

El litio como medicamento de neuroprotección

■ Las sales de litio se han prescrito en la clínica psiquiátrica desde fines de la década de 1940. Particularmente han sido de utilidad como estabilizadores en el trastorno bipolar y como medicación de refuerzo en las depresiones resistentes. La mayoría de las guías terapéuticas recomiendan al litio como medicamento de primera elección (ya sea solo o combinado) para el manejo de la manía, de la depresión bipolar, así como para el tratamiento profiláctico del trastorno bipolar. Sin embargo, con el tiempo se ha acumulado evidencia de que el litio tiene efectos más allá de la estabilización. De manera particular, su uso a largo plazo se ha asociado a un efecto de neuroprotección contra el daño neuronal que se genera no sólo en los trastornos del ánimo sino también en las enfermedades de tipo neurodegenerativo como la enfermedad de Alzheimer. Es por ello que un reciente artículo se dio a la tarea de revisar estos conceptos. El mecanismo farmacológico del litio no se conoce todavía con toda precisión, pero se sabe que tiene efectos directos sobre los blancos farmacológicos habituales como la regulación de los receptores de superficie celular, como moduladores de los neurotransmisores y de los sistemas de segundos mensajeros, así como mediadores de los factores de transcripción. El litio compite con el magnesio para su unión a sitios funcionales de tal manera que inhibe la actividad enzimática dependiente del magnesio. Al competir con el magnesio tiene además influencia significativa sobre la actividad de diversas enzimas que participan en las vías intracelulares involucradas en la etiología de algunas enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas: por ejemplo la enzima glucosa-sintasa-cinasa-3 beta (GSK-3 β), el inositol monofosfato (IMP) y la enzima Akt/ β -arrestina-2. El litio inhibe la actividad de la GSK-3 β por diferentes vías, una de ellas por activación de las cinasas intracelulares o por inhibición de las fosfatasas. La inhibición del IMP induce, a su vez, una importante inhibición de la formación de inositol trifosfato (IP3) con lo cual se modifica la modulación de diversas vías intracelulares que son relevantes para muchos trastornos neuropsiquiátricos. Otro mecanismo postulado del litio es una estimulación de la expresión de genes y de la liberación de los factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Estos últimos efectos alcanzan particular interés ya que se sabe que en algunos trastornos como la enfermedad de Alzheimer y en los trastornos del estado de ánimo hay una reducción de los factores neurotróficos, por lo que el lograr su recuperación puede ser un blanco terapéutico.

¿Cómo genera el litio sus efectos de neuroprotección? Se ha intentado contestar a esta pregunta por medio de estudios preclínicos y clínicos. Una de las hipótesis postula que estos efectos se producen con la modulación que el fármaco ejerce sobre diversas cascadas biológicas. Se ha comprobado en cultivos neuronales que el litio reduce en forma significativa la fosforilación de la proteína tau y la cantidad del amiloide β_{42} , protegiendo así a las neuronas contra los efectos tóxicos y la muerte celular secundarios a la exposición al amiloide. También es capaz de estimular la proliferación de células progenitoras en cultivos celulares y de incrementar la expresión de proteínas anti-apoptóticas. Parte de estos efectos de neuroprotección son mediados por la inhibición neuronal de la GSK-3 β . Los estudios realizados en animales de experimentación han adicionado más evidencia de cómo se generan los efectos de neuroprotección. Se ha identificado que el efecto más consistente de la administración crónica del litio es una importante reducción de la fosforilación de las tau, que son proteínas microtubulares abundantes en las neuronas, cuya función es la de estabilizar a los microtúbulos de los axones por medio de la interacción con la tubulina, tal y como se observa en la figura 1.

