



## 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

**Tabla 1** Palabras clave utilizadas en la búsqueda electrónica de información

Amyotrophic Lateral Sclerosis	Neurodegenerative diseases
ALS	Neuroprotection
Lou Gehrig's disease	Autophagy
Motor Neuron Disease	Apoptosis
MND	Oxidative stress
Lithium	Mitochondria
Riluzole	Calcium homeostasis
Placebo	Cytoskeleton
Clinical trial	Kinases
Randomized controlled trial	DNA damage
Comparative study	Calpain
Prospective studies	Signal transduction
Multicenter study	Tau kinases
Unicenter study	Cell cycle control
Follow up studies	GSK-3 $\beta$
Results	Neuronal aggregates
Adverse event	Spinal cord neurogenesis
Human	Inositol monophosphatase
No human	Inhibition
Double blind procedure	Neuronal death
Single blind procedure	Endoplasmic reticulum stress
Crossover procedure	Caspases
Historical controls	
Compassionate use	
Unapproved drug use	
Neurodegeneration	

Neuromusculares, 2) Registro Internacional de Ensayos clínicos gubernamentales y privados (ClinicalTrials.gov), 3) Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EudraCT), 4) MEDLINE y 5) EMBASE (de 1 de enero de 1996 hasta 1 de agosto de 2012)<sup>26-30</sup>. Los mismos criterios de búsqueda se utilizaron en los resúmenes presentados en simposios internacionales de ELA así como en las reuniones anuales de la Academia Americana de Neurología celebrados entre 1998 y 2012. La fecha de la última búsqueda fue el 1 de agosto de 2012. También se verificaron las bibliografías de las revisiones y los ensayos relacionados para confirmar datos adicionales no publicados. En la [tabla 1](#) se describen los términos y palabras clave (solos o combinados) utilizados. Se comprobaron los títulos y resúmenes identificados, obteniéndose los textos completos de todos los estudios potencialmente relevantes. Los datos obtenidos fueron verificados e introducidos en el ordenador. Se clasificó su calidad metodológica de acuerdo con los criterios recomendados por Cochrane en: *grado A* = adecuada, *grado B* = incierta, *grado C* = inadecuada, *grado D* = no especificada, aunque en la evaluación de la calidad metodológica de los estudios se consideraron de especial interés los siguientes aspectos: 1) criterios de inclusión; 2) riesgo de sesgo en los pacientes incluidos, especialmente sus características basales; 3) forma de asignación de los pacientes y de enmascaramiento de la medicación; 4) variables principales y secundarias; 5) seguimiento y 6) criterios de valoración objetiva de los resultados.

## Resultados

Identificamos 12 ensayos clínicos. Seis de ellos con resultados ya publicados<sup>3,19,21,23-25</sup>. Otros 2 han finalizado pero aun no han reportado sus resultados (LICALS y EudraCT 2009-010060-41). El noveno todavía está en marcha (EudraCT 2008-003707-32) y los otros 3 (EudraCT 2008-005106-38, EudraCT 2008-006224-61, EudraCT 2008-006722-34) han sido suspendidos prematuramente ([tabla 2](#)). En general, el diseño de los ensayos estudiados difiere mucho entre sí, especialmente en los criterios de inclusión, tamaño de la muestra, aleatorización, tipo de población control, variable principal («*end-point*») de valoración, enmascaramiento, criterios de interrupción, análisis de los resultados y otros aspectos metodológicos como el tipo de ciego, abierto o no, fármacos utilizados en el grupo control, búsqueda de dosis, diseño secuencial o no, grupos paralelos o cruzados y medidas de progresión de la enfermedad. Según la información de los estudios arriba mencionados, aproximadamente 1.100 pacientes han sido tratados con litio, aunque solo disponemos de información de resultados en 627. Es, por tanto, el fármaco con mayor número de pacientes tratados y con mayor número de ensayos clínicos en la historia de la búsqueda de un tratamiento médico eficaz para ELA. Desafortunadamente, ninguno ha podido replicar los excelentes resultados obtenidos en el estudio piloto de Fornai et al., descartándose también la posibilidad de un modesto efecto positivo del litio. A continuación se describen las principales características de cada uno de los ensayos y los resultados obtenidos:

