

Notas para advertir, entretener y relacionar lo nuevo con lo viejo. Son bienvenidos los comentarios a [revmedbuenosaires@gmail.com](mailto:revmedbuenosaires@gmail.com), o a Basilio A. Kotsias, [kotsias@retina.ar](mailto:kotsias@retina.ar)

## LA LUPA EN EL LITIO

Cuando en 1949 John Cade<sup>1</sup> publicó su artículo acerca del litio en el trastorno bipolar o maniaco depresivo, la comunidad científica se asombró con el hallazgo de que un elemento tan simple como el litio fuese un psicofármaco eficaz, que con el tiempo revolucionaría la psiquiatría del siglo XX junto a la clorpromazina. Hasta entonces el litio era conocido por ser el único catión capaz de reemplazar al sodio extracelular y mantener la excitabilidad muscular, de acuerdo a experimentos de Overton que iniciaron la fisiología muscular moderna a comienzos del siglo XX<sup>2</sup>. La consulta de “litio” en MEDLINE lista 3400 publicaciones en 2018 y de ahí el interés por el mismo. Aquí veremos con más detalle— de allí el título de la nota— los efectos del litio, tan simple y complejo a la vez y que nos muestra que la clásica afirmación de ser tan parecido al sodio y tan distinto en sus efectos, tiene una base que en principio se nos escapa por nuestra acotada manera de ver las cosas.

El litio es un metal alcalino similar al sodio y lindante en el grupo 1 de la tabla periódica (este año es el sesquicentenario de su genial creación por Dmitri Mendeléyev, Figura), con un solo electrón en su nivel energético más externo y que responde en forma muy fuerte con el agua formando hidróxido. El litio—mucho menos abundante en la corteza terrestre que el sodio, 0.007% vs. 2.6%— es poco conocido para el público, pero su empleo en las baterías lo ha incorporado al lenguaje corriente<sup>3</sup>. A pesar de su escasez, lo llevamos en la sangre, unos pocos  $\mu\text{M/l}$  que provienen de los lácteos, huevos, azúcar, papas, limones y agua mineral.

En solución el litio es muy simple, como todos los cationes en una configuración estable está rodeado por moléculas de agua (corona de agua) atraídas por su carga; su radio es más pequeño que el sodio, 60 pm contra 95 pm y su densidad de carga más considerable y atrae más moléculas de agua que el sodio, que enlentecen su velocidad de difusión. Atraviesa la membrana celular con intercambiadores Na/Li o Li/Ca y canales iónicos de sodio, aunque tiene poca afinidad para la NaK-ATPasa. Para acomodarse en el filtro de selectividad de los canales de sodio el litio debe desprenderse, al menos en forma parcial, de la corona de agua y esto es posible porque su unión muy fuerte con las moléculas de agua es contrarrestada por los sitios aniónicos del canal que lo atraen con más fuerza que al sodio; como resultado de estas dos fuerzas opuestas, su permeabilidad es similar a la del sodio<sup>4</sup>. Veremos que una vez dentro de las células es donde aparece la otra faz del litio.

¿Cómo actúa el litio? Con la utilización de un isótopo estable del litio se comprobó mediante la resonancia magnética funcional una distribución heterogénea en el encéfalo<sup>5</sup>. Veremos que sus efectos son pleiotrópicos y a menudo de acción indirecta. Recordamos que la información obtenida *in vivo* e *in vitro* incluyendo cultivos celulares o en modelos de animales que remedan un trastorno nervioso, deben extrapolarse al ser humano con cautela y sobrevivir a la confirmación. Aclarados estos puntos, se puede descartar que su efecto terapéutico se deba a su transporte de corriente iónica debido a la concentración terapéutica de 1 mM, escasa para afectar el potencial de la membrana o interferir con otras corrientes.

Resumimos cuatro grandes grupos de información sobre los efectos del litio, conectados solo en forma parcial entre ellos, y una nueva pausa: no se nos escapa el aspecto cíclico más o menos marcado de la enfermedad con extremos de manía y depresión ¿A qué faz de este cuadro se aplican estos datos y cuál es la actividad nerviosa responsable del desorden? Son preguntas que requerirán de tiempo y experimentación para ser aclaradas.

Comenzamos con datos que sugieren un fenotipo celular en el síndrome<sup>6</sup> con la demostración de una hiperexcitabilidad neuronal con aumento en las corrientes de sodio en células del hipocampo derivadas

3 <b>Li</b> Lithium 6.941	4 <b>Be</b> Beryllium 9.012			
11 <b>Na</b> Sodium 22.990	12 <b>Mg</b> Magnesium 24.305	3 IIIB 3B	4 IVB 4B	5 VB 5B
19 <b>K</b> Potassium 39.098	20 <b>Ca</b> Calcium 40.078	21 <b>Sc</b> Scandium 44.956	22 <b>Ti</b> Titanium 47.88	23 <b>V</b> Vanadium 50.94
37 <b>Rb</b> Rubidium 84.468	38 <b>Sr</b> Strontium 87.62	39 <b>Y</b> Yttrium 88.906	40 <b>Zr</b> Zirconium 91.224	41 <b>Nb</b> Niobium 92.906
55 <b>Cs</b> Cesium 132.905	56 <b>Ba</b> Barium 137.327	57-71	72 <b>Hf</b> Hafnium 178.49	73 <b>Ta</b> Tantalum 180.948
87 <b>Fr</b> Francium 223.020	88 <b>Ra</b> Radium 226.025	89-103	104 <b>Rf</b> Rutherfordium [261]	105 <b>Du</b> Dubnium [262]

de células madre pluripotentes inducidas (fibroblastos de enfermos con un cuadro de tipo I) en comparación con los controles. La aplicación semanal de litio disminuye las corrientes de Na/K y reduce la hiperexcitabilidad en las células de enfermos que responden al tratamiento, pero sin efecto en las de los enfermos refractarios al mismo; en concordancia, Kim y col.<sup>7</sup> comprobaron que el litio activa canales de K tipo TREK-1 que mantienen el potencial de membrana alejado del umbral de activación.

