

Beneficio de las Sales de Litio en el tratamiento del Deterioro Cognitivo Leve y la Enfermedad de Alzheimer (artículo de revisión)

Iván Enrique de la Cerda Santos¹, Elena María Antoine Ortiz², Catalina Larsen Apablaza³, María José Espinoza⁴, Dr. Jorge González-Hernández⁵

1 Interno de Medicina, VII Año, Facultad y Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae.

2 Interna de Medicina, VI Año, Facultad y Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae.

3-4 Alumna de Medicina, V Año, Facultad y Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae

5 Docente Clínico Neurología, Escuela de Medicina Universidad Finis Terrae. Programa de Memoria Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN:

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la forma más común de demencia, siendo responsable de un 60 a 80% de todos los casos. Actualmente se cuenta con manejo sintomático de la EA (no resolutivo), razón por la cual se han propuesto diversos tratamientos en fases precoces de la enfermedad (deterioro cognitivo leve – DCL-); una de estas es el uso del litio.

Este trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia respecto a la utilidad clínica del litio en el tratamiento de pacientes con DCL y EA. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane Library, utilizando palabras claves tales como: “lithium” “Alzheimer disease” “dementia” “mild cognitive impairment”. Sólo se incluyeron estudios en humanos, randomizados placebo controlados, con mediciones de respuesta clínica. A la actualidad, se cuenta con sólo cuatro estudios clínicos randomizados placebo controlados, que involucran un total de 232 pacientes.

La evidencia disponible respecto al tratamiento con sales de litio en el DCL y demencia tipo Alzheimer apoya su utilidad. Sin embargo, puede considerarse aún de tipo preliminar por el bajo número de pacientes enrolados.

ABSTRACT:

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, accounting for 60 to 80% of all cases. Currently there is symptomatic management of AD (non-resolutive), which is why various treatments have been proposed in early stages of the disease (mild cognitive impairment - MCI-); one of which is the use of lithium.

This work aims to review the evidence regarding the clinical utility of lithium in the treatment of patients with MCI and AD. We searched the PubMed and Cochrane Library databases, using key words such as: "lithium" "Alzheimer disease" "dementia" "mild cognitive impairment". Only human studies, randomized controlled placebo, with measures of clinical response were included. Currently, there are only four placebo-controlled randomized clinical trials involving a total of 232 patients.

The available evidence regarding the treatment with lithium salts in DCL and Alzheimer's dementia supports its usefulness. However, it can still be considered preliminary because of the low number of patients enrolled.

INTRODUCCIÓN:

A nivel mundial 50 millones de personas padecen demencia siendo la enfermedad de Alzheimer (EA), cerca de un 60 a 80% de los casos.ⁱ

Los fármacos aprobados actualmente, proporcionan solo beneficios sintomáticos, por lo que los esfuerzos se han puesto en encontrar medidas terapéuticas en fases precoces, como el Deterioro Cognitivo Leve (DCL).ⁱⁱ

Una estrategia, es el uso de litio, por sus propiedades inductoras de secreción de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) el cual degrada el β -Amiloide.

Este trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia respecto a la utilidad clínica del litio en el tratamiento de pacientes con DCL y EA.

METODOLOGÍA:

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane Library, utilizando las palabras claves: "lithium" AND ("Alzheimer disease" OR "dementia" OR "mild cognitive impairment"). Sólo se incluyó estudios en humanos, randomizados placebo controlados, con mediciones de respuesta clínica.

RESULTADOS:

Se encontró cuatro estudios que cumplían los criterios de inclusión, cuyos resultados se resumen en la tabla 1:

Tabla 1. Comparación de la evidencia existente sobre el uso de litio en la EA y el DCL

Autor / año	Número de pacientes	Severidad	Duración	Dosis/nivel de litio	Pruebas realizadas	Litio mejor que placebo
Hampel 2009	Litio 23 Placebo 24	Alzheimer leve	10 semanas	0.5–0.8 mmol/L (máximo 336 mg/día de sulfato de litio)	MMSE Adas-Cog NPI	Ninguna
Leyhe 2009	Litio 13 Placebo 14	Alzheimer leve	10 semanas	0.5–0.8 mmol/L (máximo 336 mg/día de sulfato de litio)	MMSE Adas-Cog	Sólo Adas-Cog
Forlenza, 2011	Litio 23 Placebo 22	aDCL	12 meses	0.25–0.5 mmol/l (carbonato de litio)	CDR Adas-Cog CERAD SLN TMT	Adas-cog y SLN
Nunes, 2013	Litio 58 Placebo 55	Alzheimer leve a moderado	15 meses	300 mcg/día de gluconato o carbonato de litio	MMSE	MMSE

aDCL : deterioro cognitivo leve amnésico, ADAS-cog: Alzheimer’s Disease Assessment Scale cognitive subscale, CDR: Clinical Dementia Rating, AD: Alzheimer’s disease, MMSE: mini-mental state examination, NPI: Neuropsychiatric Inventory, CERAD neuropsychological battery, SLN: Sequence of Letters and Numbers, TMT: Trail Making Test

El estudio de Hampel y cols. fue simple ciego. No se encontró efecto clínico positivo con las sales de litio. Tampoco se observó cambios en la actividad plasmática de la GDK-3 ni en los niveles de proteína Tau o A β 42 en líquido céfalo-raquídeo. Sin embargo, fue un estudio breve y los niveles de litemia alcanzados estuvieron más bien en el rango terapéutico bajo. Para el presente análisis se descontaron los pacientes del grupo de Leyhe que en el original están incluidos y luego fueron publicados aparte.ⁱⁱⁱ

