

Litio como suplemento neuroprotector y sus ventajas en enfermedades de deterioro cognitivo.

Lithium as a neuroprotective supplement and its advantages in cognitive impairment diseases

Julissa Barrios¹, Alberto Cervantes², María Alejandra Godoy³, María del Sol Gómez⁴.

1, 2, 3 y 4. Estudiante de bachillerato en ciencias de la salud, facultad de medicina, Universidad de Ciencias Médicas UCIMED, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: julissabarrios@icloud.com

RESUMEN

El litio es un agente farmacológico psiquiátrico utilizado como estabilizador del ánimo en el trastorno bipolar y ha demostrado su eficacia en la prevención de síntomas maníacos, depresivos y comportamiento suicida. Sin embargo, las propiedades neuroprotectoras y sus intervenciones sobre las vías inflamatorias neuronales, lo postulan como un fármaco que podría utilizarse en patologías con deterioro cognitivo. Produce efectos neuroprotectores en un gran número de poblaciones neuronales involucradas en los circuitos tanto conductuales como motores. Tiene beneficios antiinflamatorios y antioxidantes a nivel neuronal, lo cual lo hace de suma utilidad como tratamiento para enfermedades neurodegenerativas. Se demuestra una gran habilidad para la neurogénesis y neuroprotección, principalmente a nivel del hipocampo. Se deben tomar en cuenta sus limitaciones y contraindicaciones a la hora de evaluar su efectividad. La revisión se realizó con el objetivo de analizar el uso, eficacia y beneficios del litio como agente neuroprotector y regenerador en patologías neurológicas degenerativas.

Palabras Clave: Trastornos neurocognitivos, protección neuronal, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer.

ABSTRACT

Lithium is a psychiatric pharmacological agent used as a mood stabilizer in bipolar disorder and has been shown to be effective in preventing manic and depressive symptoms and suicidal behavior. However, its neuroprotective properties and its intervention neuronal inflammatory pathways, postulate it as a drug that could be used in pathologies with cognitive impairment. It produces neuroprotective effects in a large number of neuronal populations involved in both behavioral and motor circuits. It has anti-inflammatory and antioxidant benefits at the neuronal level, which makes it extremely useful as a treatment for neurodegenerative diseases. A great ability for neurogenesis and neuroprotection is demonstrated, mainly at the level of the hippocampus. Their limitations and contraindications should be taken into account when evaluating their efficacy. The review was carried out with the aim of analyzing the use, efficacy and benefits of lithium as a neuroprotective and regenerative agent in degenerative neurological pathologies.

Keywords: seizures, fever, status epilepticus, neurodevelopment.

Cómo citar:

Barrios J. et al. Litio como suplemento neuroprotector y sus ventajas en enfermedades de deterioro cognitivo. Revista Ciencia Y Salud, 6(5). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i5.526>

Recibido: 27/May/2022

Aceptado: 04/Jun/2022

Publicado: 19/Oct/2022



INTRODUCCIÓN

El litio se utilizó como un fármaco por primera vez hace 70 años, ya que tenía un efecto sedante en los individuos con trastornos psiquiátricos. El psiquiatra australiano John Cade, utilizó el citrato de litio y carbonato de litio para los desórdenes bipolares como un estabilizador del ánimo, este encontró buenos resultados con su aplicación. Los pacientes tratados incluso recuperaban su funcionalidad después de años de hospitalización, lo que derivó en que en la actualidad sea un fármaco de gran utilidad en la rama psiquiátrica (1).

El litio como fármaco terapéutico abarca diferentes usos dentro de los trastornos y síndromes psiquiátricos en la actualidad. Este es utilizado en el trastorno bipolar, que ha demostrado disminuir las tasas de suicidio del mismo. A su vez, ha demostrado tener grandes beneficios como estabilizador del ánimo, en concomitancia con otros antipsicóticos, en pacientes con manías y trastornos depresivos. A pesar de que no hay una base fuerte que compruebe el mecanismo del litio en estos trastornos, se ha especulado que podría tener efectos celulares neuroprotectores. Lo anterior mediante sus efectos en la vía de señalización de SKG-3, con su influencia en el mecanismo de apoptosis celular y la mejoría en la neuroplasticidad (2, 3).

