Intoxicación por litio y secuelas neurológicas: factores asociados a mala evolución

María Tajes Alonso*; Silvia Martínez Formoso**; Mario Páramo Fernández***

RESUMEN

Si bien las complicaciones neurológicas asociadas con la intoxicación aguda por litio son conocidas desde hace más de setenta años, sólo recientemente se han estudiado en profundidad las secuelas neurológicas permanentes asociadas con el uso de litio. El acrónimo SILENT (Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity) ha sido acuñado para definir estas secuelas. Las características especiales farmacocinéticas del litio, junto con su nula unión a proteínas plasmáticas y su capacidad de acumulación en diferentes tejidos, podrían explicar en parte la falta de correlación entre las litemias y la gravedad de las secuelas neurológicas. A partir del estudio y descripción de un caso ingresado en una unidad de hospitalización psiquiátrica se analizan los mecanismos fisiopatológicos de las secuelas permanentes tras una intoxicación por litio. Se describe el caso de un varón de mediana edad que, tras una intoxicación por litio con niveles plasmáticos superiores a 4 mEq/L, tratado únicamente con diuresis forzada, presenta un síndrome demencial grave con disartria, disfasia global, ataxia grave y alteraciones respiratorias centrales. Tras estudiar el caso, se observó que habían concurrido varias circunstancias de manera simultánea que incrementarían el riesgo de toxicidad aguda: una caída brusca de los niveles de litio desde valores tóxicos; factores de riesgo individual como son insuficiencia renal, tratamiento de la HTA con hidroclorotiazidas y edad superior a 50 años, y finalmente un tratamiento inadecuado de la intoxicación, ya que la hemodiálisis habría sido la terapia de elección en el caso de una intoxicación grave en un paciente crónicamente tratado con este fármaco.

PALABRAS CLAVE: Litio. Síndromes neurotóxicos. Envenenamiento. Toxicidad.

* Residente de Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Hospital Básico de Conxo. Santiago de Compostela.
** Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
*** Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Hospital Básico de Conxo. Santiago de Compostela.

Correspondencia: Dra. María Tajes Alonso. Servicio de Psiquiatría. Hospital Básico de Conxo. Rúa de Ramón Baltar s/n. 15706 Santiago de Compostela. Correo electrónico: maria.tajes@gmail.com

Recibido: 15-3-07. Aceptado: 5-6-07

LITHIUM INTOXICATION AND NEUROLOGICAL SEQUELAE: RISKS FACTORS ASSOCIATED WITH A POOR OUTCOME

SUMMARY

Although the acute complications of lithium toxicity involving the central nervous system have been known for more than 70 years, it is only recently that the longlasting sequelae of lithium intoxication have come to be discussed at length. The acronym SILENT (Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity) has been coined recently to denote these sequelae. The peculiar pharmacokinetic characteristics of lithium, as its tendency to accumulate in many tissues with an absolute absence of linkage to plasmatic proteins, could explain the poor correlation between plasmatic lithium levels and the severity of neurological sequelae after an intoxication. Following the study and depiction of a patient admitted at a psychiatric unit at Hospital de Conxo in Santiago de Compostela (Spain), our aim is to analyze the physiopathological mechanisms of longlasting sequelae after lithium poisoning. We present the case of a middle-aged man who developed a severe demential syndrome with ataxia, dysarthria, global dysphasia and central respiratory alterations following a lithium intoxication. The lithium serum levels reached 4mEq/L but he was only treated with forced diuresis. We report several circumstances that can increase the risk of acute toxicity, including a rapid decrease in serum levels; individual risk factors as a previous renal impairment, concomitant treatment with hidroclorotiazides and an age over fifty; and, finally, an inappropriate treatment of the condition, haemodialysis being the desirable one in a case of acute lithium poisoning in a patient chronically treated with the drug.

KEY WORDS: Lithium. Neurotoxicity syndromes. Poisoning. Toxicity.