El estudio de Leyhe y cols fue realizado paralelamente al de Hampel, siguiendo el mismo protocolo, excepto que se agregó la medición de BDNF plasmático. El grupo litio mejoró 1,5 puntos del Adas-Cog en 10 semanas, mientras el grupo placebo empeoró 1,5 puntos, resultando estadísticamente significativo. Concomitantemente, a diferencia del placebo, el grupo tratado normalizó los bajos niveles plasmáticos de BDNF que se vieron en los pacientes con Alzheimer. Se encontró una relación directa entre los niveles plasmáticos de litio alcanzados y la mejoría en el Adas-Cog.^{iv}

El estudio de Forlenza y cols fue doble ciego. El grupo placebo empeoró 3,2 puntos del Adas-Cog en un año mientras que el de litio sólo 1,6 puntos, resultado estadísticamente significativo. En el grupo placebo, el 35% de los aDCL convirtió a demencia, mientras que para el litio la tasa fue de 19% (p=0,2). Por otra parte, los niveles de proteína tau en líquido céfalo-raquídeo descendieron significativamente en el grupo tratado. Dado que en los pacientes que se demenciaron, los niveles basales de proteína tau y A β 42 en líquido céfalo-raquídeo estaban más alterados, los autores especulan que la efectividad del litio podría ser mayor en etapas más iniciales de la enfermedad.^v

El estudio de Nunez y cols. fue doble ciego. Utilizando micro dosis de litio por 15 meses, se observó un deterioro de 3,4 puntos del MMSE en el grupo placebo y sólo de 0,8 en los tratados (diferencia estadísticamente significativa).^{vi}

SEGURIDAD

En todos los estudios el perfil de seguridad fue bastante aceptable, sin observarse diferencias significativas de reacciones adversas severas entre litio y placebo y escaso porcentaje de abandono en ambos grupos. El temblor y las molestias gastrointestinales fueron algo mas frecuentes con el litio.

DISCUSIÓN

Aunque estudios preclínicos y de laboratorio sugieren un posible rol del litio en el tratamiento del Alzheimer, a la fecha se cuenta con sólo cuatro estudios clínicos randomizados placebo controlados, que involucran un total de 232 pacientes. De estos, dos fueron simple ciego y dos dobles ciego.

La tendencia global favorece la utilidad del litio sobre el placebo en cuanto a medidas psicométricas, especialmente en los estudios de al menos un año de duración. Aunque la magnitud del efecto es discreta, también lo es el de las drogas actualmente aprobadas (inhibidores de la colinesterasa y memantina).

En sólo un estudio se avaluó la funcionalidad en la vida diaria y trastornos neuropsiquiátricos, sin encontrarse efectos relevantes.

El litio fue bien tolerado por los pacientes, observándose sólo efectos adversos menores como temblores y molestias gastrointestinales.

En dos estudios se pudo establecer que concomitantemente al efecto clínico positivo del litio, hay una mejoría de marcadores biológicos como reducción de la proteína tau en líquido céfalo-raquídeo o aumento de los niveles de BDNF plasmáticos.⁶⁻⁴

Las dosis fueron variables, desde micro dosis hasta dosis similares a las utilizadas en pacientes bipolares, no pudiendo determinarse cual sería la más apropiada.

En suma, la información disponible respecto a la utilidad de las sales de litio en el tratamiento del aDCL y demencia tipo Alzheimer puede considerarse de tipo preliminar. Se requiere estudios con mayor número de pacientes y duración de al menos un año, randomizados, doble ciego y placebo controlados, en que además de la respuesta psicométrica se evalúe la respuesta funcional en la vida diaria, neuropsiquiátrica y de calidad de vida de los pacientes, a diferentes dosis.

Por el momento, dada las reacciones adversas conocidas en pacientes psiquiátricos, en caso de decidirse algún ensayo en un paciente particular, parece razonable el uso de dosis más bien pequeñas y con seguimiento estricto de los potenciales beneficios y reacciones adversas.

BIBLIOGRAFÍA

ⁱ ¿Qué es la demencia? [Internet]. Alzheimer's Disease and Dementia. 2018 [cited 23 September 2018]. Available from: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/que-es-la-demencia?lang=es-MX>

ⁱⁱ López Locanto O. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Arch. Med Int [Internet]. 2015 Jul [citado 2018 Sep 23]; 37(2): 61-67. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200003&lng=es

ⁱⁱⁱ Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A et al. Lithium Trial in Alzheimer's Disease. The Journal of Clinical Psychiatry. 2009;70(6):922-931. DOI: 10.4088/jcp.08m04606

^{iv} Leyhe T, Eschweiler G, Stransky E, Gasser T, Annas P, Basun H et al. Increase of BDNF Serum Concentration in Lithium Treated Patients with Early Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2009;16(3):649-656. DOI: 10.3233/jad-2009-1004

^v Forlenza O, Diniz B, Radanovic M, Santos F, Talib L, Gattaz W. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. British Journal of Psychiatry. 2011;198(05):351-356. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.080044.

^{vi} Nunes M, Viel A, Buck H. Microdose Lithium Treatment Stabilized Cognitive Impairment in Patients with Alzheimer's Disease. Current Alzheimer Research. 2013;10(1):104-107. DOI: 10.2174/156720513804871354