

Una segunda oportunidad para el litio en la EH



Una segunda oportunidad para el litio en la EH - con un nuevo método de administración, se ha probado en ratones con

Por Carly Desmond el 21 de mayo de 2013

Editado por Dr Ed Wild; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 02 de septiembre de 2012

El tratamiento con litio tiene una segunda oportunidad en la enfermedad de Huntington, utilizando un nuevo método de administración más seguro. ¿Será capaz el tratamiento con este viejo fármaco, a largo plazo, de prevenir o enlentecer la neurodegeneración en los pacientes con Huntington?

Una breve historia sobre el litio

El litio es un metal blando y de color plateado. Al ser uno de los elementos naturales de la tierra, pertenece a un grupo compuesto por unos 100 compuestos químicos básicos que componen todo lo que nos rodea.

La primera utilización médica documentada del litio se remonta a la última década de 1800, aunque su aplicación terapéutica más frecuente fue descubierta hace unos 50 años. La administración de pequeñas dosis del metal resultó útil para suavizar los alti-bajos que sufrían las personas con trastorno bipolar - haciéndose eco de la antigua tradición griega de sumergirse en baños de aguas minerales ricas en litio para calmar la manía. En la actualidad el litio sigue siendo uno de los tratamientos disponibles más eficaces para las alteraciones graves del estado de ánimo.

Aunque el litio fue aprobado para su uso clínico en la mayoría de los países desde principios de la década de los 60, sigue siendo un misterio cómo actúa. Los científicos empiezan a comprender ahora cómo actúa el litio en el cerebro a nivel molecular. Por lo tanto, algunos de los procesos químicos y biológicos que están alterados en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington también pueden ser alterados por el litio.



El litio es un componente imprescindible de las baterías recargables. Pero, ¿puede prevenir el que las células se 'sobrecarguen' en la EH?

¿Por qué puede que el litio sea útil?

Según va progresando la EH, se observa degeneración principalmente en dos partes del cerebro llamadas el cuerpo estriado y la corteza cerebral. El estriado se encuentra en una zona profunda del cerebro, mientras que la corteza es la superficie arrugada. El cuerpo estriado y la

corteza trabajan en estrecha colaboración para controlar el estado de ánimo y el movimiento, entre otras cosas.

En el estriado, hay un tipo muy específico de células llamadas **neuronas espinosas medias** que son especialmente susceptibles a la enfermedad. Las neuronas espinosas medias se activan cuando un transmisor químico llamado **glutamato** llega a las moléculas receptoras en la superficie de la célula. En la EH, estos receptores desarrollan mayor sensibilidad al glutamato, por lo que las neuronas espinosas medias están sobre-estimuladas.

Esta excesiva estimulación puede desencadenar un proceso llamado **excitotoxicidad**, en el que los productos químicos dentro de la neurona son liberados inapropiadamente, causando una avalancha de efectos perjudiciales. Si el daño acumulado es demasiado grave, la neurona va a morir. Excitotoxicidad es una de las teorías más extendidas de la neurodegeneración para la EH.

¿Qué tiene que ver el litio en todo esto? Se ha visto que el tratamiento con litio bloquea la excitotoxicidad en modelos animales. Aún mejor, múltiples estudios han demostrado que el litio es capaz de proteger las neuronas de la muerte celular y, posiblemente, incluso de estimular su regeneración.

Esta no es la primera vez que los investigadores han considerado el tratar con litio a los pacientes con la enfermedad de Huntington. Los estudios clínicos se llevaron a cabo ya en la década de 1970, con resultados negativos - el litio no ayuda. Sin embargo, mirándolo en retrospectiva, los ensayos tenían un importante problema: todos los pacientes estaban en una etapa muy avanzada en la progresión de la enfermedad antes de recibir el tratamiento por primera vez.

¿Es mejor prevenir?

Hoy en día, nuestra comprensión de los efectos biológicos del litio ha cambiado. Estamos más interesados en su valor potencial como fármaco preventivo, en lugar de tratar los síntomas existentes.

En los últimos años, varios estudios realizados en modelos de ratones de la EH han investigado los beneficios a largo plazo del tratamiento con litio. En lugar de esperar hasta que los ratones ya estuvieran enfermos, se les administró el fármaco a una edad temprana. Los resultados fueron alentadores. Estos estudios sugieren que el litio tiene la capacidad de ralentizar la neurodegeneración y los síntomas asociados en modelos animales.

Problemas del litio

Sin embargo, hay un gran obstáculo que se interpone para poner a prueba el tratamiento con litio a largo plazo en el ser humano - es decir, la posibilidad de graves efectos secundarios.

Los expertos farmacéuticos dicen que el litio tiene una “ventana terapéutica” muy estrecha. Esto significa que los pacientes requieren análisis de sangre constantes para asegurarse de que están recibiendo la dosis adecuada. Es difícil mantener el nivel adecuado de litio en la sangre, y el litio en exceso puede causar complicaciones graves. Los efectos secundarios pueden ser leves, como temblor, confusión y náuseas, o graves déficits neurológicos.

