

MECANISMOS DE ACCIÓN PROPUESTOS DEL LITIO

Dr. Pablo Beretta

Vicedirector de ipbi (instituto de psiquiatría biológica integral)

El Litio es un ión de efectividad indiscutida en el tratamiento de la enfermedad bipolar, si bien los mecanismos de acción propuestos inicialmente no encuadraron dentro de los mecanismos fisiopatológicos conocidos de esta enfermedad.

Al comienzo se postuló un mecanismo íntimo de acción basado en la interferencia del Ciclo del Inositol en la membrana neuronal, sin explicar del todo su acción terapéutica. Con el mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad bipolar, el mecanismo de acción del Litio comenzó a esclarecerse un poco más.

Con el auge de las teorías receptoriales, se le fueron adjudicando efectos sobre los sistemas serotoninérgico, catecolaminérgico y colinérgico. Por ejemplo, hoy sabemos que el Litio incrementa la síntesis y el *turnover* de la serotonina en neuronas presinápticas. Además, aumenta la liberación de serotonina sobre todo en el hipocampo y disminuye la capacidad de función de los receptores 5-HT₂, como lo hacen los antidepresivos clásicos. También el Litio incrementa la concentración cerebral de metabolitos de la serotonina, la captación de la serotonina por las plaquetas, y las respuestas neuroendócrinas de dicho neurotransmisor. Estos hallazgos sugieren que las acciones antidepresivas del Litio podrían ser mediadas por sus efectos sobre la serotonina.

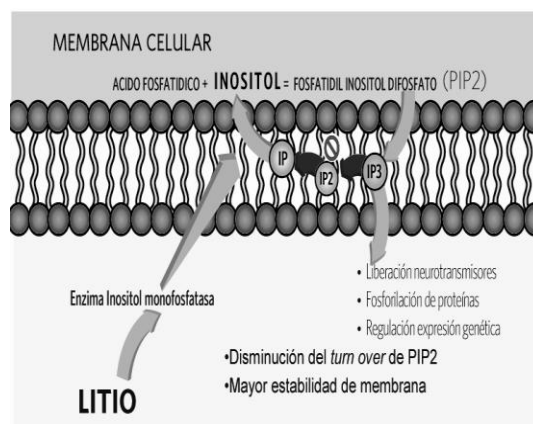
También sabemos que el Litio inhibe moderadamente la función de la dopamina cerebral e incrementa la neurotransmisión GABAérgica, lo que se relacionaría con sus efectos antimaníacos.

Además, el Litio disminuye la estimulación de la adenilciclase por activación de los receptores Beta adrenérgicos, y como los

antidepresivos, produce un *down regulation* de los receptores alfa 2.

Detengámonos ahora en el efecto sobre el Ciclo del Inositol de la membrana neuronal. El Litio *inhibe la enzima Inositol Monofosfatasa* impidiendo la regeneración de IP₃ (Inositol trifosfato) al no reponer el Inositol indispensable para su síntesis (ver gráfico).

Los componentes de la membrana celular, Acido Fosfatídico e Inositol, se juntan para formar Fosfatidil Inositol Difosfato (PIP₂). Este último va perdiendo Fosfatos (P) hasta volver a formar Inositol, cerrando el Ciclo del Inositol.

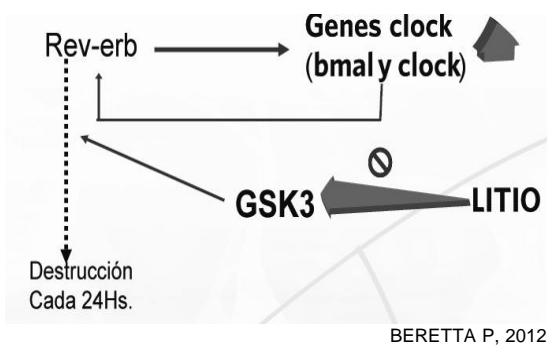


BERETTA P, 2012

El Litio, al inhibir la enzima Inositol Monofosfatasa, interrumpe el Ciclo del Inositol, acumulando un elemento intermedio, el Inositol Trifosfato (IP₃), *afectando la liberación de neurotransmisores, fosforilación de proteínas y la expresión genética.*

