



## REVISIÓN

# Litio para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: mucho ruido para nada

J. Gamez\*, M. Salvado, A. Martínez de la Ossa y M. Badia

Unidad de ELA, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 22 de agosto de 2012 ; received in revised form 30 de enero de 2013; aceptado el 2 de febrero de 2013  
Accesible en línea el 10 de abril de 2013

### PALABRAS CLAVE

Litio;  
Esclerosis lateral  
amiotrófica;  
Ensayo clínico;  
Cochrane;  
Uso compasivo

### Resumen

**Introducción:** El litio fue propuesto en 2008 como un candidato eficaz en el tratamiento de ELA tras reportarse que era capaz de retrasar el deterioro funcional en un 40% y que ninguno de los 16 pacientes tratados con una combinación de litio más riluzole falleció durante un periodo de seguimiento de 15 meses. Los excelentes resultados de este estudio piloto despertaron una gran expectativa en pacientes, familiares, asociaciones de enfermos y comunidad científica. Consecuencia directa de esta noticia fue la puesta en marcha de numerosos ensayos clínicos en fase II. Muchos de los pacientes, que no pudieron ser incluidos en estos estudios, utilizaron todos sus recursos para acceder a este fármaco mediante uso compasivo.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia del litio en ELA mediante un metaanálisis de la información reportada en 12 de estos estudios. Se analiza su calidad metodológica.

**Material y métodos:** Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y Registros Cochrane del Grupo de Enfermedades Neuromusculares, ClinicalTrials.gov y EudraCT (enero de 1996-agosto de 2012).

**Resultados:** Hasta la fecha disponemos de información de más de 1.100 pacientes tratados con litio. Lamentablemente los resultados obtenidos no confirman el efecto positivo descrito en el estudio piloto y sugieren que este fármaco es ineficaz para detener la progresión de la enfermedad. Dos ensayos tuvieron que ser suspendidos antes del plazo previsto por ineficacia del fármaco y por numerosos efectos adversos. En un estudio publicado recientemente se descarta también cualquier posibilidad de un mínimo efecto.

**Conclusiones:** Hay evidencia de que el litio no ofrece beneficios a corto plazo en ELA. Al comparar el grupo de pacientes tratados con litio + riluzole con el grupo control tratado con riluzole no se observan diferencias estadísticamente significativas en las tasas de deterioro funcional o de deterioro de la función respiratoria ni tampoco en la supervivencia. No hay tampoco evidencia de que sea superior al placebo.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josepgamez.bcn@gmail.com](mailto:josepgamez.bcn@gmail.com) (J. Gamez).

**KEYWORDS**

Lithium;  
Amyotrophic lateral  
sclerosis;  
Clinical trial;  
Cochrane;  
Compassionate use

**Lithium for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: much ado about nothing****Abstract**

**Introduction:** Lithium was proposed in 2008 as an effective candidate in the treatment of ALS after a report claimed that it was able to delay functional deterioration by 40% and that none of the 16 patients treated with a combination of lithium plus riluzole had died during a 15-month follow-up period. The excellent results of this pilot study engendered considerable optimism among patients, their families, patients' associations, and the scientific community. This report sparked numerous phase II clinical trials. Many patients who were not included in these studies used all resources at their disposal to access the drug as treatment under a compassionate use programme.

**Objectives:** To evaluate the effectiveness of lithium in ALS using a meta-analysis of the information reported in 12 studies which were examined for methodological quality.

**Material and methods:** Searches were performed using MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register, ClinicalTrials.gov, and EudraCT (January 1996–August 2012).

**Results:** To date, we have information on more 1100 patients treated with lithium. Unfortunately, the results do not confirm the positive effect described in the pilot study, which suggests that this drug is not effective at slowing disease progression. Two trials had to be suspended before the scheduled completion date due to the ineffectiveness of the drug as well as numerous adverse effects. A recently published study also ruled out any possible modest effect.

**Conclusions:** There is evidence to suggest that lithium has no short-term benefits in ALS. A comparison of the group of patients treated with lithium + riluzole and the control group treated with riluzole alone showed no statistically significant differences in rates of functional decline, deterioration of respiratory function, or survival time. Furthermore, there was no evidence that it was more effective than the placebo.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neurodegenerativo paralizante de rápida progresión, con una supervivencia corta (mediana de 3 años) y un impacto socioeconómico muy importante<sup>1,2</sup>. No disponemos de un tratamiento que detenga la progresión de la enfermedad y existen dudas sobre la eficacia de riluzole, el único fármaco aprobado para su tratamiento, ya que solo parece prolongar la esperanza de vida un promedio de 2 a 4 meses. Estas observaciones y el elevado coste del fármaco exigen la búsqueda de un tratamiento farmacológico más satisfactorio.

La observación en 2008 de que el litio, un fármaco con acción terapéutica en trastornos bipolares, administrado presintómicamente a ratones transgénicos SOD1<sup>G93A</sup> aumentaba su esperanza de vida de manera significativa (35%), generó una gran esperanza en la comunidad ELA<sup>3</sup>. Tal efecto terapéutico era asociado a la capacidad del litio de promover la autofagia, aumentar el número de mitocondrias sanas dentro de las motoneuronas, disminuir el nivel de SOD1 mutada, inducir neurogénesis de las neuronas de lámina VII Renshaw-like y suprimir la astrogliosis reactiva<sup>3–16</sup>. Los autores reportaron simultáneamente los resultados de un estudio piloto en 44 pacientes con ELA. Los pacientes tratados con litio a dosis suficientes para alcanzar niveles plasmáticos de 0,4–0,8 mEq/l presentaban un retraso del 43% en la progresión de los síntomas respecto al grupo control<sup>3,17</sup>. La publicación de estos resultados despertó una expectativa inusitada en la comunidad ELA y se pusieron en marcha numerosos ensayos clínicos con el objetivo de corroborar estos hallazgos. Muchos de los pacientes

con ELA, ansiosos de un tratamiento eficaz, solicitaron la utilización de este fármaco a su médico mediante uso pasivo. Otros, debido a la fácil disponibilidad del litio en las farmacias, prefirieron automedicarse, algunos de ellos sin la adecuada monitorización médica y analítica.

En 2009, dos estudios tuvieron que ser interrumpidos por ineficacia al no detectarse ninguna evidencia de que el litio fuera capaz de retrasar el 40% previsto en la progresión de la enfermedad<sup>18–21</sup>. Un tercer estudio, el primero en completarse, tampoco pudo observar diferencias en los 107 pacientes tratados con litio al compararlos con 249 pacientes controles históricos<sup>22,23</sup>. Conclusiones similares han expresado los propios pacientes en foros de internet<sup>24</sup>. Recientemente, un grupo holandés ha descartado también la posibilidad de un efecto mucho más modesto del litio después de un tratamiento prolongado<sup>25</sup>.

Los objetivos del presente estudio fueron: a) evaluar la eficacia del litio en el tratamiento de ELA mediante un metaanálisis de la información obtenida en los diferentes ensayos clínicos publicados hasta agosto del 2012, b) investigar la calidad metodológica de cada uno de los ensayos y c) analizar las razones de este nuevo fracaso de la Medicina Traslacional.

**Material y métodos**

Se realizó una búsqueda electrónica de todos los ensayos que incluyeran litio en el tratamiento de pacientes con un diagnóstico clínico de ELA en las siguientes bases de datos: 1) Registro Cochrane de Ensayos del Grupo de Enfermedades

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5631731>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5631731>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)