

TOXICIDAD DE LITIO INDUCIDA POR CAPTOPRILO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ventura, J. M.*, *Licenciado en Farmacia, Residente II*; Igual, M. J.*, *Licenciada en Farmacia, Residente III*; Borrell, C.**, *Licenciada en Farmacia, Farmacéutica Adjunta*; Lozano, M. D.***, *Licenciada en Medicina, Adjunta Servicio de Neurología*; Maiques, F. J.*, *Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria*; Alós, M.*, *Doctor en Farmacia, Jefe de Servicio*.

* Servicio de Farmacia. *** Servicio de Neurología. Hospital General de Castellón.

** Servicio de Farmacia. Hospital La Magdalena. Castellón.

Palabras clave:

Litio. Captopril. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Interacción farmacológica. Monitorización.

Resumen:

Se describe un caso de toxicidad por litio con niveles séricos incrementados durante la administración simultánea de captopril.

Un hombre de 57 años y 70 kg tratado con nifedipino, lisinopril y litio fue ingresado por un episodio de ictus. El tratamiento antihipertensivo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) incluyó labetalol, nitroprusiato, nifedipino y clonidina. Tras alta en la UCI se interrumpieron labetalol, nitroprusiato y clonidina y se inició tratamiento con captopril 50 mg/8 h. Tras cuatro días de tratamiento con captopril, la litemia fue de 2,6 mmol/l y el examen del paciente reveló confusión, letargia, mioclonos y marcha atáxica. Se interrumpió el tratamiento con litio y su concentración bajó en las siguientes cuarenta y ocho horas hasta 1,4 mmol/l. Los signos y síntomas del paciente desaparecieron, se estabilizó médicamente y fue dado de alta seis días después de interrumpir el litio.

Aunque continúa siendo el tratamiento de elección en el trastorno bipolar, el uso del litio se asocia con un estrecho margen terapéutico. Pequeños incrementos en la concentración sérica pueden inducir graves efectos adversos. En con-

secuencia, resulta de la máxima importancia la combinación segura del litio con otros fármacos que pueden influenciar su farmacocinética.

Se han observado incrementos en la litemia tras la introducción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Este efecto parece secundario al incremento en la natriuresis asociada con los efectos antagonistas de la aldosterona mediados por los inhibidores de la ECA.

Los clínicos tenemos que prestar especial atención a esta interacción potencialmente grave. La litemia tiene que monitorizarse si los pacientes que reciben litio son tratados con captopril.

LITHIUM TOXICITY INDUCED BY CAPTOPRIL. A CASE REPORT

Key words:

Lithium. Captopril. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Drug-interaction. Drug monitoring.

Summary:

We describe a patient in whom the administration of captopril was associated with lithium toxicity and increased serum lithium concentrations.

A 57-year-old 70-kg man, chronically treated with nifedipine, lisinopril and lithium, was admitted to the hospital with a history of stroke. Antihipertensive treatment in the intensive care unit (ICU) included labetalol, sodium nitroprusside, nifedipine and clonidine. After ICU's discharge, labetalol, sodium nitroprusside and clonidine were discontinued and captopril 50 mg tid was started. Four days after the beginning of captopril, the serum lithium concentration was 2.6 mmol/l and the patient's examination indicated confusion, lethargy, myoclonus and ataxic gait. Lithium was disconti-

Correspondencia: José Manuel Ventura Cerdá. Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón. Avda. Benicasim, s/n. 12004 Castellón. E-mail: manuel.alos@sanidad.m400.gva.es

Fecha de recepción: 22-12-99

nued and serum concentration had spontaneously declined to 1.4 mmol/l, over the next 48 hours. Patient's signs and symptoms gradually cleared, he was medically stable and was discharged on day 6 after lithium discontinuation.

Although continues to be regarded as the treatment of choice for bipolar disorders, the clinical use of lithium is associated with a narrow therapeutic range. Minor increases in serum concentration may induce serious adverse effects. Therefore, the safety of combining lithium with other drugs that may influence the pharmacokinetic disposition of lithium, is a major concern. Increased serum lithium concentrations have been observed following the introduction of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. This effect may possibly be secondary to enhanced natriuresis associated with the antagonism of aldosterone effects mediated by ACE inhibitors.