INTRODUCCIÓN

El litio está reconocido como un tratamiento eficaz en el trastorno bipolar, tanto en la fase maníaca aguda como en la profilaxis de la recaída. Sin embargo, y debido a su estrecho margen terapéutico, su utilización como tratamiento a largo plazo no está exenta de riesgos. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas del litio oscilan entre 0,6-1,2 mMol/l, siendo aproximadamente éstas el doble que en el líquido cefalorraquídeo (LCR),[1] dato que entraña gran interés a la hora de realizar el abordaje terapéutico de la intoxicación. Si bien la determinación periódica de los niveles plasmáticos de litio es necesaria para prevenir la intoxicación, esta medida se hace en muchas ocasiones insuficiente a la hora de evitar la aparición de síntomas neurológicos que, aunque en la mayoría de las ocasiones suelen ser reversibles, en otros casos descritos han aparecido síndromes cerebelosos irreversibles, tanto después de una intoxicación aguda como de aparición insidiosa y sin datos previos de intoxicación.[2,3] La secuela neurológica permanente principalmente observada tras un tratamiento con litio en

monoterapia es un síndrome cerebeloso completo o parcial, mientras que en el caso de que se estuviera realizando un tratamiento concomitante con neurolépticos, también es posible observar con frecuencia la aparición de síndromes piramidales, mioclonías o demencia.[4] La mortalidad observada tras una intoxicación aguda es de un 15%, si bien en algunas series se han hallado porcentajes que alcanzan el 40%.[5] La ausencia de factores concomitantes como anoxia, convulsiones, hipertermia, o cualquier otra causa que pueda producir daño neuronal directo, hace pensar en un mecanismo directo de toxicidad.[6]

Es sabido que el litio afecta a las trasducciones de las señales intracelulares y a alguno de los mecanismos de trascripción celular, hecho que determina su capacidad de modificar los patrones de comunicación neuronal;[7] en tejido cerebral de animales de experimentación, concentraciones de litio entre 1-10 mEq/l inhiben la despolarización y disminuyen la respuesta de las neuronas a los estímulos colinérgicos, adrenérgicos y muscarínicos. Pero aún es preciso profundizar más en las bases moleculares y genéticas del mecanismo de acción del litio en el SNC con el fin de prevenir la aparición de estos efectos indeseables.

En el presente caso, se discuten las consecuencias neurológicas graves de la intoxicación por litio y su fisiopatología bajo el guión de un paciente al que se le prescribió tratamiento eutimizante con litio, y se mantuvo en rangos terapéuticos durante nueve años, tras lo cual sufrió un episodio de intoxicación aguda que dio lugar a una serie de alteraciones neurológicas estables propias de una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central.

CASO CLÍNICO

Se trata del caso de un varón de 55 años de edad, casado sin hijos, administrativo de profesión, en paro, que convive con su esposa en un medio rural. En su historial médico cabe destacar alergia a la penicilina, diabetes *mellitus* no insulino dependiente (sigue medidas dietéticas), hipercolesterolemia en tratamiento con atorvastatina (10 mg/día), cardiopatía hipertensiva en tratamiento con quinapril e hidroclorotiazida. Síndrome prostático tratado farmacológicamente con doxazosina que requirió intervención quirúrgica.

El paciente inicia atención psiquiátrica en mayo de 1990 debido a un episodio ansioso-depresivo, que es tratado farmacológicamente con levomepromacina, trimipramina y bromacepan de manera ambulatoria. Dos meses después, y tras un estresante laboral definido, ingresó en el Hospital General de Galicia con un cuadro caracterizado por alteraciones conductuales, trastornos del lenguaje (mutismo electivo, neologismos, estereotipias verbales) e irritabilidad. Durante el ingreso se realizó una

TC craneal (que objetivó atrofia cortical de predominio occipital) y un EEG que mostró brotes lentos polimorfos con algún elemento agudo con proyección asimétrica sobre ambos hemisferios. Dentro de la sala de hospitalización fue tratado con 5 mg de haloperidol intramuscular cada ocho horas y 25 mg de levomepromacina intramuscular cada 12 horas, con remisión de la psicopatología. Fue dado de alta con el diagnóstico de trastorno disociativo; al alta persistía un ánimo hipertímico que la familia reconocía como constitucional en el paciente.