La reducción de la fosforilación por el litio depende de la inhibición de la actividad de la GSK-3 β . En un modelo experimental muy interesante un grupo de investigadores produjo una cepa de ratones genéticamente modificados a los que se les indujeron mutaciones del gen codificador de la proteína precursora del amiloide (APP). En esta cepa la administración de litio redujo la producción de amiloide β_{42} tanto directamente por la modulación del procesamiento de

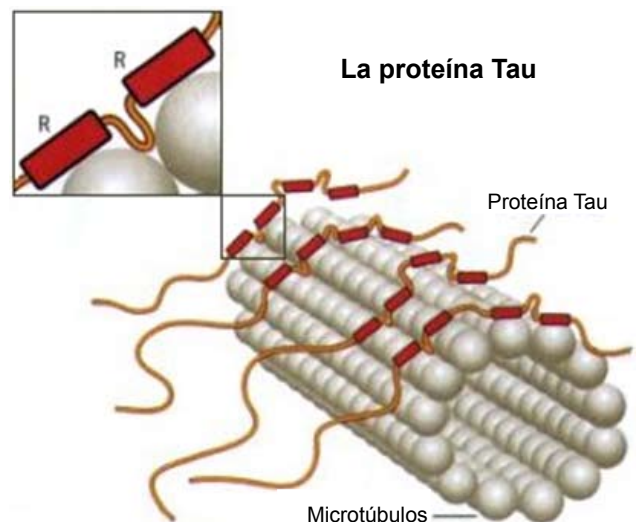


Figura 1.

la APP como por la inhibición de la actividad de la GSK-3 β . Estos efectos del litio sobre la fosforilización de tau se acompañan de un aumento importante de los déficits de memoria. Otro hallazgo adicional en este sentido fue el identificar que los efectos de neuroprotección generados por el litio en los ratones transgénicos fueron dependientes del tiempo. Por otra parte, se ha comprobado que el litio puede prevenir los fenómenos de neurotoxicidad inducidos por el amiloide, particularmente la fosforilización de tau y la muerte neuronal. Finalmente, al inhibir el litio la actividad de la GSK-3 β se incrementa la plasticidad sináptica, se facilita la potenciación a largo plazo y se mejora el desempeño de la memoria. El litio también favorece los procesos de protección neuronal al promover la activación autofágica. Los procesos autofágicos son importantes para la degradación y eliminación del amiloide β y de las proteínas tau fosforilizadas. Estos procesos están alterados en la enfermedad de Alzheimer generándose una acumulación de depósitos extracelulares de amiloide en las placas neuríticas y una producción de ovillos neurofibrilares los cuales se forman por exceso de proteínas tau hiperfosforiladas. La estimulación de la autofagia que produce el litio favorece una depuración más efectiva del amiloide y de las tau, con lo cual se protege a las neuronas de sus efectos deletéreos. Otro de los efectos de protección generados por el litio es el de la estimulación de la síntesis y liberación de los factores neurotróficos, particularmente del BDNF. Estos factores, además de proteger a la neurona del efecto neurotóxico del amiloide, estimulan la neurogénesis del hipocampo.

Los procesos inflamatorios son componentes importantes en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer ya

que aceleran los cambios neurodegenerativos. El litio es capaz de regular a la inflamación al reducir la respuesta proinflamatoria por diversos mecanismos. Uno de ellos es la atenuación de la producción de ácido araquidónico, el cual es un elemento esencial de la respuesta inflamatoria. En la siguiente figura se expone la hipótesis de la cascada del amiloide β_{42} y de los mediadores de los fenómenos de neurotoxicidad. El litio bloquea estos mecanismos y genera un efecto de protección neuronal (figura 2).

Además de la evidencia producto de los estudios preclínicos sobre el efecto protector del litio, un buen número de estudios clínicos han corroborado estos efectos. La mayor parte de la evidencia se deriva de los trabajos efectuados en pacientes con trastorno bipolar. Muchos estudios de registros de casos han observado que, a largo plazo, los pacientes bipolares que son tratados con litio tienen una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer. También se ha corroborado que en estos sujetos los fenómenos de declinación cognitiva son menores. Aunque se desconoce el mecanismo específico con el que el litio ejerce este efecto anti-demencial en los bipolares, se postula que es posible que se genere por medio de la modulación de las múltiples cascadas anormales que están presentes en ambos padecimientos. Se ha encontrado, por ejemplo, que después de cuatro semanas de tratamiento con litio, los niveles séricos de BDNF se incrementan, si bien estos incrementos no se asocian a la respuesta clínica. Varios estudios también han evaluado los efectos del litio en los marcadores de inflamación y de estrés oxidativo. En los pacientes maníacos tratados con litio se ha demostrado una reducción de los marcadores de estrés oxidativo. Un trabajo más reciente

