de 2,48 mmol/l. En las siguientes sesiones de hemodiálisis, los niveles de litio descendieron desde 1,82 a 0,84 y desde 1,02 a 0,50 mmol/l, después de 6 y 4 horas respectivamente, de hemodiálisis. El tratamiento con hemodiálisis finalizó cuando el nivel de litio fue de 0,5 mmol/l, realizándose un total de cuatro sesiones.

Cuarenta y ocho horas después del ingreso, la paciente desarrolló un profundo estupor necesitando ventilación mecánica, recobrando la conciencia en los siguientes cinco días, pudiendo ser entubada tras once días y pasados catorce días el temblor había desaparecido, pero se mantenía bradipsíquica. Al alta el estado neurológico se recuperó, sin mantener ninguna secuela y siendo la imagen del cerebro por resonancia magnética normal.

Caso 2

Mujer de 35 años diagnosticada de trastorno bipolar en tratamiento con carbonato de litio y risperidona, que ingresó por intento autolítico. La llevaron a urgencias 24 horas después de ingerir 40 g de carbonato de litio. Previamente a su ingreso había comenzado con vómitos, diarrea, somnolencia y rigidez. La paciente estaba consciente, con ligera desorientación, hipertensión generalizada e hiperreflexia con clonus y Babinsky bilateral. El nivel de litio en el suero fue de 7,96 mmol/l y la creatinina 3,2 mg/dl. Fueron necesarias cuatro sesiones de hemodiálisis con membrana de PMMA de 2 m², hasta que al quinto día del ingreso los niveles de litio fueron inferiores a 1 mmol/l. Al cuarto día la función renal era normal. A las 48 horas del ingreso los reflejos osteotendinosos de piernas se abolieron, comenzó con temblor generalizado, sudoración, taquicardia, taquipnea, inestabilidad hemodinámica, trastornos motores oculares y disminución del nivel de conciencia. Trasladada a la UCI se conectó a ventilación mecánica, permaneció en coma arreactivo y el EEG mostró signos de afectación cerebral difusa. La temperatura se elevó a 39,5 °C de forma mantenida a pesar de antitérmicos y medios físicos. El TAC craneal y la punción lumbar fueron normales. Ante la

evidencia de un síndrome neuroléptico maligno se inició tratamiento con dantrolene (60 mg/6 horas iv), cediendo la hipertensión pero persistiendo la hipertermia refractaria durante siete días. Presentó evidencias de rabdomiolisis y los niveles de CPK llegaron a 23.000 U/l. Durante 43 días de ingreso se añadieron infecciones nosocomiales y disfunción multiorgánica con necesidad de drogas vasoactivas y FiO₂ elevadas. Tras permanecer dieciocho días en coma arreactivo comenzó la recuperación neurológica progresiva. Al alta de la UCI se habían resuelto las complicaciones infecciosas, hemodinámicas y ventilatorias, y sólo presentaba ligera disartria y dismetría.

Caso 3

Varón de 43 años con trastorno bipolar en tratamiento con carbonato de litio, que ingresó por intento autolítico tras ingerir 50 comprimidos de 400 mg de carbonato de litio, 45 comprimidos de 2 mg de clonazepam y 10 comprimidos de 10 mg de clorazepato. Al ingreso, 4 horas después de la ingestión, presentaba somnolencia y confusión con un Glasgow de 15. La presión arterial era de 105/60 mmHg, la frecuencia cardíaca de 90 latidos/min y mantenía la diuresis. Tras lavado gástrico con carbón activado el nivel de litio en suero fue de 3,62 mmol/l. Otros datos de laboratorio fueron: Hematocrito 47%, hemoglobina 16 g/dl, plaquetas 200.000/mm³, urea 17 mg/dl, creatinina 0,8 mg/dl, Na 140 mmol/l, K 4 mmol/l, bicarbonato 27 mmol/l. Se infundieron 3.000 ml de suero salino isotónico y tres horas después de su ingreso se inició hemodiálisis utilizando un dializador con membrana de poliámidas de baja ultrafiltración (Polyflux 21L), líquido de diálisis con bicarbonato, flujo sanguíneo de 280 ml/min y flujo de dializado de 500 ml/min. Durante cinco horas de hemodiálisis se ultrafiltraron 3.000 ml que fueron reemplazados con salino isotónico. Durante y tras la sesión de hemodiálisis se mantuvo hemodinámicamente estable y con poliuria. Los niveles de litio post-diálisis fueron 3,31 mmol/l. Doce horas después los niveles de litio llegaron a ser de 3,37 mmol/l, realizándose una segunda hemodiálisis de 6 horas de duración con un dializador de membrana de poliámidas de alta ultrafiltración (Polyflux 210H) y flujo sanguíneo de 280 ml/min. Se ultrafiltraron 3.500 ml que fueron reemplazados con salino isotónico manteniendo diuresis de 150 ml/h. El nivel de litio post-diálisis fue de 1,19 mmol/l. Con diuresis alcalina forzada, en los días siguientes, los niveles de litio se mantuvieron por debajo de 1 mmol/l y su estado neurológico se recuperó por completo.