La actividad del litio como agente neuroprotector comprende su intervención en la regulación positiva del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), debido a su influencia en el mantenimiento neuronal y conservación de la memoria a largo plazo. Simultáneamente, actúa como un agente con propiedades antioxidantes, con un papel importante en la disminución de la expresión de agentes proinflamatorios y amortiguación de las respuestas proinflamatorias desencadenadas por eventos estresantes (3). Por estos argumentos se estima que el litio podría llegar a tener funciones como fármaco neuroprotector en patologías que produzcan un deterioro cognitivo, así como tener influencia regenerativa en las neuronas y estructuras del sistema nervioso central, teniendo en cuenta su hipotética utilización en accidentes cerebrovasculares y traumas encefálicos. La siguiente revisión se da con el objetivo de analizar el uso, eficacia y beneficios del litio como agente neuroprotector y regenerador en patologías neurológicas degenerativas.

Materiales y métodos:

La metodología utilizada para esta búsqueda bibliográfica fue mediante bases de datos electrónicas como: PubMed, Google Scholar EBSCO, Elsevier, BMJ, Cochrane y Epistemonikos, en el idioma inglés y español, así como la revisión de los libros de texto Goodman y Gilman Manual de Farmacología Terapéutica y Lange Farmacología básica y clínica.

Las palabras claves usadas al buscar los artículos fueron las siguientes: neurogénesis, litio, neuroprotección, enfermedades neurocognitivas, isquemia cerebral, trastorno bipolar-depresivo, psiquiatría, trauma cerebral y neurodegenerativo. Los operadores booleanos son AND y OR. Se usan las palabras en inglés y combinaciones de términos como: lithium and neuroprotection, lithium and isquemia or brain trauma, lithium and psychiatry, lithium and bipolar- depressive disorder.

Se utilizaron artículos publicados entre los años 2013 a 2022, excluyendo artículos que no tuviesen una conclusión clara o un resultado significativo en sus investigaciones sobre el litio, artículos que abordan el litio como agente tóxico o artículos que no se pudiesen acceder de forma gratuita. Se incluyeron artículos con estudios realizados en animales, artículos que abordan el litio como tratamiento psiquiátrico, artículos basados en el efecto neuroprotector del litio en las enfermedades del deterioro cognitivo como Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica. Se incluyó también artículos con farmacocinética y farmacodinamia actualizados en conjunto con los libros de texto, de estos se utilizaron finalmente 15 artículos y 2 libros de farmacología para esta revisión bibliográfica.

Usos aprobados del litio en trastornos psiquiátricos

El Litio es utilizado en la medicina psiquiátrica como un fármaco estabilizador del ánimo para pacientes con trastorno de desorden bipolar, este ha demostrado tener buenos resultados al ser asignado como tratamiento en conjunto con fármacos como los antipsicóticos (4). DeBattista (5) indica que el uso más común del litio es para los pacientes en fases de manía y ha demostrado tener una tasa de éxito del 80% en tratamiento agudo, sin embargo presenta una disminución en su efectividad en los pacientes que requirieron una hospitalización por su trastorno psiquiátrico (5). Hay que destacar que el litio que es utilizado como tratamiento de mantenimiento suele tener un éxito del 60%, pero en los pacientes que tengan un cuadro más severo y se consideren gravemente enfermos (5). Como establece el estudio de Arnold, et al., (6) en una población de adultos mayores con episodios de manía, en la que el 48% utilizó el litio como monoterapia, presentó una remisión de 79% en 8 semanas (6). Al igual, ha demostrado tener efectividad en los cuadros depresivos de los pacientes bipolares, reflejándose como una disminución de los casos de suicidio y mejoría sintomática en pacientes que no responden a otros antidepresivos (2).

El litio se ha catalogado como un tratamiento de primera línea en profilaxis de trastorno bipolar, para evitar la aparición de nuevos episodios depresivos o maníacos, así como el surgimiento de recaídas (3). De igual importancia, este ha demostrado tener beneficios en trastornos de ánimo unipolares, como la depresión mayor, causando una mejoría sintomática y la reducción de la tendencia al suicidio en los pacientes (2). Tiene funciones en cuadros de depresión recurrente o depresión profunda aguda, se utiliza en aquellos pacientes con una respuesta inadecuada a la monoterapia (4). Por otra parte, la terapia con litio puede ser utilizada como complemento en el trastorno esquizoafectivo y rara vez en la esquizofrenia, se utiliza como tratamiento concomitante con otros fármacos antipsicóticos mayoritariamente en casos donde los pacientes no tienen la respuesta esperada a la terapia (4).

