



Asociación entre el litio en el agua potable y la incidencia de demencia

► Introducción

La demencia es la principal causa de dependencia y discapacidad en la población de ancianos de todo el mundo. A medida que aumenta la expectativa de vida media se espera que la prevalencia de la demencia y los costos monetarios asociados aumenten exponencialmente. La patogénesis de la enfermedad de Alzheimer es muy compleja y probablemente sea multifactorial, incluyendo disregulación de la proteína β -amiloide, fosforilación de la proteína tau, la disregulación de la glucógeno sintasa quinasa así como la inflamación, la disfunción mitocondrial y la dishomeostasis cálcica, lo que sugiere que la terapia de combinación o aquellos medicamentos que actúan en múltiples receptores podrían ser efectivos. El litio es un fármaco que parece poseer capacidades neuroprotectoras al modular una gran variedad de cascadas y vías intracelulares implicadas en el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción mitocondrial, la homeostasis de la membrana y con efectos inhibitorios sobre la glucógeno sintasa quinasa. Estudios en animales han encontrado que el tratamiento a largo plazo con litio mejora el aprendizaje y la memoria, y los estudios observacionales en humanos sugieren que el tratamiento continuo con litio puede reducir el riesgo de demencia entre los pacientes con trastorno bipolar.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en una cohorte anidada en población danesa se examinaron datos geográficos e individuales longitudinalmente en el municipio de residencia y datos de mediciones del agua potable en todos los pacientes de 50 a 90 años con diagnóstico de demencia desde el 1 de enero de 1970 hasta el 31 de diciembre de 2013 y 10 controles por paciente ajustados por edad y sexo. Asimismo se evaluó la exposición promedio al litio en el agua potable desde 1986 para todos los individuos

del estudio. Se utilizaron muestras de agua potable de 151 obras hidráulicas tomadas del 2009 a 2010 y 2013, las cuales suministran agua potable a aproximadamente al 42% de la población danesa, para estimar el consumo de litio en el nivel de agua para todo el país según el método de interpolación Kriging. Esta información se usó para calcular el nivel medio de litio en el agua potable según las direcciones de todas las personas en el período de estudio. El análisis de datos se realizó a partir del 1 de enero de 1995 y hasta el 31 de diciembre de 2013. La asociación entre la exposición al litio en el consumo de alcohol, el agua y la tasa de incidencia de demencia se estimó utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustado a la muestra anidada de casos y controles, que proporciona índices de tasas de incidencia (IRR) de demencia con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En este análisis, la exposición promedio al litio en el agua potable se clasificó en cuatro grupos (2.0-5.0, 5.1-10.0, 10.1-15.0 y 15.1-27.0 $\mu\text{g/L}$). El grupo más bajo (2.0-5.0 $\mu\text{g/L}$) se utilizó como referencia para los cálculos de IRR. En análisis primarios, se comparó la distribución de la exposición al litio entre los pacientes con demencia y los controles. Los diagnósticos de enfermedad de Alzheimer y de demencia vascular fueron resultados secundarios.

Resultados

Un total de 73 731 pacientes con demencia y 733 653 controles (mediana de edad 80.3 años; rango intercuartílico, 74.9-84.6 años; 44 760 mujeres [60.7%] y 28 971 hombres [39.3%]) fueron incluidos en el estudio. La exposición al litio fue estadísticamente significativamente diferente entre pacientes con un diagnóstico de demencia (mediana, 11.5 $\mu\text{g/L}$, rango intercuartílico, 6.5-14.9 $\mu\text{g/L}$) y controles (mediana, 12.2 $\mu\text{g/L}$; rango intercuartílico, 7.3-16.0 $\mu\text{g/L}$; $p < .001$), observándose una asociación no lineal. Comparado con individuos expuestos a 2.0 a 5.0 $\mu\text{g/L}$, la tasa de incidencia (IRR) de demencia disminuyó en aquellos expuestos a más de 15.0 $\mu\text{g/L}$ (IRR, 0,83; IC del 95%, 0,81-0,85; $p < 0,001$) y 10,1 a 15,0 $\mu\text{g/L}$ (IRR, 0,98; IC del 95%, 0,96-1,01; $p = 0,17$) y aumentó con 5.1 a 10.0 $\mu\text{g/L}$ (IRR, 1,22, IC 95%, 1,19-1,25; $p < .001$) (Figura 1).

Conclusiones

Los estudios sobre los efectos de las microdosis de litio son controversiales. Las observaciones sugieren

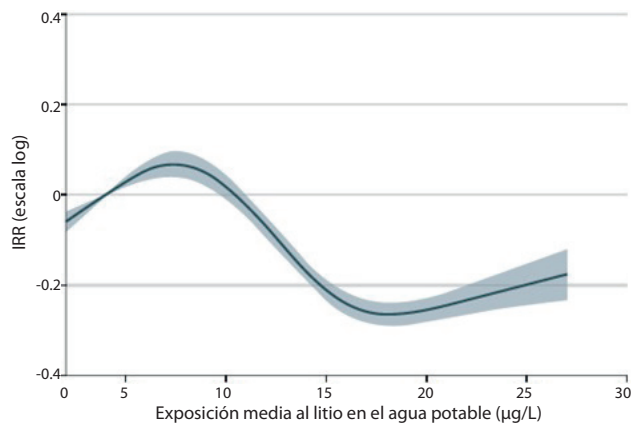


Figura 1. Asociación entre la exposición promedio de litio en el agua potable en una escala continua y la tasa general de demencia.

que los efectos biológicos de las microdosis de litio a largo plazo son relevantes en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, el tratamiento a largo plazo con litio a dosis subterapéuticas puede

modificar la secreción de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias en cultivos de neuronas corticales e hipocámpales con células gliales. Sin embargo no se han publicado estudios de imágenes cerebrales sobre los efectos de microniveles de litio en el funcionamiento del cerebro, aunque hay evidencia de una posible asociación positiva entre el tratamiento con litio en dosis terapéuticas y el volumen de la sustancia gris del cerebro en múltiples regiones cerebrales de relevancia para la enfermedad de Alzheimer, incluyendo al hipocampo, la amígdala, el cíngulo anterior, el cíngulo subgenual, la circunvolución frontal inferior, el giro postcentral y la habenua.

Alfonso Cabrera Lagunes

Bibliografía

Kessing, L. V., Gerds, T. A., Knudsen, N. N., Jorgensen, L., Kristiansen, S., Voutchkova, D., ... Ersboll, A. (2017). Association of Lithium in Drinking Water With the Incidence of Dementia. *JAMA Psychiatry*, 74(10), 1005-1010.