MÉTODOS

Los niveles de litio en suero se analizaron en muestras obtenidas pre y post-hemodiálisis, así como cada día después de finalizado el tratamiento dialítico. Las determinaciones se realizaron mediante espectrometría de absorción atómica. El rango terapéutico de litio en suero fue de 0,4 a 1,2 mmol/l. Para determinar los parámetros farmacocinéticos específicos de cada paciente se utilizaron las concentraciones séricas de litio pre y post-diálisis, y mediante el empleo de ecuaciones estándar se calcularon la tasa constante de eliminación (K_{el}) y la vida media del litio ($T_{1/2}$) durante y después de las sesiones de hemodiálisis:

$K_{el} (h^{-1}) = 1/\text{tiempo} * \ln (C1/C2)$; $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$, donde «tiempo» es el número de horas entre los niveles de litio «C1» y «C2»^{1,3}.

RESULTADOS

Los niveles de litio pre y post-diálisis en los tres casos se representan en las figuras 1, 2 y 3. En los tres casos se observó con la hemodiálisis intermitente un descenso importante de los niveles séricos de litio y en ninguno de ellos se produjo un rebote significativo a lo largo de la evolución. La K_{el} y la $T_{1/2}$ del litio durante y después de las sesiones de hemodiálisis se detallan en las tablas I, II y III. En las mismas puede observarse que durante la fase de eliminación la vida media del litio con hemodiálisis osciló entre 2,64 y 5,72 horas, representando un valor que fue de 5 a 40 veces menor respecto a la eliminación exclusivamente renal.

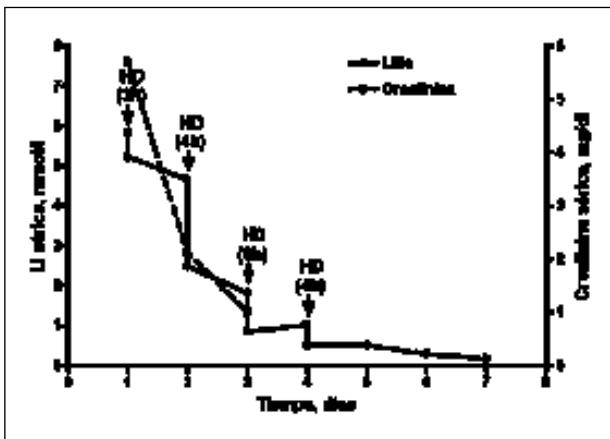


Fig. 1.—Niveles de litio y creatinina en el Caso 1. La flecha indica el momento de cada hemodiálisis (HD) y el número de horas entre paréntesis.

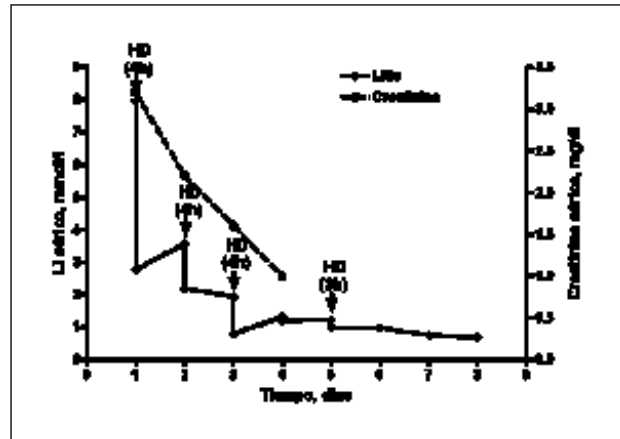


Fig. 2.—Niveles de litio y creatinina en el Caso 2. La flecha indica el momento de cada hemodiálisis (HD) y el número de horas entre paréntesis.