El litio como agente neuroprotector

A pesar de sus usos en la psiquiatría, la evidencia ha demostrado que el litio posee capacidades neuroprotectoras, lo que abre un abanico a su uso en patologías que inducen un deterioro cognitivo, entre las que se encuentra la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington (7,8,9). Todas estas comparten características de patogenia muy similares, provocando estados de inflamación neuronal, derivando en apoptosis y autofagia disminuida, sin embargo, se estima que estos estados pueden llegar a ser inhibidos por el litio (7,9).

Los mecanismos de neuroprotección del litio se deben a sus efectos reguladores de la homeostasis neuronal, ya que evita la apoptosis celular regulando los estados inflamatorios, de la misma forma que promueve la función mitocondrial y la autofagia (3,7,8). El mecanismo por el cual el litio es capaz de generar su efecto neuroprotector es mediante la modulación de enzimas que participan en vías intracelulares involucradas en trastornos neuropsiquiátricos, entre estas encontramos la glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), la inositol monofosfatasa (IMPase) y la Akt/ β -arrestina2 (Akt) (3,7,9). Se estima que alrededor de 3000 proteínas pueden verse influenciadas por el uso farmacológico del litio mediante la intervención en las vías enzimáticas mencionadas (9).

Entre sus mecanismos se puede encontrar que el litio puede llegar a disminuir el estrés oxidativo por los siguientes mecanismos: desacelerando la actividad del factor transcripcional FOXO3a, disminuyendo la destrucción celular provocada por el peróxido de hidrógeno y ejerciendo funciones antioxidantes (9,10). También está involucrado en la inhibición de la actividad de la vía NF- κ B, que detiene la inflamación y estimula la neuroprotección mediante una interacción entre fagocitos, microglia y astrocitos (10). Existe una asociación entre el uso del litio con el nivel de proteínas pro-apoptóticas, como la proteína Bcl-2, que por medio de la proteína supresora de tumores p53, detiene el crecimiento y la muerte celular en respuesta a

un daño celular (10). De igual importancia, el litio está involucrado en la inhibición del glutamato en exceso, ejerciendo un efecto protector en las neuronas sobre la citotoxicidad del glutamato (10).

El litio puede intervenir en la producción y liberación de factores neuroprotectores como lo es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG). Estos factores tienen la función de proteger a las células de sustancias neurotóxicas y de esta manera prolongar la supervivencia de las mismas, además, promueven la neurogénesis en la zona del hipocampo y aceleran la mielinización de las comunicaciones sinápticas (3,7,8,11).

Se contempla la hipótesis de que la neurogénesis y la gliogénesis son mecanismos que podrían atribuirse a los efectos del litio sobre el hipocampo humano. El litio utilizado a altas dosis (2,25 mM) en células progenitoras del hipocampo, provocó un aumento de la generación de neuroblastos, neuronas y células de la glía en pacientes con trastornos bipolar (11).

En el campo clínico, el litio demuestra que en comparación con el placebo, produce una disminución del deterioro cognitivo. Esto podría interpretarse como que el litio tiene el potencial para ser un fármaco que mejore el rendimiento cognitivo en las patologías que producen un deterioro significativo de la cognición. Los trastornos psiquiátricos como trastorno bipolar y depresión pueden ser un predecesor o manifestación temprana de enfermedades como la demencia, o en casos más severos esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Los pacientes con trastornos psiquiátricos que son tratados con litio tienen una prevalencia reducida en llegar a desarrollar una enfermedad cognitiva severa. Un ensayo clínico en el que se trató con litio durante 15 meses a pacientes con ELA, demostró una mejoría sobre los síntomas motores y una progresión más lenta de la enfermedad. Sin embargo, hay casos como la Enfermedad de Parkinson, en la que se determinó que el uso de litio requiere más estudios para determinar neuroprotección (7,8,9,10).

Farmacocinética y Farmacodinamia del litio.