Clinicians should be made aware of this potentially serious drug interaction. Serum lithium concentrations should be monitored if patients taking lithium are treated with captopril.

Farm Hosp 2000;24(3):166-169

INTRODUCCIÓN

Aunque en la actualidad existe cierta controversia, las sales de litio continúan siendo el tratamiento de elección en los trastornos bipolares, tanto en los ataques agudos como en la profilaxis (1, 2). Su utilización se asocia con un estrecho margen terapéutico, concentraciones de litio, en el estado estacionario entre 0,5-1,5 mmol/l se consideran seguras y eficaces para el tratamiento profiláctico de los trastornos bipolares y para el tratamiento agudo de episodios maníacos (3). Diversas situaciones fisiopatológicas relacionadas frecuentemente con la función renal (4) pueden alterar la farmacocinética del litio y provocar un incremento en su concentración sérica. En este contexto se han descrito varios casos de toxicidad por litio en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA) (5-8). En la presente comunicación se describe un caso, farmacocinéticamente evidenciado, de encefalopatía por litio asociado a captoprilo.

CASO CLÍNICO

Varón de 57 años y 70 kg de peso, con historia previa de crisis hipertensivas y síndrome maniaco-depresivo, remitido al hospital ante sospecha de accidente cerebrovascular hemorrágico.

Sus familiares refieren cuadro ictal caracterizado por cefalea, náuseas, vómitos, desorientación temporoespacial y deterioro progresivo del nivel de conciencia de un día de evolución. El examen neurológico reveló rigidez de nuca, estupor y discreta hemiparesia derecha. Se rea-

lizó una tomografía axial computerizada urgente que evidenció hemorragia intraventricular aislada con hidrocefalia obstructiva. La panarteriografía cerebral, que fue normal. El paciente recibía tratamiento domiciliario con nifedipino, 30 mg/día; lisinopril, 20 mg/día, y carbonato de litio, 1.000 mg/día dividido en tres tomas (400-200-400). Tres meses antes de su ingreso la litemia del paciente fue de 0,5 mmol/l. Tras el ingreso el paciente fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). El tratamiento antihipertensivo en la UCI precisó en diferentes momentos uno o más de los siguientes fármacos: labetalol, 100 mg/6 h iv; nitroprusiato en perfusión continua de 3 µg/kg/min; clonidina 0,150 mg/12 h oral, y nifedipino, 20 mg/6 h por vía oral. La evolución neurológica favorable permitió trasladar al paciente al servicio de neurología el decimotercer día de estancia. Se mantuvo inicialmente tratamiento con clonidina oral, 0,125 mg/12 h; nifedipino cápsulas de 20 mg/6 h; litio, 1.000 mg/día en tres tomas (400-200-400), y haloperidol gotas, 2 mg/8 h. Tras un día de terapia con clonidina sin control adecuado de la presión arterial (220/95 mmHg), ésta fue suprimida y se inició tratamiento con captoprilo oral, 50 mg/8 h, observándose buena respuesta (140/70 mmHg). Tras cuatro días de terapia el paciente presentó agitación, que remitió con alprazolam, 0,25 mg/12 h, y zolpidem, 10 mg/día. A los siete días de iniciado este tratamiento, y con evolución favorable de la hemorragia ventricular según neuroimagen, el paciente presenta un síndrome confusional agudo, tras lo cual es suspendido el zolpidem. Sin embargo, persiste la somnolencia, las mioclonías de acción y la marcha atáxica. Los datos analíticos muestran una concentración de litio de 2,6 mmol/l (muestra extraída tres horas después de la última administración), la presión arterial fue de 180/100 mmHg en ese momento; sodio, 139 mmol/l; potasio, 3,9 mmol/l; urea sérica, 45 mg/dl, y creatinina sérica, 1,3 mg/dl. Tras la supresión del litio, sus concentraciones disminuyen hasta 1,9 y 1,4 mmol/l a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas, respectivamente, aunque persiste la encefalopatía. Al sexto día de la supresión del litio revierte completamente el cuadro encefalopático y el paciente es dado de alta por evolución neurológica favorable.

COMENTARIO

Se describe un caso de encefalopatía tóxica por litio durante la administración concomitante de antihipertensivos en un paciente hospitalizado que no ha presentado anteriormente indicios de neurotoxicidad por litio con la misma dosis.

