



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

[farmhosp@grupoaulamedica.com](mailto:farmhosp@grupoaulamedica.com)

Sociedad Española de Farmacia

Hospitalaria

España

Martínez de Guzmán, M.; Martínez-Crespo, J.J.

Neurotoxicidad asociada a sales de litio

Farmacia Hospitalaria, vol. 33, núm. 1, 2009, pp. 57-59

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961788012>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en [redalyc.org](http://redalyc.org)

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

**Neurotoxicidad asociada a sales de litio**  
*Neurotoxicity associated with lithium salts*

*Sr. Director:*

El trastorno bipolar es una enfermedad mental que cursa con períodos cílicos de 2 estados antagónicos del humor: manía y depresión. En la actualidad, el objetivo final del tratamiento no es sólo el control del episodio agudo, sino también la prevención de los ataques cílicos. Para ello, el fármaco de elección es el litio. Es un fármaco de estrecho margen terapéutico, sujeto a controlar sus valores plasmáticos, pero en la práctica clínica suele ser bien tolerado. Sin embargo, no está exento de efectos adversos graves, que aparecen incluso con niveles normales, como describimos en este caso.

## Caso clínico

Varón de 72 años de edad, diagnosticado de trastorno bipolar desde hace unos 8 años, controlado con venlafaxina. Durante 2 años el paciente ha permanecido asintomático, sin alteraciones en la esfera de afectividad y sin necesidad de tratamiento psiquiátrico. Al cabo de ese período y coincidiendo con el nacimiento de una nieta, comienza paulatinamente a manifestar gran verborrea, hiperactividad, insomnio e intención de llevar a cabo un negocio absurdo e inviable. A este episodio le sigue, rápidamente y sin solución de continuidad, una depresión más larvada que la del ciclo previo, pero más mantenida en el tiempo. En este segundo ciclo, el psiquiatra inicia tratamiento con litio (Plenur®) y venlafaxina a dosis crecientes, sin mejoría del cuadro. El síntoma predominante es la fatiga fácil, somnolencia, inactividad y anhedonía. Durante ese año, aparecen 2 comorbilidades asociadas que pueden justificar la falta de regresión a la fase eutímica: una enfermedad del seno coronario, que precisa marcapasos, y una neumonitis intersticial idiopática, que responde a tratamiento con corticoides y mejora parcialmente la pérdida de apetito que presentaba por entonces. No obstante, sigue sin pasar a un estado libre de síntomas afectivos como tras el primer ciclo y permanece instaurado en una fase de apatía, somnolencia cada vez más patente y pérdida de apetito. Tras visitas continuas a psiquiatría, se indica continuar el tratamiento con venlafaxina (150 mg/día), litio (1.000 mg/día) y se añade otro antidepresivo (reboxetina, 4 mg/día). Los análisis de sangre, las litemias repetidas y los estudios de imagen cerebrales (tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]) son normales.

Durante los últimos 6 meses, sigue con pérdida de apetito, disgeusia, somnolencia excesiva, es incapaz de leer la prensa y hace una vida muy limitada, sin salir a la calle y con síntomas de demencia que, progresivamente, van acelerándose. El neurólogo solicita una nueva TC que informa de atrofia cortical y subcortical grave en algunas regiones. Anda con pasos cortos, cuando está en reposo tiene sacudidas musculares violentas y poco a poco va perdiendo capacidad intelectual. Su psiquiatra va retirando los antidepresivos, manteniendo el litio. En las últimas 2 semanas sigue manifestando alteraciones motoras, con caídas al suelo, marcha dificultosa y demencia galopante; ya no conoce el nombre de sus hijos. Es atendido en el servicio de neurología de un centro hospitalario con el diagnóstico diferencial siguiente: demencia rápidamente progresiva, con nistagmo y mioclonía en paciente con antecedentes de trastorno bipolar en tratamiento con litio. Se le retira el litio y se le realizan pruebas encaminadas a descartar enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, y otras formas de demencias raras, como la demencia supranuclear progresiva y paraneoplásica. Los resultados de las pruebas neurológicas (electroencefalograma, tests sanguíneos, tomografía por emisión de positrones, punción lumbar) son normales. Con la suspensión del litio, inicia una mejoría espectacular: recupera el apetito, la marcha y el intelecto. No presenta somnolencia y poco a poco hace vida social normal. Transcurridos 10 meses desde la retirada del litio, el paciente se encuentra libre de síntomas, tiene facultad para la lectura y camina con independencia por la calle. Con la recuperación

clínica y tras un test minimental normal, el informe de neurología indica como diagnóstico: demencia leve de perfil mnésico.