El mecanismo farmacéutico del litio no está definido con exactitud, la evidencia apunta a que su funcionamiento está dado por los receptores clásicos de células de superficie o mediante la modulación de los neurotransmisores. El litio y el magnesio compiten debido a su similitud en iones y sitios de unión similares, por esta razón existe una competencia entre el litio y su propiedad inhibitoria de la actividad enzimática dependiente de Mg^{+2} . Esto es un factor de importancia cuando se trata de sitios de sustrato de vías enzimáticas que están involucradas en los trastornos neuropsiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas. Algunas de estas enzimas incluyen glucógeno sintasa quinasa -3β (GSK- 3β), inositol monofosfato (IMP) y Akt/ β -arrestina-2, por el efecto pleiotrópico, el litio tiene una influencia en lo que sería la homeostasis neuronal por su respuesta de inhibición del estrés oxidativo, regulación mitocondrial funcional y cascada inflamatoria (12).

Existen dos mecanismos que permiten la inhibición del litio sobre GSK- 3β , la primera es mediante la unión de Mg^{+2} a la enzima, lo que separa el núcleo catalítico de la enzima, el litio a su vez toma su lugar inhibiendo su actividad. El segundo mecanismo es inhibiendo la actividad de la enzima deteniendo la fosforilación del residuo de serina-9, lo que conduce al cambio de la conformación química provocando la inactividad. Este mecanismo se debe a la activación de fosfatasas extracelulares o fosfatasa intracelular inducida por litio (12).

Usos del litio en patologías vasculares y traumáticas a nivel cerebral

Las patologías vasculares son la segunda causa de muerte a nivel mundial, estas provocan la muerte y degeneración de las neuronas a su alrededor, que a su vez causan pérdidas motoras, deterioro cognitivo y hasta posibles síntomas de depresión (13).

Como es sabido, el cerebro es una red de conectividad entre las diferentes células dendríticas y de la glía. Al presentar un evento cerebrovascular, se afectan estas conexiones por el aumento de la inflamación, muerte celular en la zona afectada y apoptosis celular en la zona de penumbra (14). Se ha documentado que el litio

ayuda a reducir la inflamación por medio de la activación del inflammasoma NLRP3 después de una lesión isquémica, este se utiliza como tratamiento agudo-crónico, ya que provoca una disminución en el volumen de infarto cerebral y una disminución de apoptosis. Thapa K (15) habla también del efecto del litio como inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), su principal función como inhibidor es disminuir la apoptosis y reducir el riesgo de síntomas de depresión después de un evento traumático e isquémico (15).

No se han demostrado grandes beneficios para su uso como tratamiento profiláctico, por lo que se necesita de una investigación más exhaustiva, sin embargo Haupt, et al., (16) hacen un análisis las personas que han presentado un derrame cerebral, y documentan una mejora importante al administrar el litio en un rango de 3 a 6 horas post evento, esta mejora se da gracias a la inhibición del GSK3 β como nos lo comentaba el autor anterior y a la vez inhibe la vía de acción del TLR4 por medio del miR 1906 y el factor nuclear kappa B, al inhibir las acciones mediadas por el TLR4 se reduce la hipoxia y la isquemia cerebral, reduciendo simultáneamente el daño a nivel de parénquima cerebral, generando una neuroprotección, neuroregeneración y recuperación isquémica de gran valor clínico (16,17).

CONCLUSIONES:

El litio puede llegar a ser un fármaco neuroprotector, ya que en diversos estudios ha demostrado sus beneficios antiinflamatorios, antioxidantes y antiapoptóticos a nivel cerebral. Mediante su intervención en vías enzimáticas podría presentar un método de tratamiento innovador en las patologías que causan deterioro cognitivo. A su vez, se documenta que los pacientes psiquiátricos tratados con litio tienen un porcentaje menor de riesgo de que su patología avance a una con deterioro cognitivo, las enfermedades en las que podrían intervenir el litio comparten la característica de provocar un estado inflamatorio neuronal, entre este grupo se encuentra: Alzheimer, Parkinson, Huntington, ELA. Además, ha demostrado tener un beneficio en patologías vasculares cerebrales isquémicas, generando una disminución de la inflamación en estos casos.