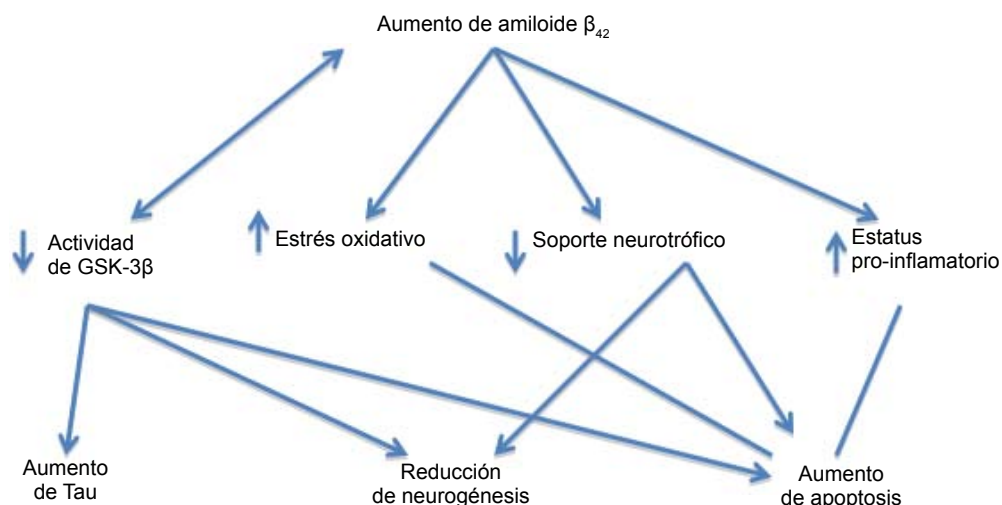


Figura 2.

demostró que un grupo de pacientes con buena respuesta a litio tuvo también una reducción significativa de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral. La otra línea de evidencia del factor protector del litio proviene de los estudios que emplean técnicas de imágenes cerebrales. Se ha demostrado que el tratamiento con litio, tanto a corto como a largo plazo, se asocia a un aumento de volumen del hipocampo y de la amígdala, así como a un engrosamiento cortical. De igual manera los estudios de espectroscopía por resonancia magnética (ERM) han encontrado que el tratamiento con litio se asocia a un incremento de los niveles de n-acetilaspártato y de mioinositol. La (ERM) es un método de imagenología que permite el estudio del metabolismo cerebral *in vivo* y que obtiene información bioquímica no invasiva de los tejidos, mientras que el n-acetilaspártato y el mioinositol son marcadores de daño neuronal.

A pesar de esta amplia evidencia generada a partir de los estudios preclínicos y clínicos, hay pocas evaluaciones sobre la eficacia potencial que pueda tener el litio en los pacientes con Alzheimer o con alteraciones cognitivas moderadas. Un estudio de pacientes con grados leves y moderados de la enfermedad de Alzheimer no encontró beneficio con la administración de litio a lo largo de un año. Pero otro estudio, publicado este mismo año, en el que se utilizaron microdosis de litio (300µg diarios) durante 18 meses mostró una importante mejoría en los parámetros cognitivos a partir de los seis meses de tratamiento. Actual-

mente están llevándose a cabo otros estudios similares. En conclusión se puede considerar que el tratamiento con litio a largo plazo tiene efectos de modificación de los rasgos psicopatológicos de la enfermedad de Alzheimer, pero que proporciona beneficios clínicos marginales. Es indudable que para conocer mejor si el litio es útil para este tipo de padecimientos se requieren estudios multicéntricos con un número suficiente de pacientes y con seguimientos a largo plazo. Estos estudios, además de las valoraciones clínicas de las funciones cognitivas, deberán incluir mediciones de los biomarcadores que se han relacionado con el efecto neurotóxico. Desde luego que este tipo de estudios deberá considerar como un elemento primordial la vigilancia del riesgo que pueda implicar el uso de este fármaco en este tipo de pacientes. Sabemos que el litio puede producir efectos renales y tiroideos adversos y que en muchos pacientes produce efectos gastrointestinales, temblor y ganancia de peso. Mientras no contemos con la información pertinente, no se justifica el dar litio a pacientes de edad avanzada con problemas en la cognición.

Bibliografía

DINZ BS, MACHADO-VIEIRA R, FORLENZA OV: Lithium and neuroprotection: translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9:493-500, 2013.