Durante el seguimiento psiquiátrico posterior se evidencian fluctuaciones marcadas en el estado de ánimo, con fases depresivas e hipomaníacas, y son estas últimas las predominantes, por lo que se diagnostica de trastorno ciclotímico de la personalidad con fases maniformes y se inicia tratamiento con litio. Se realizan controles periódicos que constatan un litio sérico siempre en rangos terapéuticos.

A la edad de cincuenta y cinco años es sometido a cirugía prostática y se retira toda medicación psiquiátrica (litio, venlafaxina y alprazolam) durante cuatro días. Tras el alta hospitalaria se reintroduce su tratamiento habitual, y a los doce días presenta un estado de mutismo, confusión sin respuesta a estímulos, somnolencia y desorientación. En la exploración neurológica aparece rigidez en rueda dentada y mioclonías aisladas, sin signos de focalidad sensitivo-motora. Todo ello hace necesario su ingreso en un servicio de Medicina Interna. Al ingreso destaca, analíticamente, leucocitosis con desviación izquierda con el resto de parámetros (incluyendo sodio y potasio) en rangos de normalidad. El TC craneal no revela alteraciones agudas. Los niveles séricos de litio son de 4 mEq/l y se diagnostica de intoxicación por litio.

El tratamiento de la intoxicación consistió en infusión de suero salino y bicarbonato para alcalinizar la orina, descendiendo paulatinamente la litemia desde 4 a 3, a 2,8 a 1,9 y finalmente 1,2 mEq/l. A pesar de encontrarse la litemia en rangos normales persiste el mutismo y aparecen episodios de agitación psicomotriz que requieren tratamiento con neurolépticos vía parenteral y motivan su traslado a una Unidad de Psiquiatría. De manera concomitante aparece una infección de orina que es tratada con ciprofloxacino. A su ingreso en dicha unidad, el paciente se encuentra en un estado semiconfusional, con hiperreflexia, lenguaje disártrico, ideación delirante de culpa y miedo irracional con correlato angustioso. Presenta clínica afectiva mixta e ideación delirante megalomaníaca y de perjuicio, síndrome frontal y deterioro cognitivo. Se realiza tratamiento con terapia electroconvulsiva, administrándole doce sesiones, con mejoría del cuadro psicopatológico. A pesar de ello presenta una degeneración neurológica progresiva, de forma que al alta presenta un síndrome demencial grave con disartria, disfasia global, ataxia grave y alteraciones respiratorias centrales. Se realiza RMN cerebral en la que se objetiva gliosis periependimaria periventricular, espacios perivasculares y atrofia generalizada, y en las secuencias ponderadas en T2 se evidencian pequeños focos hiperintensos sugestivos de espacios perivasculares. El EEG refleja un registro mal estructurado, lento y difuso, con abundantes brotes de

ondas lentas bilaterales de predominio izquierdo. Al alta, el paciente es diagnosticado de trastorno bipolar episodio mixto con clínica psicótica y de enfermedad degenerativa del sistema nervioso. Se pauta tratamiento de mantenimiento con tiapride, levodopa, domperidona, clonacepam, nifedipino y lactulosa.

Dado que las secuelas son estables y con escasas expectativas de rehabilitación, precisando asistencia permanente para la atención de sus necesidades básicas, es derivado a la Unidad de Media Estancia para seguimiento. Se le retira el tratamiento eutimizante con litio debido a la insuficiencia renal que presenta (aclaramiento de creatinina de 36 ml/m, rango de normalidad 75-121 ml/l). Durante su estancia en dicha Unidad permaneció estable, tolerando adecuadamente la ingesta oral. En el plazo de un mes se procede a dar de alta al paciente a su domicilio. Se realiza una segunda RMN en la que como única alteración se observan atrofia cortical de predominio en los lóbulos temporales.

En la evolución posterior, tras sufrir diferentes complicaciones médicas que incluyen endocarditis e infarto agudo de miocardio, fallece. En la autopsia se realizó examen macroscópico del SNC no demostrándose signos patológicos relevantes en cerebelo ni en tronco encefálico, salvo la atrofia cortical constatada en las pruebas de imagen. Como único hallazgo macroscópico se señala la aparición de vasos congestivos a nivel de los núcleos de la base. El estudio microscópico del SNC reveló ateroesclerosis leve en los vasos del polígono de Willis, con una pequeña área de isquemia con calcificación vascular (microesferulocitosis) en el hipocampo izquierdo. Como hallazgos concomitantes destaca una nefritis tubulointersticial bilateral.