Para finalizar, el litio es considerado un tratamiento prometedor para el futuro, ya que podría ser un fármaco clave en el esquema de tratamiento para un paciente con deterioro cognitivo. Esto debido a su papel fundamental en la sintomatología de estas patologías y que podría beneficiar en gran medida la calidad de vida de estos pacientes.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no presentan conflicto de intereses.

Declaración de Financiamiento

Ninguno de los autores declara conflicto de financiamiento.

Agradecimiento

Agradecemos al Dr. Vincent Gallichio, del Universidad de Clemson, por inspirarnos a realizar esta investigación..

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ruffalo ML. A Brief History of Lithium Treatment in Psychiatry. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017 Oct 12;19(5):17br02140. doi: 10.4088/PCC.17br02140. PMID: 29045768. doi: 10.4088/PCC.17br02140
2. Hilal-Dandan R, Brunton L. Goodman & Gilman. *Manual de farmacología y terapéutica* [Internet]. 2.ª ed. McGraw Hill; 2015. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468§ionid=93489635>
3. Won E, Kim Y-K. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2017;18(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751281/#> DOI: 10.3390/ijms18122679
4. Malhi GS, Bell E, Outhred T, Berk M. Lithium therapy and its interactions. *Aust Prescr*. 2020 Jun;43(3):91-93. doi: 10.18773/austprescr.2020.024. Epub 2020 Jun 2. Erratum in: *Aust Prescr*. 2020 Aug;43(4):141. PMID: 32675910; PMCID: PMC7358048. doi: 10.18773/austprescr.2020.024
5. DeBattista C. Fármacos antipsicóticos y litio. En: Katzung B, Vanderah T, eds. by. *Farmacología básica y clínica* [Internet]. 15.ª ed. McGraw Hill; 2021. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3038>
6. Arnold I, Dehning J, Grunze A, Hausmann A. Old Age Bipolar Disorder—Epidemiology, Aetiology and Treatment. *Medicina* [Internet]. 2021 Jun 8; 57(6):587. doi: 10.3390/medicina57060587
7. Damri O, Shemesh N, Agam G. Is There Justification to Treat Neurodegenerative Disorders by Repurposing Drugs? The Case of Alzheimer's Disease, Lithium, and Autophagy. *Int J Mol Sci*. 2020 Dic 27;22(1):189. doi: 10.3390/ijms22010189.
8. Forlenza OV, De-Paula VJ, Diniz BS. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2014 Jun 18;5(6):443-50. doi: 10.1021/cn5000309. p4.
9. Puglisi-Allegra S, Ruggieri S, Fornai F. Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*. 2021 Jul 5;11(1):1-0, doi: 10.1038/s41398-021-01492-7.
10. Vallée A, Vallée J-N, Lecarpentier Y. Parkinson's Disease: Potential Actions of Lithium by Targeting the WNT/ β -Catenin Pathway, Oxidative Stress, Inflammation and Glutamatergic Pathway. *Cells* [Internet]. 2021 Ene 25;10(2):230. doi: 10.3390/cells10020230.
11. Pamos AB et al. Lithium treatment and human hippocampal neurogenesis. *Translational psychiatry*. 2021 Oct 30;11(1):1-8. doi:10.1038/s41398-021-01695-y.
12. Diniz BS, Machado-Vieira R, Forlenza OV. Lithium and neuroprotection: translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:493. doi:10.2147/NDT.S33086
13. Marshall T, Henricks C. The next generation in brain recovery and neuroregeneration. *Journal of American Physicians and Surgeons*. 2017 Jun 22;22(2):44-7

14. Luo H, et al. The role of brain barriers in the neurokinetics and pharmacodynamics of lithium. *Pharmacological Research*. 2021 Apr 1;166:105480. doi:10.1016/j.phrs.2021.105480
15. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021 Sep;71(9):1725-42. doi:10.1007/s12031-021-01841-7.
16. Haupt M et al. Lithium modulates miR-1906 levels of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles contributing to poststroke neuroprotection by toll-like receptor 4 regulation. *Stem cells translational medicine*. 2021 Mar;10(3):357-73. doi: 10.1002/sctm.20-0086.
17. Forró T, Bajkó Z, Bălașa A, Bălașa R. Dysfunction of the neurovascular unit in ischemic stroke: highlights on microRNAs and exosomes as potential biomarkers and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan;22(11):5621. doi:10.3390/ijms22115621.