La eliminación del litio es mayoritariamente renal, reabsorbiéndose a nivel tubular por difusión pasiva el 75% del total filtrado (9), de manera que cualquier alteración a este nivel modificará las concentraciones séricas, influyendo en su acción terapéutica y en su potencial toxicidad. Concentraciones de litio en suero superiores a 1,5 mmol/l pueden inducir efectos adversos

Tabla 1. Determinación de los parámetros farmacocinéticos del litio. Método de Pepin (13)

$$Cl_{Cr} \text{ (ml/min)} = (140 - \text{edad en años}) \text{ Peso}/72 \text{ Cr}^s \text{ (mg/dl)}$$

$$Cr^s = 0,8 - 1,3 \text{ mg/dl}$$

$$Cl_{Li} \text{ (ml/min)} = Cl_{Cr} \times 0,235$$

$$Cl_{Li} = 14,6 - 23,7 \text{ ml/min}$$

$$t1/2_{Li} \text{ (h)} = t1/2_{pobl} / (1 - fc [1 - Cl_{Cr}/100])$$

$$t1/2_{pobl} = 24 \text{ h}; fc = 0,95$$

$$t1/2_{Li} = 24 - 38 \text{ h}$$

$$k \text{ (h}^{-1}\text{)} = 0,693/t1/2$$

$$k = 0,0182 - 0,0289 \text{ h}^{-1}$$

$$C^{ss} \text{ min (mmol/l)} = D e^{-kt} / Vd (1 - e^{-kt})$$

$$Vd = 0,7 \text{ l/kg}; D = 9 \text{ mmol (333 mg)}; t = 8 \text{ h}$$

$$C^{ss} \text{ min} = 0,7 - 1,2 \text{ mmol/l}$$

Cl_{Cr} : aclaramiento de creatinina. Cr^s : creatinina sérica. Cl_{Li} : aclaramiento de litio. $t1/2_{Li}$: semivida del litio. $t1/2_{pobl}$: semivida poblacional del litio. fc : fracción de litio excretada sin alterar. k : constante de eliminación de litio. $C^{ss} \text{ min}$: concentración estimada de litio en el estado estacionario predosis. D : dosis administrada. Vd : volumen de distribución poblacional del litio. t : intervalo de dosificación.

gastrointestinales y alteraciones neurológicas. Concentraciones superiores a 3 mmol/l se asocian a pérdida de conciencia, incremento de los reflejos tendinosos profundos, crisis epilépticas, síncope, insuficiencia renal, coma y muerte (10).

Durante su estancia la función renal del paciente se mantuvo estable dentro de límites de normalidad (Cr : 0,8-1,3 mg/dl; urea: 18-45 mg/dl) y aunque los valores máximos coincidieron con la concentración más alta de litio, éstos no se consideran indicio de alteración renal importante. El sodio y el potasio plasmáticos también mantuvieron valores normales: 133-144 y 3,8-4,4 mmol/l, respectivamente.

El método propuesto por Pepin (13) (tabla 1) prevé en el estado estacionario del tratamiento una concentración de litio entre 0,7 y 1,2 mmol/l para la administración de 1.000 mg/día de carbonato de litio en el intervalo de creatinina sérica (0,8-1,3 mg/dl) registrado durante el tratamiento. Este intervalo de concentraciones es claramente inferior a la concentración experimental de litio (2,6 mmol/l). Asimismo, el aclaramiento de litio calculado a partir de un análisis farmacocinético bayesiano (14) presenta un valor de 7,3 ml/min, aproximadamente el 50% del que corresponde a un paciente de estas características. En consecuencia, el incremento de la litemia no se debe exclusivamente a una disminución de la función renal, sino, probablemente, a la acción conjunta sobre la eliminación del litio de esta disminución y la interacción con el captoprilo.

Otros fármacos susceptibles de interacción con litio empleados durante la estancia hospitalaria del paciente son el alprazolam y el haloperidol (15); sin embargo, la cronología entre la administración de estos fármacos y la aparición de toxicidad por litio no guarda relación.