### Estudio piloto de Fornai et al.

En febrero del 2008 este grupo italiano comunicaba los resultados de un estudio clínico piloto (paralelo, aleatorizado, simple ciego) realizado en 44 pacientes con una duración de la enfermedad inferior a 5 años y que cumplían los criterios diagnósticos revisados de El Escorial<sup>3</sup>. Dieciséis pacientes fueron aleatoriamente seleccionados para recibir riluzole más carbonato de litio. El resto de los pacientes (n=28) recibieron solo riluzole. En el momento de inclusión, la distribución de pacientes con formas bulbares y función respiratoria (FVC) era similar en ambos grupos. Los pacientes fueron evaluados en 6 ocasiones (al inicio y luego trimestralmente durante los 15 de meses del estudio). La variable principal de valoración fue la tasa de supervivencia. Como variables secundarias se incluyeron los cambios en las escalas ALSFRS-R y Norris. También se evaluaron fuerza muscular (MRC), FVC y calidad de vida (SF-36). La concentración de litio debía estar entre 0,4 y 0,8 mEq/l. Sorprendentemente todos los pacientes tratados con litio estaban vivos al final del estudio. Por el contrario, fallecieron el 29% en el grupo tratado solo con riluzole. Según los autores, la administración de suplementos de litio retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA. Al medir la progresión de la discapacidad en el grupo tratado con litio, la prueba de ANOVA no evidenció empeoramiento estadísticamente significativo en las puntuaciones de las escalas de Norris (valor basal 79,4 $\pm$ 2,8; valor final 71,0 $\pm$ 3,9) y de ALSFRS-R (valor basal 39,9 $\pm$ 1,2; valor final 34,3 $\pm$ 2,3). Tampoco se observó una progresión significativa en el dete-

**Tabla 2** Características de los diseños de los ensayos clínicos

Número del ensayo	Diseño del estudio	Número de pacientes reclutados	Situación	Grupo tratado y características basales	Grupo control y características basales	Resultados	Calidad metodológica grado Cochrane Críticas
1	Aleatorizado, paralelo, sin enmascaramiento asignación al azar incierta. Litemias: 0,4-0,8 mEq/l Clasificación WFN incierta CI: enfermedad < 5 años EP primario: supervivencia a los 15 meses	44	Co	Litio + riluzole (n = 16) (50% Bu) Edad 66,9 años Enfermedad 3,1 años FVC 89%; ALSFRS-R 39,9 Norris 79,4; MRC 138,5	Riluzole (n = 28) (25% Bu) Edad 70,3 años Enfermedad 3,2 años FVC 91%; ALSFRS-R 40,2 Norris 86;6; MRC 140,7	GT: F = 0; ALSFRS-R 34,3; Norris 71 FVC 74,9; MRC 113,4; VMNIV/PEG = 0 GC: F = 8; ALSFRS-R 24,2; Norris 55 FVC 58; MRC 92; VMNIV/PEG = 16	C Muestra pequeña Sesgo selección pacientes No aleatorización No masking
2	Aleatorizado, doble ciego, control placebo, el tiempo hasta el evento, con el plan de análisis secuenciales. Litemias: 0,4 0,8 mEq/l Clasificación WFN: Pos, Prob, Probl, o Def CI: enfermedad < 36 meses; FVC > 60% EP: «Evento» = disminución de 6 puntos en ALSFRS-R o la muerte Tiempo seguimiento previsto 12 meses. Preveía reclutar 250 pacientes	84	FPAI	Litio + riluzole (n = 40) (15% Bu) Edad: 58,3 FVC 94%; ALSFRS-R 38,4 Suspendido cuando el tiempo medio de estudio era de 5,4 meses (rango 0,8-8,3 meses)	riluzole (n = 44) (25% Bu) Edad: 55,5 FVC 86,9% ALSFRS-R 36,5	GT: F = 1; ALSFRS-R 21; FVC 85 E: 22 GC: F = 3; ALSFRS-R 24,2; FVC 74,4 E: 20	B Evento con EP No completado No excluye efectos menores
3	Aleatorizado, simple ciego, búsqueda de dosis de prueba, tiempo hasta el evento Clasificación WFN: Prob, Probl, y Def Edades 18-85 años CI: enfermedad < 36 meses; FVC > 50% Mayoría de pacientes con riluzole EP: muerte, traqueostomía, o severa pérdida de la autonomía definida por puntuación ALSFRS-R $\leq 1$ para tragar, o $\leq 1$ al caminar, o $\leq 2$ en insuficiencia respiratoria Periodo seguimiento 15 meses de tratamiento Análisis interino 6 meses después de inscripción del último paciente	171	FPAI	<i>Grupo a dosis terapéuticas (TG):</i> Litio + riluzole (n = 87). (28% Bu) (17% sin riluzole) Litemias: 0,4 0,8 mEq/l Edad 58,3/FVC 83,9%/ALSFRSR 36,9  <i>Grupo a dosis subterapéuticas (STG):</i> Litio + riluzole (n = 84): (34% Bu) (5% sin riluzole) Litemias: 0,2 0,4 mEq/l, Edad 58,5/FVC 84,8%/ALSFRS-R 36,9  Suspendido en el primer análisis interino	No	No diferencias en EP p = 0,94  TG: 60 abandonos Deterioro mensual ALSFRS-R -1,26 Deterioro mensual FVC -3,4  STG 36 abandonos Deterioro mensual ALSFRS-R -1,15 Deterioro mensual FVC -2,4	B Estudio de dosis simple ciego No completado No excluye efectos menores  No grupo control.