La interrupción del Ciclo del Inositol, lleva a la disminución del *turn over* del Fosfatidil Inositol Difosfato (PIP₂), lo que daría *mayor estabilidad a la membrana celular.*

Otro mecanismo de acción propuesto para el Litio, que también resulta interesante, es el que involucra a los ritmos circadianos. Sabemos que se encuentran alterados varios ritmos circadianos en los trastornos afectivos, y que diversos *zeitgebers* (o dadores de tiempo externos, que sincronizan nuestros ritmos biológicos internos, como el ciclo de luz y oscuridad) afectan significativamente la evolución de la enfermedad bipolar. El Litio *facilita la formación de genes clock* influyendo en los ritmos circadianos.



La enzima Glucógeno Sintetasa Kinasa 3 (GSK3) inhibe la destrucción circadiana de la proteína Rev-erb. Esta inhibe fisiológicamente la formación de genes *b mal* y *clock*, quienes regulan su expresión mediante inhibición de la Rev-erb (ver gráfico). El Litio inhibe la GSK3 que fisiológicamente inhibe la destrucción circadiana de la proteína Rev-erb. La mayor destrucción de Rev-erb lleva a la activación de genes *clock*.

BIBLIOGRAFÍA:

- Beretta P: Modelo de dinámica receptoral. Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, vol 16, Nº 1, págs 89 a 95; 2009.
- Cade, JFJ: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Aust.36 (II) ; 349; 1949.
- Calé J, Lutfi RJ: El litio y su influencia en la función tiroidea. Rev Argentina de Endocrinología y Metab, vol 46, Nº 3. Jul./Sep. 2009.
- Chuang DM, Wang Z, Chiu CT: GSK-3 as a Target for Lithium-Induced Neuroprotection Against Excitotoxicity in Neuronal Cultures and Animal Models of Ischemic Stroke. Front Mol Neurosci.;4:15. Epub 2011 Aug 9.
- Lopez Mato, A y col: Psiconeuroinmunoendocrinología 3. ScienS, 2008.
- Malgor, Valsecia: Farmacología de las sales de litio. Usos terapéuticos en trastornos bipolares y en la depresión mayor recurrente. En Temas de Farmacología, vol 5; cap 15; 153 a 161.
- Odagaki Y, Koyama Y, Yamashita I: Lithium and serotonergic neural transmission: a review of pharmacological and biochemical aspects in animal studies. Lithium 1992. 3: 95 -107. 1992.
- Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA.: Nuclear Receptor Rev-erb α Is a Critical Lithium-Sensitive Component of the Circadian Clock. Science.;311(5763):1002-5. 2006 Feb 17.

Paralelamente, la misma inhibición de la GSK3 *favorece la neuroprotección* al incrementar las concentraciones del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), producir *up regulation* de la proteína Bcl-2 (anti-apoptótica), suprimir la proteína Bax (pro-apoptótica) e incrementar factores angiogénicos.

La neuroprotección también es favorecida porque el Litio inhibe al receptor NMDA, evitando la excitotoxicidad por el Glutamato.

No se puede dejar de mencionar que el Litio, por su similitud con otros cationes alcalinos, como el Na, K, Ca, y Mg, podría alterar las funciones neuronales por sus efectos sobre la distribución y cinética de los iones mencionados.

Luego de describir brevemente algunos de los diversos mecanismos de acción propuestos para el Litio, es fácil suponer que este simple ión todavía nos vaya a seguir sorprendiendo en el futuro mientras se continuen estudiando sus mecanismos de acción. Es más, no es aventurado decir que los estudios futuros sobre el Litio nos permitirán comprender aún más la verdadera fisiopatología de la enfermedad bipolar.

