

El temblor secundario a la prescripción de litio: causas y tratamiento

■ El temblor es uno de los efectos adversos más comunes del tratamiento con litio. Se le considera como un temblor de tipo benigno que en algunos casos puede generar molestias y conflictos sociales en los pacientes. Esto, a su vez, puede llevar a una falta de adherencia a la toma de este medicamento. Sin embargo, se ha estudiado poco en cuanto al mecanismo y a la resolución clínica de este problema.

Definición y prevalencia

Al temblor se le considera un movimiento involuntario caracterizado por una oscilación rítmica de alguna parte del cuerpo. El secundario al consumo de litio se le clasifica como un temblor de postura y se le subcategoriza como un temblor fisiológico exagerado. Por lo general se produce al mantener voluntariamente una postura determinada como reforzamiento antigravitatorio, y cuando se presenta en las manos tiene una frecuencia de entre 8 a 12 Hz. Al temblor esencial, que es de tipo postural y de acción, se le considera como un tipo de temblor similar al producido por el litio. Desde luego que al temblor secundario al litio se le debe distinguir de otros tipos de temblores, pero en el tratamiento crónico con este medicamento hay que descartar la posibilidad de que se deba a etapas iniciales de una intoxicación. Una reciente revisión recaba la información que se ha acumulado a lo largo del tiempo en la que se analizan las características biológicas y clínicas del temblor generado por concentraciones no tóxicas de litio y cuáles han sido las formas de reducirlo.

Los autores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica de publicaciones sobre este tema utilizando en combinación los términos “litio” y “temblor”. Incluyeron todas las publicaciones que evaluaran el temblor secundario al litio, que fueran en idioma inglés y publicadas hasta el año 2012. Después de depurar la información encontrada utilizaron para fines de esta revisión a 64 manuscritos que incluyeron: 10 artículos de revisión, dos estudios controlados con placebo, un estudio con entrecruzamiento y 12 estudios de casos. Adicionalmente incluyeron información derivada de estudios sobre temblor secundario a medicamentos en general y de temblor esencial, debido a que los consideraron relacionados al tema revisado. Finalmente analizaron las posibles alternativas terapéuticas de control.

De acuerdo a lo revisado, encontraron que el temblor secundario al litio aparece con frecuencia al inicio del

tratamiento o bien cuando se incrementan las dosis, para irse reduciendo espontáneamente con el paso del tiempo. Por lo general es simétrico, dependiente de la dosis y de las concentraciones plasmáticas y nunca es progresivo. Habitualmente se limita a las manos o a las extremidades superiores; se presenta en condiciones de reposo pero se incrementa con los movimientos voluntarios que requieren control motor fino tales como escribir o tomar objetos. Al evaluar este tipo de temblor los clínicos deberán tener en mente la posible condición de intoxicación como un diagnóstico diferencial. El patrón sintomático de presentación en estos casos es diferente: el temblor por intoxicación es irregular, más prominente, más grueso y generalizado a otras partes del cuerpo. También suele acompañarse de otros signos neurológicos y cambios en el estado mental (*delirium*). Adicionalmente, se presentan alteraciones no neurológicas como afectaciones gastrointestinales y cambios en el electrocardiograma.

Evaluación

De acuerdo a las revisiones más recientes de la bibliografía sobre este tema, se calcula que el temblor es una queja que aparece en promedio en el 27% de los pacientes que reciben litio, pero las variaciones van desde el 4% hasta el 65%. De estos pacientes un porcentaje importante decide suspender la medicación debido a la intolerancia de este efecto. Desde luego que estas cifras son relativas ya que hay que considerar a los casos en los que ya existía un temblor previo al inicio del tratamiento o bien a aquellos en los que el temblor se podría adjudicar al efecto de otros medicamentos. Por consiguiente, en la valoración de todo paciente en el que se piense que el temblor pueda ser un efecto secundario del litio, se debe efectuar una revisión exhaustiva. Ésta debe incluir la identificación de antecedentes, de condiciones médicas y de tratamientos recibidos. Desde luego que cuando el temblor era inexistente y aparece con posterioridad al inicio del tratamiento no se puede dudar de que sea un efecto directo del medicamento. En cualquier caso, es recomendable medir las concentraciones plasmáticas para descartar que existan condiciones de intoxicación siendo la recomendación no mantener dosis por arriba de 1.5 mEq/l, sin olvidar que algunos síntomas de neurotoxicidad pueden aparecer incluso en niveles terapéuticos de concentración. Debido a que muchos casos de intoxicación ocurren ante la presencia de factores precipitantes, es conveniente vigilar que no existan condiciones de deshidratación o bien de interacciones farmacológicas. Muchos pacientes pueden intoxicarse cuando presentan otras enfermedades agudas tales como las gastrointestinales que los llevan a la deshi-

dratación y a un desbalance hidro-electrolítico. En cuanto a las interacciones farmacológicas, las más frecuentes se presentan con el uso concomitante de los antiinflamatorios no esteroideos o con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En términos generales la valoración de este tipo de temblor deberá incluir la exclusión de otras condiciones neurológicas que ocurren con temblor. Es por lo tanto indispensable efectuar un adecuado examen neurológico, exámenes de laboratorio y determinaciones de la función tiroidea.