DISCUSIÓN

Las secuelas neurológicas permanentes asociadas con el uso del litio llamaron la atención de los clínicos en la década de los 80, y se englobaron en el llamado SILENT (del inglés, *Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity).*[7] Si bien el mecanismo fisiopatológico aún no se ha esclarecido,[8,9] existen cambios anatomopatológicos como la desmielinización en el SNC, disminución importante del número de células a nivel de las capas granular interna y de células de Purkinje, y la aparición de cambios espongiformes a nivel de la sustancia blanca cerebelosa,[10] que podrían explicar algunos de los síntomas que ocurren tras una intoxicación o un tratamiento a largo plazo. En este sentido, existen estudios en los que se realizan hipótesis acerca de cómo el litio alteraría la homeostasis del calcio intracelular, lo que daría lugar a una neurotoxicidad mediada por el calcio.[11] Las características farmacocinéticas especiales del litio como son su nula unión a proteínas plasmáticas y su capacidad de acumulación en diferentes tejidos, en los que se llegan a alcanzar concentraciones intracelulares mayores que en

el suero, y las variaciones regionales en dichos valores, podrían explicar en parte la falta de correlación entre las litemias y la gravedad y naturaleza de las secuelas neurológicas.

En el caso que nos ocupa los niveles de litio alcanzaron niveles tóxicos tras ser reintroducida la medicación en el periodo postoperatorio. Esta elevación podría explicarse por una alteración de la función renal en el periodo postoperatorio, o por la brusca reintroducción del tratamiento tras su supresión.[12] Sea cual fuere la causa de la intoxicación, lo cierto es que en el momento del debut del cuadro neurológico coinciden varias circunstancias que podrían dar lugar a un cuadro agudo de toxicidad neuronal grave:

— Una caída brusca de los niveles de litio desde valores tóxicos, lo cual puede dar lugar a un cuadro de mielinolisis. Swartz y Jones[13] han publicado que la incidencia del deterioro cognitivo y de las secuelas neurológicas permanentes tras la intoxicación por litio es mayor en el caso de que haya sido tratado mediante diálisis rápida,[14] en comparación con otros tratamientos en los que se disminuye la litemia de una manera más progresiva. Según estos autores, el litio intracelular entraña una hiponatremia por un fenómeno de competición. Es por ello que la corrección rápida de la litemia daría lugar a una corrección simultánea de la hiponatremia intracelular asociada, lo que provocaría una desmielinización por un mecanismo similar al de la corrección rápida de la hiponatremia plasmática. La gravedad de la enfermedad depende del grado de desmielinización y del lugar del SNC en el que ésta ocurra. En los casos más graves comienza de forma dramática, con tetraplejía y parálisis pseudobulbar; los casos con afectación parcial se manifiestan con confusión, disartria y parálisis de la mirada conjugada. En ocasiones se han evidenciado signos de atrofia del SNC en las pruebas de neuroimagen, aunque este hallazgo tiene un valor diagnóstico limitado. Si bien en un primer momento se consideró una enfermedad de pronóstico fatal, hoy se ha demostrdo que es posible una recuperación funcional casi completa, coincidiendo la remisión de los síntomas neurológicos con la normalización en las pruebas de neuroimagen.[15]

— Los factores de riesgo de intoxicación que presentaba el paciente eran:una insuficiencia renal postrenal debida a un síndrome prostático; el tratamiento crónico de la hipertensión arterial con hidroclorotiazidas, que incrementan la reabsorción renal de litio (disminuyendo su aclaración); el hecho de recibir tratamiento con litio durante varias décadas; y una edad superior a los 50 años, ya que por encima de esta edad la farmacocinética de muchos fármacos se ve modificada (aumento tanto de los valores de litio en plasmacomo en LCR) y existe una mayor susceptibilidad a los psicofármacos.[16]