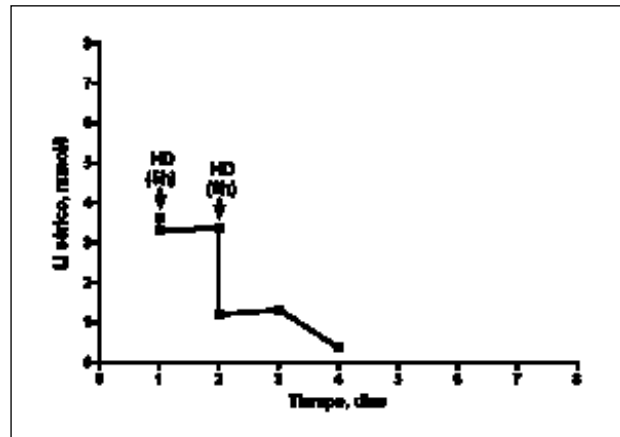


Fig. 3.—Niveles de litio en el Caso 3. La flecha indica el momento de cada hemodiálisis (HD) y el número de horas entre paréntesis.

Tabla I. Farmacocinética del litio durante y tras la hemodiálisis (HD) en el caso 1

Período	K (h ⁻¹)	T _{1/2} (horas)
Durante 1ª HD (TC)	0,036/h	18,81
Tras 1ª HD (excreción renal)	0,056/h	122,13
Durante 2ª HD (PS)	0,157/h	4,39
Tras 2ª HD (excreción renal)	0,015/h	44,79
Durante 3ª HD (PS)	0,028/h	5,37
Durante 4ª HD (PS)	0,078/h	3,88
Tras 4ª HD (excreción renal)	0,023/h	29,46

TC = triacetato de celulosa; PS = polisulfona
K(h⁻¹) = tasa de eliminación, T_{1/2} = vida media.

Tabla II. Farmacocinética del litio durante y tras la hemodiálisis (HD) en el caso 2

Período	K (h ⁻¹)	T _{1/2} (horas)
Durante 1ª HD (PMMA)	0,262/h	2,64
Durante 2ª HD (PMMA)	0,121/h	5,72
Tras 2ª HD (excreción renal)	0,0082/h	83,87
Durante 3ª HD (PMMA)	0,219/h	3,15
Tras 3ª HD (excreción renal)	0,0097/h	71,11
Durante 4ª HD (PMMA)	0,069/h	10,04
Tras 4ª HD (excreción renal)	0,012/h	57,24

PMMA = polimetilmetacrilato

K(h⁻¹) = tasa de eliminación, T_{1/2} = vida media.**Tabla III.** Farmacocinética del litio durante y tras la hemodiálisis (HD) en el caso 3

Período	K (h ⁻¹)	T _{1/2} (horas)
Durante 1ª HD (Polyflux 21 L)	0,022/h	30,96
Durante 2ª HD (Polyflux 21 H)	0,138/h	4,99
Tras 2ª HD (excreción renal)	0,035/h	19,61

K(h⁻¹) = tasa de eliminación, T_{1/2} = vida media.

DISCUSIÓN

El carbonato de litio es una sal de 74 Da que tras su administración oral se absorbe casi por completo después de 8 horas, siendo su eliminación fundamental por filtración glomerular. El litio es un pequeño ión (7 Da) que no se une a las proteínas y su volumen de distribución es de aproximadamente 0,8 l/kg, muy similar al del agua total corporal, lo que permite que la hemodiálisis sea particularmente efectiva como mecanismo de depuración. Después de una dosis única, la vida media de eliminación del litio es de 12 a 27 horas, pero puede prolongarse hasta 58 horas en pacientes mayores o en los que toman litio crónicamente³. En sujetos normales el aclaramiento renal de litio es de 10 a 40 ml/min^{3,5}. La aparición de toxicidad está relacionada con las concentraciones séricas de litio alcanzadas: la toxicidad ligera aparece con niveles de litio superiores a 2,5 mmol/l, la toxicidad grave con niveles de 2,5 a 3,5 mmol/l, y la toxicidad que puede comprometer la vida del enfermo con niveles superiores a 3,5 mmol/l. La dosis letal es desconocida, aunque uno de los casos con niveles de litio más altos (10,6 mmol/l), fue tratado sólo con diuresis forzada y sobrevivió⁹. Para acelerar la eliminación de litio, cuando sus niveles son superiores a 3,5 mmol/l en la intoxicación aguda se requiere alguna modalidad de depuración extrarrenal.