Otro gran problema potencial es que el tratamiento a largo plazo con litio, incluso a un nivel terapéutico, puede conducir a problemas graves de salud, como disminución de la función renal lo que obliga a suspender el tratamiento. Esto sería un gran problema para los pacientes con EH, que tendrían que tomar litio durante décadas enteras.

Un nuevo giro en un viejo fármaco

Para superar los obstáculos actuales, Medesis Pharma ha desarrollado un nuevo fármaco a base de litio (NP03) con un nuevo sistema de administración. El NP03 es una combinación de citrato de litio (un compuesto de litio tradicional) y un nuevo sistema de administración llamado Aonys®.

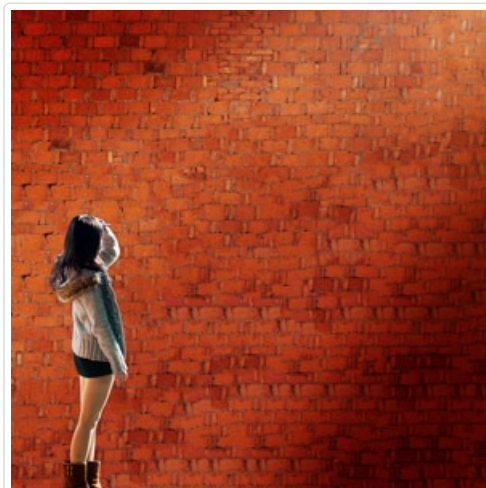
¿En qué se diferencia el NP03 del litio “normal”? Bueno, todas las células del cuerpo humano se mantienen unidas por moléculas grasas llamadas lípidos. Si las células fueran casas, los lípidos serían los ladrillos de las paredes. En química, algunas moléculas se llaman “hidrófilas” (es decir, amantes del agua) o “hidrofóbicas” (repelen el agua). Los lípidos son unas largas moléculas que son amantes del agua en un extremo, y que repelen el agua en el otro. Así que cualquier fármaco que quiere entrar en una célula necesita cruzar una barrera hidrofóbica y otra hidrofílica.

El NP03 facilita la entrada del litio porque el litio va unido a los lípidos que se pueden mezclar con el “muro” de lípidos de las células. Esto significa que las células absorben más litio y es necesaria menos cantidad de fármaco para lograr el mismo efecto. El NP03 puede ofrecer un mejor control a largo plazo del tratamiento con dosis bajas de litio, lo que reduce los potenciales efectos secundarios.

Se ha probado el NP03 en ratones con la EH

En un reciente artículo del laboratorio del Dr. Michael Hayden del Centro de Medicina Molecular y Terapéutica de British Columbia, Canadá, se han publicado los resultados de la administración de NPO3 a largo plazo en un modelo de ratón con la enfermedad de Huntington.

Los ratones usados en el estudio, llamado YAC128, producen una versión humana del gen mutado de la EH, además de las dos copias normales del ratón. Alrededor de los 3 meses de edad, los ratones desarrollan los síntomas motores similares a los observados en pacientes con EH y a los 9 meses se puede observar una visible neurodegeneración.



NP03 es una nueva presentación química del litio que le permite atravesar las ‘paredes’ que protegen nuestras células

Para probar si el NP03 tenía las mismas propiedades neuroprotectoras como el litio tradicional, los ratones fueron tratados con el fármaco a partir de los 2 meses de edad - antes de que aparecieran los primeros síntomas.

Los resultados fueron muy alentadores. Los ratones que recibieron NP03 tenían mejor control motor en comparación con los ratones EH no tratados. El cuerpo estriado y las neuronas espinosas medias se salvaron de la degeneración. Incluso más interesante fue que, a pesar de un largo período de tratamiento, no se observaron efectos secundarios adversos de la NP03.

Uno de los aspectos más devastadores de la EH es que se trata de una enfermedad genética, que afecta generación tras generación de una misma familia. Pero esto puede ser una gran ventaja cuando queremos desarrollar medicamentos preventivos. Tenemos una oportunidad única para identificar a las personas que desarrollarán la EH con años de antelación, y para detener la enfermedad antes de la aparición de los síntomas.

¿Un nuevo comienzo para el litio?

Para terminar, hay que tener cuidado en cómo interpretamos los resultados de los estudios realizados en modelos de ratón. No hay garantía de que el beneficio terapéutico observado en ratones tratados con NP03 tenga lugar en los pacientes con enfermedad de Huntington, o de que tenga efectos secundarios inesperados.

El objetivo de cualquier tratamiento es que los beneficios superen a los riesgos. NP03 toma un medicamento antiguo, ya aprobado para su uso en seres humanos, y sólo tiene por objetivo hacerlo más seguro. Si todo va bien, no debería pasar mucho tiempo antes de empezar a administrar bajas dosis de litio durante un tiempo prolongado de tiempo en personas con la mutación de la EH.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

Glosario

neurona Células cerebrales que almacenan y transmiten información

© HDBuzz 2011-2017. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 21 de julio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/092>