

**REVISIÓN DEL TRATAMIENTO CON LITIO EN PACIENTES BIPOLARES CON
PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO**

Nora Inés Muros Cobos, José Campos Moreno, Carolina Sánchez Mora, Araceli Martínez Carrascosa, Carmen García Moreno, María Dolores Sánchez García.

nora.muros@gmail.com

Litio, Trastornos Parkinsonianos

RESUMEN

A propósito de un caso donde una mujer de 81 años acude al Servicio de Urgencias con parkinsonismo supuestamente inducido por fármacos en concreto por litio realizaremos una revisión bibliográfica en la que incluiremos la epidemiología de este síndrome, y otros posibles fármacos que puedan producirlo.

Nos interesaremos por las vías neurológicas implicadas en la producción del parkinsonismo farmacológico y el mecanismo fisiopatológico del mismo centrándonos en las vías que pueden ser moduladas por el litio.

Así mismo realizaremos un breve resumen de la sintomatología del parkinsonismo farmacológico usando como ejemplo a nuestra paciente y otros casos similares. Si es posible señalaremos las diferencias con el Parkinson y si las pruebas que podrían diferenciarlos. Continuaremos incluyendo posibles tratamientos a este síndrome tan complejo, que en ocasiones, asocia problemas en la adherencia al tratamiento entre otros problemas que hacen plantearse la retirada del tratamiento. Incidiremos en este hecho y en qué casos sería aconsejable, según la literatura, retirar o reducir el tratamiento.

Finalizaremos con posibles alternativas al tratamiento con litio en caso de que la sintomatología no se pueda controlar, este contraindicado y/o afecte notablemente a la calidad de vida de nuestro paciente.

INTRODUCCIÓN

Contaremos el caso de una mujer de 81 años que acudió al Servicio de Urgencias del Hospital General de Albacete por alteración de la marcha. La paciente estaba en tratamiento con: Vandral 75mg 2/24; Plenur 400mg 1/24h; orfidal 1 mg ½ Eutirox, Diovan, Secalip, Vesicare, Medopar. En seguimiento por Psiquiatría en ámbito privado con diagnóstico de Trastorno Bipolar y en la sanidad pública por enfermedad de Parkinson desde 2016. Durante la entrevista se habló con la paciente y acompañantes que coincidieron en que las alteraciones de la marcha coincidieron con la subida de dosis de litio, se procedió a realizar una analítica de sangre que incluía bioquímica, coagulación, hemograma (sin alteraciones) y litemia (1.4). Se comentó el caso con nefrología que para disminuir la dosis de litio recomendó

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO CON LITIO EN PACIENTES BIPOLARES CON PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO

forzar diuresis con furosemida. Tras estabilización de la paciente se llamó a Psiquiatría para valoración del cuadro.

PARKINSONISMO INDUCIDO POR LITIO

Se estima que el 48% de los pacientes tratados con litio entre 60-79 años desarrollan parkinsonismo inducido por litio, de entre ellos el 60% son mujeres.

Además del litio hay otros fármacos que pueden inducir este síndrome como: Antagonistas dopaminérgicos centrales (clorpromazina, haloperidol, amisulpirides, quetiapina...); Antidepresivos; Bloqueantes de canales de Ca; Antagonistas dopaminérgicos periféricos o Antihistamínicos (H1)

MECANISMO DE ACCIÓN

La vía nigroestriada es la responsable del control de los movimientos. Las neuronas de esta vía tienen su cuerpo celular en la sustancia negra y los axones finalizan en el cuerpo estriado de los ganglios basales. Cuando un fármaco bloquea los receptores de la dopamina de esta vía, se producen unas alteraciones

en el movimiento muy parecidas a las que se producen en la enfermedad de Parkinson. Estos fármacos que bloquean las neuronas nigroestriadales producen, entre otras, alteraciones como distonía (un movimiento de torsión que afecta al cuello y a la cara), rigidez, temblor, enlentecimiento de los movimientos o ausencia de ellos.