Debido a su farmacocinética los efectos clínicos de la toxicidad por litio difieren según el tipo de intoxicación. La captación de litio por los distintos tejidos varía y la difusión entre los compartimentos intracelular y extracelular es lenta¹⁰. Mientras que en la intoxicación aguda los síntomas tienden a resolverse rápidamente, en la crónica o en la aguda sobre una terapia crónica, donde una mayor proporción de litio se encuentra en el compartimento intracelular, los síntomas son peores y la intoxicación se resuelve más lentamente, conforme el litio se redistribuye fuera del compartimento intracelular¹. La difusión de litio es rápida desde el hígado y los riñones, pero más lenta desde el cerebro, el músculo y el hueso, alcanzándose el equilibrio desde estos tejidos con el suero sólo después de varios días^{1,10}. Su vida media también muestra grandes variaciones y depende del tipo de intoxicación.

El tratamiento establecido en la intoxicación aguda severa por litio es la hemodiálisis^{1-6,11,12}. El aclaramiento de litio por hemodiálisis es muy superior al producido endógenamente por el riñón, incluso con diuresis forzada. En individuos normales el aclaramiento renal de litio es de 10 a 40 ml/min. El aclaramiento de litio con hemodiálisis intermitente varía entre 70 y 170 ml/min³. Aunque la hemodiálisis disminuye de forma marcada la vida media del litio, en ocasiones, horas después de finalizar la sesión se producía un rebote de sus niveles en suero al difundir el litio fuera de las células. Esto refleja un equilibrio más lento a través de la membrana celular que a través de la membrana del dializador. El rebote puede resultar también del retraso en la absorción gastrointestinal del litio de liberación retardada ingerido. En el pasado, la hemodiálisis con baño de acetato pudo contribuir también al rebote de litio. El acetato reduciría el flujo celular de litio promoviendo su acumulación intracelular. El acetato al difundir dentro de las células como ácido acético induce acidosis intracelular y activación del transportador sodio-protones^{5,13}. Los protones son transportados fuera de la célula mientras el litio es transportado al interior de la célula sustituyendo al sodio. Una vez que el acetato es metabolizado, el litio intracelular incrementaría los niveles de litio extracelular².

Nuestros pacientes presentaron un grado severo de intoxicación a juzgar por la cantidad de droga ingerida, los niveles séricos de litio iniciales, la presencia de insuficiencia renal en dos de ellos, y la severidad de los síntomas neurológicos, y el resto de manifestaciones sistémicas. Los Casos 1 y 2 presentaron insuficiencia renal aguda, probablemente como resultado de depleción, que fue corregida con infusión de volumen y hemodiálisis precoz. El em-

peoramiento de los síntomas neurológicos en ambos casos, horas después de iniciado el tratamiento diálítico, pudo estar retrasado debido a la lenta distribución del litio en el cerebro¹⁴. Sin embargo, las sesiones de hemodiálisis consecutivas y la mejoría de la función renal permitieron un rápido descenso de los niveles séricos de litio sin inestabilidad hemodinámica ni rebotes significativos en sus concentraciones. El Caso 3 con una intoxicación menos grave, sólo precisó dos sesiones de hemodiálisis. En este paciente, la gran diferencia entre los niveles de litio alcanzados tras la primera y la segunda hemodiálisis podría explicarse, al menos en parte, porque durante la primera se encontraba aún en la fase de absorción-distribución. Otra explicación podría ser, que la membrana utilizada en la primera sesión fue de baja ultrafiltración y en la segunda de alta. Las membranas de alta ultrafiltración permiten un aclaramiento mayor de moléculas pequeñas como la urea, la creatinina y el litio, al sumarse el componente convectivo. En estos tres casos la eficacia del tratamiento pudo atribuirse al empleo de dializadores de alta eficiencia, que aclaran con rapidez el litio plasmático estableciendo un máximo gradiente entre el espacio intracelular y el extracelular, y al baño de bicarbonato, que impide el acúmulo intracelular de litio y favorece su extrusión.