En segundo lugar se halló una disminución en la expresión de numerosos genes relacionados a vías de activación neuronal mediadas por PKA/PKC que fosforilan receptores activados por ligandos y normaliza cambios en las mitocondrias de estas neuronas<sup>6</sup>. Además, en los núcleos del rafe –asociados a desórdenes del estado de ánimo– el litio aumenta la expresión de dos genes cuyos productos utilizan ATP para el transporte intracelular mediante la red de microtúbulos<sup>8</sup>.

El tercer grupo de trabajos identificó dos blancos del litio, las enzimas glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK 3beta) e inositol-fosfato fosfatasa (IMPA) que regulan la actividad eléctrica celular por varios mecanismos y mantienen los niveles de mio-inositol, que es parte estructural de segundos mensajeros que intervienen en la actividad neuronal y serían las bases para la estabilización de la actividad eléctrica neuronal y protección de la injuria neuronal<sup>9</sup>. El efecto adverso: las células principales renales son blanco del litio y la desregulación de la acuaporina-2 es un efecto demostrable clave para el desarrollo de la enfermedad renal que surge en una fracción de los enfermos tratados en forma crónica. Así vemos dos facetas del litio, su simpleza en solución y la complejidad de sus funciones, semejando el papel de iones como el hierro y el magnesio que actúan como cofactores en procesos enzimáticos fundamentales para la célula.

Una nota de color con datos que pueden tener importancia futura: se estudió la relación entre la concentración del litio en el agua corriente con la tasa de suicidios y, aunque hay evidencias parciales de una relación inversa entre ellos, esto no ocurre en otros casos debido en parte a la variabilidad en el agua de consumo en el mundo, de algunos ng/l a µg/l, relacionados a las presencia de fuentes naturales. No está de más mencionar que se ha propuesto la idea de agregar litio al agua corriente si se demostrara un efecto protector, así como se hace con el yodo en la sal de mesa o el cloro en el agua de consumo<sup>10</sup>. No hay datos del agua corriente de Buenos Aires (consulta realizada en AYSA).

Iniciamos la nota señalando los parecidos entre el sodio y el litio, vecinos próximos en la primera columna sobre la izquierda de la tabla periódica, y las diferencias entre ellos. El punto de vista podría ser invertido: cuántas similitudes entre ellos desde la demostración de Overton hasta la utilización de los mismos transportadores siendo tan diferentes uno del otro, desde su estructura atómica hasta su origen, ya que las trazas del litio junto a las del berilio, hidrógeno y helio son los únicos remanentes de la nucleosíntesis que ocurrió minutos después del inicio del Big Bang, mientras que todos los demás elementos más pesados que el litio fueron sintetizados en fusiones estelares<sup>3</sup>. Nuestra idea del mundo está segmentada en grandes trozos, en hechos significativos para nosotros que emergen a una determinada escala, pero que no es más que una imagen desenfocada de la misma. Tres neutrones separan al plomo del oro en el período 6 de la tabla periódica, una diferencia mínima o máxima de acuerdo a lo que interpretamos, y por eso los alquimistas medievales se obsesionaban para sintetizar oro a partir del plomo por su similitud en la densidad. Con sus pequeñas llamas intentaban lo imposible, modificar el minúsculo núcleo que se refugia en el centro de la nube de electrones, un proceso permitido solo al cosmos y a los humanos del siglo XX.

1. Cade JFK. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Austral* 1949; 2: 349-51. 2. Keynes RD, Swan RC. The permeability of frog muscle fibres to lithium ions. *J Physiol* 1959; 147: 626-38. 3. <https://www.britannica.com>. 4. Galizia L, Marino GI, Kotsias BA. El litio y su relación con el canal epitelial de sodio y la acuaporina-2. *Medicina (B Aires)* 2012; 72:171-5. 5. Smith FE, Thelwall PE, Necus J, Flowers CJ, Blamire AM, Cousins DA. 3D <sup>7</sup>Li magnetic resonance imaging of brain lithium distribution in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 2184-91. 6. Mertens J, Wang QW, Kim Y, et al. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature* 2015; 527: 95-9. 7. Kim EJ, Lee DK, Hong SG, Hang J, Kang D. Activation of TREK-1, but not TREK-2, channel by mood stabilizers. *Int J Mol Sci* 2017; 18. pii: E2460. doi: 10.3390/ijms18112460. 8. Balasubramanian D, Pearson JF, Kennedy MA. Gene expression effects of lithium and valproic acid in a serotonergic cell line. *Physiol Genomics* 2018. doi: 10.1152/physiolgenomics.00069.2018. [Epub ahead of print]. 9. Kerr F, Bjedov I, Sofola-Adesakin O. Molecular mechanisms of lithium action: switching the light on multiple targets for dementia using animal models. *Front Mol Neurosci* 2018; 11:297. 10. Grof P. Old treatment and new curiosity: Lithium in drinking water. *Bipolar Disord* 2017; 19:597-8.