En concreto se cree que el litio modula la neurotransmisión reduciendo los receptores de dopamina y NMDA a la vez que aumenta los receptores GABA, facilita su liberación y eleva los niveles de GABA en LCR

SÍNTOMAS QUE PRODUCE

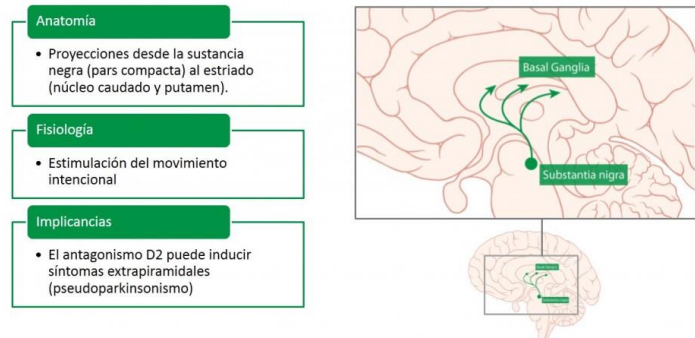
Distinguir un síndrome parkinsoniano de una enfermedad de Parkinson solo por los síntomas es prácticamente imposible por lo que la forma de presentación del parkinsonismo será similar a una enfermedad de Parkinson.

Los síntomas más frecuentes: acatisia, temblor, rigidez e inestabilidad postural.

Según estudios en intoxicaciones aguda es más frecuente que se presente con alteración del nivel de conciencia, siendo menos frecuente vómitos, caídas o ataxia..

Tras la revisión de varios casos similares al nuestro nos damos cuenta de que aun estando

Vía nigroestriada y SEP

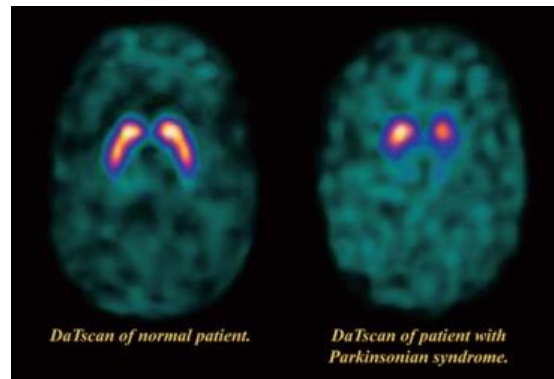


REVISIÓN DEL TRATAMIENTO CON LITIO EN PACIENTES BIPOLARES CON PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO

en rango terapéutico los niveles de litio pueden estar presentes los síntomas parkinsonianos, ya que estos síntomas son más bien efectos secundarios de un tratamiento prolongado y las neuromodificaciones que sufren los receptores de la dopamina y otras alteraciones en diferentes neurotransmisores como el GABA

PARKINSON VS PARKINSONISMO

En la actualidad la única prueba que puede ayudarnos a diferenciar estos dos síndromes es el DaT-SCAN que se basa en medir la pérdida de células dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson puede medirse in vivo con I-FP-CIT, un marcador de la proteína transportadora de dopamina presinápticamente. Existen pocos estudios con este método ya que el tratamiento del paciente no varía en función de la etiología del cuadro.



TRATAMIENTO

Como tratamiento disponemos de:

- Fármacos agonistas dopaminérgicos
- Retirar o disminuir el fármaco causante.

En estos casos hay que valorar la clínica y sintomatología del paciente, años sin descompensaciones, dosis mínima eficaz, tolerancia al tratamiento entre otras muchas para decidir que opción es la más favorecedora para el paciente.

En algunos casos se ha administrado Vit B6 900-1200 mg/d en dosis única, en pacientes sin déficit de esta vitamina, observado mejoría del cuadro aunque en este caso no se dispone de evidencias suficientes para poder considerarlo como tratamiento.

ALTERNATIVAS AL LITIO

Hay casos en los que la sintomatología del parkinsonismo es tan limitante en la vida cotidiana del paciente que nos hace plantearnos otras alternativas de tratamiento para mejorar la calidad de vida del paciente. En estos casos podemos usar:

- Antiepilepticos: Carbamacepina, Ac. Valproico, Oxcarbamacepina, lamotrigina..
- Antipsicóticos atípicos: Risperidona, Olanzapina..
- TEC: más efectivo cuanto antes se comience la terapia, si ha habido antecedentes de recuperación con esta terapia. No tiene ninguna contraindicación absoluta pero sí relativas

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO CON LITIO EN PACIENTES BIPOLARES CON PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO

tales como hemorragias/infartos recientes entre las más importantes.

- Ebselen: Fármaco experimental antioxidante que inhibe el inositol monofosfatasa, inhibidor de 5-HT₂. Con los avances en la investigación de este nuevo fármaco parece que es más efectivo a la hora de controlar la impulsividad que como estabilizador del ánimo, pero aún hará falta nuevos estudios.