En las intoxicaciones agudas el efecto de la hemodiálisis convencional en la farmacocinética del litio^{1,4} mostró que la vida media fue de 3,6 a 5,7 horas, mientras que durante la excreción renal la vida media osciló entre 28 y 197 horas. En nuestros casos la disminución de los niveles séricos de litio (y por tanto de la vida media) durante la primera hemodiálisis fue muy variable, reflejando que uno de los pacientes se encontraba todavía en la fase de absorción-distribución del litio. Cuando los tres pacientes estaban en la fase de eliminación, la hemodiálisis con membranas de alto flujo redujo la vida media del litio a valores de 2,64 a 5,72 horas. Esta técnica de hemodiálisis redujo la vida media del litio de 10 a 40 veces, en relación con la eliminación sólo con excreción renal.

Las terapias continuas al realizar una eliminación lenta, ayudarían a una depuración más completa del litio intracelular evitando el rebote post-diálisis, ofreciendo una ventaja sobre la hemodiálisis intermitente¹⁵⁻²². Sin embargo, tras el cese de la hemodiafiltración arteriovenosa continua, también se ha observado un rebote con incremento de las concentraciones de litio¹⁶. En el caso de intoxicación aguda con niveles séricos de litio muy elevados, las terapias continuas no reducen los niveles tan rápidamente como la hemodiálisis y, a menudo, están limitadas por la necesidad de anticoagulación

prolongada que puede conducir a complicaciones graves. Con hemodiafiltración continua se han comunicado aclaramientos de litio de entre 38 a 62 ml/min^{17,18}, que no son muy superiores del aclaramiento sólo renal. Por otra parte, el agente alcalinizante a base de lactato^{20,23,24}, utilizado en algunas terapias continuas, puede reducir también el flujo celular de litio (como el acetato) al inducir acidosis intracelular y estimular el transporte litio-protones^{15-17,20}. Las técnicas continuas pueden ser útiles en pacientes con intoxicación crónica (o intoxicación aguda sobre intoxicación crónica) sin riesgo vital, en las que la acumulación de litio intracelular suponga un riesgo importante de secuelas permanentes.

En la intoxicación aguda grave por litio es preferible la hemodiálisis a las terapias continuas. La hemodiálisis ofrece la ventaja de una depuración más rápida de litio, puede eliminar también con mayor rapidez otras drogas ingeridas concomitantes, puede depurar toxinas urémicas y corregir rápidamente las alteraciones ácido-base e hidro-electrolíticas asociadas. En este contexto, la diuresis alcalina forzada y el empleo de un baño de bicarbonato previenen la acidificación intracelular y la resultante activación del transportador sodio-protones (o litio-protones), y por tanto la acumulación intracelular de litio^{2,5}. La hemodiálisis precoz con baño de bicarbonato y membranas de alto flujo (polisulfona, poliamida, PMMA, etc.), que tienen un mayor aclaramiento de moléculas pequeñas al combinar difusión y convección, se revela como la terapia de elección para el tratamiento de la intoxicación aguda severa por litio. Una alternativa podría ser la combinación de hemodiálisis seguida de hemodiafiltración continua²¹. De este modo, la hemodiálisis proporcionaría un rápido aclaramiento inicial del litio para conseguir una pronta resolución de los síntomas. El empleo de hemodiafiltración continua después de la hemodiálisis, permitiría aclarar el litio conforme llega a ser accesible desde el compartimento extracelular. Otra alternativa menos costosa podría ser la denominada hemodiálisis lenta prolongada durante 6-8 horas diarias.