Mecanismo generador del temblor

La fisiopatología del temblor secundario al litio ha sido poco estudiada. Los dos principales componentes de un temblor fisiológico aumentado son los componentes periféricos que consisten en los mecanismos de oscilación del reflejo periférico y los componentes centrales. Los componentes periféricos pueden incrementarse por efecto simpaticomimético aunque el origen del oscilador central aún no se identifica con claridad. Tanto la oliva como el tálamo se consideran como las posibles estructuras encefálicas de donde parte este mecanismo, el cual se transmite a través del tracto córtico-espinal. Debido a los efectos del litio sobre el cerebro y a que éste afecta a los fenómenos de la neuroplasticidad, lo más probable es que el temblor se genere por cambios dentro del Sistema Nervioso Central. Adicionalmente, se considera que este efecto central se puede exacerbar por otros factores contribuyentes. Entre ellos los principales son la presencia de estrés físico y emocional, la ansiedad o bien el consumo de alcohol o cafeína. También el factor de la edad es importante, así como la historia personal de temblor esencial.

Tratamiento

En un buen número de pacientes el temblor suele ser tolerable y con frecuencia disminuye y desaparece espontáneamente con el paso del tiempo. En los casos en los que el temblor sea excesivo o muy molesto el primer paso es el control de los posibles factores de exacerbación. En algunos casos la reducción de las dosis puede ser benéfica, sin embargo se deberá evaluar el posible riesgo que representa el mantener dosis por debajo del nivel terapéutico. También puede ser de utilidad cambiar la formulación de litio de acción inmediata a la de acción prolongada, o bien dividir la dosis total a lo largo del día.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos es posible que el más evaluado sea el propranolol. No existe un consenso general sobre cuál es la dosis más adecuada, pero el rango probado va desde 60 hasta 300 mg diarios. Otros

fármacos probados, con resultados muy variados, son el meprobamato, el ácido linoléico, el atenolol, la primidona, la vitamina B12, la gabapentina, el topiramato y el clonazepam. Entre todos éstos, los beta-bloqueadores son los que cuentan con más estudios con resultados favorables, por lo que para muchos clínicos son el tratamiento de elección. De ellos el propranolol es al que se recurre más en las dosis mencionadas. Algunos clínicos consideran que debe utilizarse en un formato de "por razón necesaria". Se considera que su mecanismo de acción es periférico ya que los beta-bloqueadores con baja penetración al Sistema Nervioso Central son igualmente efectivos. Los efectos secundarios de este grupo farmacológico son fatiga, impotencia y bradicardia. Están contraindicados en pacientes con asma bronquial, con el síndrome del seno enfermo, bradicardia sinusal, bloqueo A-V de primer grado, insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Otra alternativa utilizada ha sido la primidona, un antiépiléptico. Este fármaco se metaboliza en el organismo para formar fenobarbital. Si bien el mecanismo exacto de su efecto contra el temblor se desconoce, se considera que sea debido al fenobarbital que incrementa la actividad gabaérgica. Se recomienda utilizarla a dosis iniciales de 75 mg con incrementos de acuerdo al efecto, hasta llegar a 250 mg. Por su parte, la gabapentina tiene acciones tanto de tipo gabaérgico como antiglutaminérgicas, modulando los canales de sodio y de calcio. La mayoría de las veces es bien tolerada y tiene pocos efectos secundarios, si bien se considera menos eficaz que la primidona. Se utiliza en dosis iniciales de 400 mg y en un rango de entre 1200 y 3600 mg. El topiramato tiene también efectos de control del temblor aunque los estudios efectuados encuentran una eficacia moderada. Sin embargo se han identificado muchos efectos colaterales como parestesias, náusea, fallas de concentración y somnolencia. Las dosis probadas van en el rango de los 200 hasta los 400 mg diarios.

Las benzodiacepinas, que se piensa controlan la ansiedad que agrava el temblor, se han usado también con estos objetivos. Sin embargo, debido a sus efectos adversos tales como la somnolencia y a su riesgo de abuso potencial no se recomiendan por lo general. El etanol reduce la intensidad del temblor, pero éste se intensifica aún más en los periodos de abstinencia por lo que esta característica, asociada al riesgo de dependencia, hace que no sea una alternativa adecuada. Otras alternativas menos estudiadas son el uso de la nimodipina, de la pregabalina, del ácido linoléico y de la vitamina B6, y sólo hay evidencia anecdótica de que en algunos pacientes pueden funcionar.

En conclusión, el temblor secundario al litio es uno de los efectos secundarios más frecuentes de este medicamen-

to. Puede causar problemas importantes que llevan en ocasiones al riesgo de abandono de los tratamientos. Quienes prescriben litio deberán tener en consideración la aparición de este efecto. Deberán evaluar con detenimiento sus características, corroborar su causa y descartar factores de exacerbación. En caso de encontrarlos el primer paso sería su modificación, para posteriormente determinar, entre las

opciones farmacológicas, la más adecuada de acuerdo al caso.

Bibliografía

BAEK JH, KINRYS G, NIERENBERG AA: Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 129:17-23, 2014.