En embarazadas se puede usar Lurasidone, siendo recomendado durante el primer trimestre los antipsicóticos típicos como fenotiazidas o haloperidol.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Tras forzar la diuresis con furosemida se consiguió reducir los niveles de litio a 1.21, se valoró la estabilidad anímica de la paciente.

Ante la mala adherencia y correcta toma de la medicación junto con la imposibilidad por parte de sus familiares de ayudar a la paciente a la toma de medicación se decidió retirar el plenurol con posterior control por su Psiquiatra de referencia quien ajustaría el tratamiento. De esta revisión sacamos como conclusión que el estado de alteración de la marcha de la paciente no tuvo que deberse a una intoxicación por litio, como vimos la litemia no llegaba a límites tóxicos si bien sobrepasaba ligeramente el rango terapéutico (0.7-1.2mEq/l), no llegaba a niveles tóxicos (>2mEq/l) lo que favorece más la hipótesis de que las alteraciones en la marcha de la paciente fueran debidas a un tratamiento prolongado en el tiempo con litio sumado a la acción del antidepresivo. Además del posible mal cumplimiento del tratamiento por parte de nuestra paciente en uno de los artículos descubrimos que la toma de Valsartan puede jugar un papel importante en la intoxicación por litio. Una opción más segura como antihipertensivo sería el Amlodipino según el artículo de Basile g. et al.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM, Andersen PK, Kessing LV. Treatment with antidepressants and lithium is associated with increased risk of treatment with antiparkinson drugs: a pharmacoepidemiological study. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jun; 77(6): 781-3.
2. Frisch, S., Grünwald, F., & Friedrichs, B. (2017). Cognitive sequelae of lithium intoxication: A case report. *International Psychogeriatrics*, 29(10), 1747-1751.
3. Hermida AP¹, Janjua AU¹, Glass OM², Vaughan CP³, Goldstein F⁴, Trotti LM⁴, Factor SA⁴. A case of lithium-induced parkinsonism presenting with typical motor symptoms of Parkinson's disease in a bipolar patient. *Int Psychogeriatr*. 2016 Dec; 28(12): 2101-2104. Epub 2016 Aug 12
4. Marras C, Herrmann N, Fischer HD, Fung K, Gruneir A, Rochon PA, Rej S, Vigod S, Seitz D, Shulman KI. Lithium Use in Older Adults is Associated with Increased Prescribing of

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO CON LITIO EN PACIENTES BIPOLARES CON PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO

Parkinson Medications. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016 Aug; 24(4): 301-309,

5. Basile G, Epifanio A, Mandraffino R, Trifirò G. Parkinsonism and severe hypothyroidism in an elderly patient: a case of lithium toxicity due to pharmacological interactions. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Aug;39(4):452-4.
6. Yomtoob J, Koloms K, Bega D. DAT-SPECT imaging in cases of drug-induced parkinsonism in a specialty movement disorders practice. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2018; 53
7. Ba F, Martin WR. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015; 21(2): 37-41.
8. Lei P, Ayton S, Appukuttan AT, Moon S, Duce JA, Volitakis I, Cherny R, Wood SJ, Greenough M, Berger G, Pantelis C, McGorry P, Yung A, Finkelstein DI, Bush AI. Mol Lithium suppression of tau induces brain iron accumulation and neurodegeneration. *Psychiatry*. 2017 Mar;22(3):396-406.
9. Masaki c, Sharpley AL, Cooper CM, Godlewska BR, Singh N, Vasudevan SR, Harmer CJ, JC Churchill, Sharp T, Rogers RD, Cowen PJ. Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on impulsivity and emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233: 2655–2661. Published online 2016 Jun 2.
10. Barkus C, Ferland JN, Adams WK, Churchill GC, Cowen PJ, Bannerman DM, Rogers RD, Winstanley CA, Sharp T.J The putative lithium-mimetic ebselen reduces impulsivity in rodent models. *Psychopharmacol*. 2018 Sep;32(9):1018-1026. Epub 2018 Jul 10.
11. Lindsey M, Kennedy H. Medication management of bipolar disorder during the reproductive years. *Ment Health Clin*. 2017 Nov; 7(6): 255–261. Published online 2018 Mar 23.
12. Miodownik C¹, Witztum E, Lerner V. Lithium-induced tremor treated with vitamin B6: a preliminary case series. *Int J Psychiatry Med*. 2002;32(1):103-8.
13. Thomas RJ, White PJ, Dursun S. Treating electroconvulsive therapy–induced mania with more electroconvulsive therapy: Evidence for electroconvulsive therapy as the ultra-mood stabilizer. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018; 6: Published online 2018 Sep 10.