El captoprilo es el fármaco que parece estar más relacionado con la toxicidad y el incremento de los niveles

séricos de litio, tanto por la relación temporal, con inicio simultáneo del tratamiento de ambos fármacos y aparición de sintomatología cinco días después, como por el conocimiento previo de la interacción (5-9, 15, 16). La disminución de la aldosterona y la ADH y la posterior depleción de sodio y disminución de los fluidos corporales provocarían tanto un aumento en la reabsorción de litio a nivel tubular por competición con el sodio como una disminución del aclaramiento renal del litio por una disminución en la perfusión renal, incrementando sus niveles séricos y provocando síntomas de toxicidad (17).

Resulta paradójico que este paciente recibiera tratamiento domiciliario, sin alteraciones clínicas relevantes, con litio y lisinopril, por cuanto el mayor número de casos de interacción con litio comunicados corresponden precisamente a lisinopril y la interacción parece relacionada con el mecanismo de acción general de los inhibidores de la ECA. En consecuencia, cabe atribuir la interacción entre litio y captoprilo a la utilización de dosis elevadas del inhibidor de la ECA y a la situación hemodinámica del paciente, alterada durante la estancia hospitalaria tanto por la hipertensión no controlada como por el tratamiento farmacológico, capaz de afectar al flujo renal y, en consecuencia, a la eliminación del litio.

En resumen, la interacción litio-inhibidores de la ECA tiene una repercusión clínica relevante y debe, por tanto, mantenerse una correcta monitorización de los pacientes hipertensos tratados con litio concomitantemente. Asimismo, podría valorarse la posibilidad de sustituir el litio en el tratamiento del trastorno bipolar en este grupo de pacientes por algún otro fármaco llamados «estabilizadores del ánimo» (*mood-stabilizing*) como el ácido valproico o la carbamazepina (18).

BIBLIOGRAFÍA

1. Moncrieff J. Lithium: evidence reconsidered. *Br J Psychiatry* 1997;171:113-9.
2. Jefferson JW. Lithium. Still effective despite its detractors. *BMJ* 1998;316:1330-1.
3. Silverstone T, Romans S. Long term treatment of bipolar disorder. *Drugs* 1996;51:367-82.
4. Rutehrfoord S, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Gorman RL, Young WWH. Lithium intoxication with acute renal failure and death. *DICP Ann Pharmacother* 1988;22:691-4.
5. Griffin JH, Hahn SM. Lisinopril-induced lithium toxicity. *DICP Ann Pharmacother* 1991;25:101.
6. Baldwin CH, Safferman AZ. A case of lisinopril-induced lithium toxicity. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24:946-7.
7. Alderman CP, Lindsay KS. Increased serum lithium concentration secondary to treatment with tiaprofenic acid and fosinopril. *DICP Ann Pharmacother* 1996;30:1411-13.
8. Finley PR, O'Brien JG, Coleman RW. Lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evaluation

- of a potential interaction. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:68-71.
9. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:172-91.
 10. Sheean GL. Lithium neurotoxicity. *Clin Exp Neurol* 1991;28:112-27.
 11. Lozano R, Marín R, Paniagua J. Tratamiento con litio. Implantación de un protocolo terapéutico para pacientes ambulatorios: evaluación. *Farm Clin* 1990;7:641-6.
 12. García J, Ferriols R, Alós M. Parámetros poblacionales de litio y comparación de dos métodos predictivos de dosificación en pacientes ambulatorios. *Farm Clin* 1995;12:645-53.
 13. Lobeck F, Nelson MV, Evans RL, Hornstra RK. Evaluation of four methods for predicting lithium dosage. *Clin Pharm* 1987;6:230-3.
 14. Faus MT, Pérez I, Cuenca A, Soler E. Caracterización farmacocinética de una población en tratamiento con litio a partir de su configuración en la aplicación Abbottbase Pharmacokinetics System. *Farm Hosp* 1998;22:295-9.
 15. Stockley IH. Lithium drug interactions. En: *Drug interactions*, 4.ª ed. Londres: The Pharmaceutical Press; 1996. p. 636-52.
 16. Sarid-Segal O, Creelman WL, Ciraulo DA, Shader IR. Lithium. En: Ciraulo DA, Shader IR, Greenblatt DJ, Creelman WL. *Drug interactions in psychiatry*, 2.ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 175-213.
 17. Goa KL, Balfour JA, Zuanetti G. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the early management of acute myocardial infarction. *Drugs* 1996;52:564.
 18. Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:387-97.