— Un tratamiento inadecuado de la intoxicación, puesto que a pesar de conseguir que los valores de litemia regresaran a los límites normales, el cuadro neurológico no

había remitido. Aunque en el caso de las intoxicaciones leves pueden ser suficientes medidas conservadoras tales como la administración de polietilenglicol, la diuresis forzada o la diálisis peritoneal, el tratamiento de elección en los casos de intoxicación grave (esto es, con litemias superiores a 2 mEq/l o inferiores si se acompañan de síntomas neurológicos) es la hemodiálisis. Además, numerosos estudios demuestran la necesidad de mantener en observación en la unidad de cuidados intensivos y vigilancia de las litemias, porque aunque estas se normalicen, los síntomas neurológicos pueden mantenerse durante días, sobre todo en el caso de haber estado tratado con litio de manera crónica.[17] En estos casos se debería ser cauto a la hora de decidir cuándo se debe cesar el tratamiento de la intoxicación.

La inmediata pero parcial mejoría neurológica que presentó el paciente orientó a pensar en un tratamiento insuficiente de la intoxicación como causa primaria del cuadro. Sin embargo, la mejoría paulatina posterior, junto con la reversibilidad de algunas de las lesiones observadas en las pruebas de neuroimagen, orientan hacia una patogenia más compleja en la que los cambios bruscos en los electrolitos sanguíneos tendrían un papel fundamental. El tratamiento mediante diuresis forzada, como el realizado en este caso, no permite un control estricto de estos desequilibrios, mientras que la hemodiálisis permitiría un aclaramiento más progresivo y completo del litio acumulado en los tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. White K, Cohen J, Boyd J, Nelson R. Relationship between plasma, RBC, and CSF lithium concentrations in human subjects. Int Pharmacopsychiatry. 1979;14(4):185-9.
2. Nagaraja D, Taly AB, Sahu RN, Channabasayanna SM, Narayanan HS. Permanent neurological sequelae due to lithium toxicity. Clin Neurol Neurosurg. 1987;89(1):31-4.
3. Lang EJ, Davis SM. Lithium neurotoxicity: the development of irreversible neurological impairment despite standard monitoring of serum lithium levels. J Clin Neurosci. 2002;9(3):308-9.
4. Roy M, Stip E, Black DN, Lew V, Langlois R. Neurologic sequelae secondary to acute lithium poisoning. Can J Psychiatry. 1999;44(7):671-9.
5. Álvarez E, Pérez J, Pérez V. Clínica del litio: teoría y práctica. Barcelona: Publicaciones Permenyer; 2000. p. 198.
6. Schneider JA, Mirra SS. Neurophatological correlates of persistent neurologic deficit in lithium intoxication. Ann Neurol. 1994;36(6):928-31.
7. Lenox RH, Hahn CG. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. J Clin Psychiatry. 2000;61[Suppl 9]:5-15.
8. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. Clin Neuropharmacol. 2005;28(1):38-49.
9. Khan AU, Chang FL, Howsepian A. Central pontine mielinolysis related to lithium toxicity. Gen Hosp Psychiatry. 1997;19(2):150-2.
10. Mangano WE, Montine TJ, Hulette CM. Pathologic assessment of cerebellar atrophy following acute lithium intoxication. Clin Neuropathol. 1997;16(1):30-3.
11. Grignon S, Bruguerolle B. Cerebellar lithium toxicity: a review of recent literature and tentative pathophysiology. Therapie. 1996;51(2):101-6.
12. Suraya Y, Yoong KY. Lithium neurotoxicity. Med J Malaysia. 2001;56(3):378-81.
13. Swartz CM, Jones P. Hyperlithemia correction and persistent delirium. J Clin Pharmacol. 1994;34(8):865-70.
14. Swartz CM. Central pontine mielinolisis and lithium toxicity. Ann Clin Psychiatry. 2003;15(2):133.
15. Fabisiak DB, Murray GB, Stern TA. Central pontine myelinolisis manifested by temporary blindness: a possible complication of lithium toxicity. Ann Clin Psychiatry. 2002;14(4):247-51.
16. Webb AL, Solomon DA, Ryan CE. Lithium levels and toxicity among hospitalized patients. Psychiatr Serv. 2001;52(2):229-31.
17. O'Brien B, Crowley K. Protacted neurological recovery after chronic lithium intoxication. Ir Med J. 2002;95(9): 278.