## Discusión y comentarios

El carbonato de litio es el fármaco empleado de forma más común entre la lista de los eutimizantes o estabilizadores del estado del ánimo. Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, dolor abdominal, vómitos, anorexia y diarrea, que suelen ceder tras la caída del pico de concentración plasmática en las fases iniciales del tratamiento. A largo plazo, puede aparecer bocio, por su afinidad por el tiroides, y diabetes insípida, derivada de su peculiar reabsorción en túbulos distal. Para prevenir la aparición de estos efectos adversos, el clínico tiene que agudizar su audacia diagnóstica, evitar situaciones hiponatrémicas y estudiar la función tiroidea mediante mediciones habituales de hormona tiroestimulante y T<sub>4</sub> libre<sup>1</sup>.

El margen terapéutico del litio es el más estrecho de todos los fármacos utilizados en psiquiatría, por lo que se precisa el control regular de sus valores plasmáticos. Los efectos tóxicos se asocian a concentraciones superiores a 1,5 mEq/l, pero pueden aparecer a concentraciones más bajas, sobre todo en ancianos, que presentan una mayor predisposición a presentar toxicidad. Por tanto, hay que vigilar signos inminentes de intoxicación, como temblor tosco, disartria y ataxia. El error está en pensar que valores plasmáticos óptimos garantizan un perfil de seguridad terapéutico y no provocan daño<sup>2-4</sup>. El litio alcanza concentraciones en cerebro dobles de las plasmáticas y puede causar neurotoxicidad, que puede ir desde el trastorno cognitivo, mnésico, dificultad para la concentración, confusión, debilidad, temblor y letargia, hasta el delirium, ataxia, convulsiones, coma y muerte<sup>5,6</sup>.

El caso que nos ocupa es un ejemplo de neurotoxicidad por litio que revirtió por completo después de la suspensión progresiva del fármaco. Al aplicar el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia, se establece una relación de causalidad probable, ya que no hubo reexposición al fármaco. Este caso se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Es lógico pensar que la aparición de 2 enfermedades en plena fase depresiva hiciesen prolongar este estado en el paciente, esperando poco a poco una mejoría que no llegaba. Por otra parte, se pone en duda si la enfermedad del sistema de conducción miocárdica y la neumonitis que respondió a corticosteroides pudiesen guardar alguna relación o ser una consecuencia de concentraciones tóxicas o de respuesta alérgica a litio, respectivamente<sup>7,8</sup>. En este escenario clínico es importante reconocer de forma temprana el efecto adverso, retirar el fármaco causante, evitar pruebas complementarias injustificadas y coordinar la actuación diagnóstica terapéutica con el médico de atención primaria, el neurólogo y el psiquiatra. Además, debe insistirse en que las concentraciones séricas han de ajustarse a aquellas con las que se obtiene una respuesta clínica sin signos de toxicidad para cada paciente individual<sup>1</sup>.

M. Martínez de Guzmán<sup>a,\*</sup> y J.J. Martínez-Crespo<sup>b</sup>  
<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Psiquiátrico  
Román Alberca, Murcia, España

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía,  
Murcia, España

Recibido el 31 de julio de 2008;  
aceptado el 26 de enero de 2009

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico:  
[marina.martinez@carm.es](mailto:marina.martinez@carm.es) (M. Martínez de Guzmán).

## Bibliografía

1. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 2005.
2. Habermeyer B, Hess M, Kozomara Hocke P, Mager R, Kawohl W. Lithium intoxications at normal serum levels. Psychiatr Prax. 2008;35:198-200.
3. Kumar R, Deb JK, Sinha VK. Lithium neurotoxicity at therapeutic level. A case report. J Indian Med Assoc. 1999;97:473-4.
4. Bell AJ, Cole A, Ecclestone D, Ferrier IN. Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels. Br J Psych. 1993;162:689-92.
5. Suraya Y, Yoong KY. Lithium neurotoxicity. Med J Malaysia. 2001; 56:978-81.
6. Kores B, Lader MH. Irreversible lithium neurotoxicity: An overview. Clin Neuropharmacol. 1997;20:283-99.
7. Montalescot G, Levy Y, Hatt PY. Serious sinus node dysfunction caused by therapeutic dose of lithium. Int J Cardiol. 1984;5:94-6.
8. Ozsoy S, Basturk M, Esel E. Cerebellar syndrome in a patient with pneumonia under lithium treatment: A case report. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30:1032-4.