En resumen, las técnicas modernas de hemodiálisis, utilizando dializadores de alta eficiencia y un baño de diálisis con bicarbonato, permiten una eliminación excelente del litio sin el rebote que típicamente se observaba en el pasado tras la hemodiálisis convencional. La hemodiálisis debe ser instaurada precozmente en cualquier paciente con intoxicación por litio que presente coma, convulsiones, fallo respiratorio, deterioro del estado mental, y especialmente si la función renal está comprometida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Flesch F: When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *Clin Toxicol* 31: 429-447, 1993.
2. Szerlip HM, Heeger P, Feldman GM: Comparison between acetate and bicarbonate dialysis for the treatment of lithium intoxication. *Am J Nephrol* 12: 116-120, 1992.
3. Okusa MD, Crystal LJT: Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med* 97: 383-389, 1994.
4. 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* 16: 98-100, 1998.
5. Timmer RT, Sands JF: Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 10: 666-674, 1999.
6. Zabaneh RI, Ejaz AA, Khan AA, Zawab ZM, Leehey DJ, Ing TS: Use of a phosphorus-enriched dialysis solution to hemodialyze a patient with lithium intoxication. *Artif Organs* 19: 94-95, 1995.
7. Peces R, Pobes A: Effectiveness of haemodialysis with high-flux membranes in the extracorporeal therapy of life-threatening acute lithium intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1301-1303, 2001.
8. Regidor Rodríguez D, Sánchez Carretero MJ, Salaverria Garzón I, Sánchez Rodríguez P: Intoxicación aguda por litio. ¿Existen realmente niveles de litemia que indican toxicidad irreversible? *Med Clin (Barc)* 124: 759, 2005.
9. Nagappan R, Parkin WG, Holdsworth SR: Acute lithium intoxication. *Anaesth Intensive Care* 30: 90-92, 2002.
10. Camus M, Hennere G, Baron G, Peytavin G, Massias L, Mentre F, Farinotti R: Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 59: 583-587, 2003.
11. Kerbusch T, Mathot RA, Otten HM, Meesters EW, Van Kan HJ, Schellens JH, Beijnen JH: Bayesian pharmacokinetics of lithium after an acute self-intoxication and subsequent haemodialysis. *Pharmacol Toxicol* 90: 243-245, 2002.
12. Bilanakis N, Gibiriti M: Lithium intoxication, hypercalcemia and accidentally induced food and water aversion: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 201-203, 2004.
13. Speake T, Elliott AC: Modulation of calcium signals by intracellular pH in isolated rat pancreatic acinar cells. *J Physiol* 506: 415-430, 1998.
14. Gill J, Singh H, Nugent K: Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 23: 811-815, 2003.
15. Ayuso Gatell A, León Regidor MA, Mestre Saura J, Díaz Boladeras RM, Sirvent Calvera JM, Nolla Panadés M: Intoxicación aguda por litio. Tratamiento con hemofiltración arteriovenosa continua. A propósito de un caso. *Rev Clin Esp* 185: 55-57, 1989.
16. Bellomo R, Kearly Y, Parkin G: Treatment of life threatening lithium toxicity with continuous arterio-venous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 19: 836-837, 1991.
17. Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A, Isenring P, Pichette V, Geadah D, Quimet D, Ethier J, Cardinal J: Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 27: 365-372, 1996.
18. Hazouard E, Ferrandiere M, Rateau H, Doucet O, Perrotin D, Legras A: Continuous veno-venous haemofiltration versus continuous veno-venous haemodialysis in severe lithium self-poisoning: a toxicokinetics study in an intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1605-1606, 1999.
19. Van Bommel EFH, Kalmeijer MD, Ponsen HH: Treatment of life-threatening lithium toxicity with high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Am J Nephrol* 20: 408-411, 2000.
20. Menghini VV, Albright RC Jr: Treatment of lithium intoxication with continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 36: E21, 2000.
21. Meyer RJ, Flynn JT, Brophy PD, Smoyer WE, Kershaw DB, Custer JR, Bunchman TE: Hemodialysis followed by continuous hemodiafiltration for treatment of lithium intoxication in children. *Am J Kidney Dis* 37: 1044-1047, 2001.
22. Beckmann U, Oakley PW, Dawson AH, Byth PL: Efficacy of continuous venovenous hemodialysis in the treatment of severe lithium toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 39: 393-397, 2001.
23. Barron JT, Gu L, Parrillo JE: NADH/NAD redox state of cytoplasmic glycolytic compartments in vascular smooth muscle. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 279: H2872- H2878, 2000.
24. Barron JT, Nair A: Lactate depresses sarcolemmal permeability of Ca²⁺ in intact arterial smooth muscle. *Life Sci* 74: 651-662, 2003.