Tabla 2 (continuación)

Número del ensayo	Diseño del estudio	Número de pacientes reclutados	Situación	Grupo tratado y características basales	Grupo control y características basales	Resultados	Calidad metodológica grado Cochrane Críticas
4	Estudio no ciego: litio en comparación con los controles históricos Clasificación WFN: Prob y Def Edades 21-85 años CI: enfermedad < 36 meses; FVC $\geq$ 75% Litemia 0,3-0,8 mEq/l EP: tasa de disminución de ALSFRS-R Tiempo de tratamiento: 12 meses. 3 análisis interinos	109	Co	n = 107 (22,4% Bu) (65,4% con riluzole) Edad: 56,2 Evolución enfermedad 1,55 años ALSFRS-R 37,2 FVC 94,9%	Controles históricos: brazo de placebo del ensayo con minociclina n = 264 (21% Bu) (66,7% con riluzole) Edad 57,6 Evolución enfermedad 1,46 años ALSFRS-R 38,0 FVC 93,8%	GT: deterioro mensual ALSFRS-R -1,20 Deterioro mensual FVC -2,84 62 AE  GC: deterioro mensual ALSFRS-R -1,01 Deterioro mensual FVC -2,91 40 AE	B No grupo control auténtico 33% pacientes sin riluzole No masking tratamiento no ciego
5	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con un plan para el análisis secuencial. Litemia 0,4 0,8 meq/l Clasificación WFN: Prob, Probl, o Def CI: enfermedad > 6 meses y < 36. FVC > 70% EP: muerte, traqueostomía con ventilación permanente invasiva o ventilación no invasiva > 23 h/día Diseñado para detectar diferencia del 15% en la supervivencia a los 15 meses	133	Co	Litio + riluzole (n = 66) (29% Bu) Edad 59,5 años Evolución enfermedad 12 meses ALSFRS-R 42 FVC media > 73%	Riluzole (n = 41) (28% Bu) Edad 59 años Evolución enfermedad 14 meses ALSFRS-R 41 FVC media > 70%	GT: 33 llegan a «end-point» 30 interrumpen tratamiento Probabilidad supervivencia acumulada 0,73 GC: 28 llegan al «end-point» 20 interrumpen tratamiento Probabilidad supervivencia acumulada 0,75  Disminución media ALSFRS-R p = 0,74 Disminución media FVC p = 0,22	A Excelente
6	Sin enmascaramiento. Todos los datos autorreportados CI: ND Clasificación WFN: incierta. EP: ALSFRS-R y AE autorreportados Duración tratamiento: 12 meses	864	Co	78 + 149	637	No efectos tras 12 meses de tratamiento	B No ciego No masking No objetividad medición variables Datos incompletos

Tabla 2 (continuación)

Número del ensayo	Diseño del estudio	Número de pacientes reclutados	Situación	Grupo tratado y características basales	Grupo control y características basales	Resultados	Calidad metodológica grado Cochrane Críticas
7	No aleatorizado, unicéntrico Clasificación WFN: Prob, Probl, o Def. Edad > 18 años CI: enfermedad < 36 meses Duración 18 meses tratamiento	40	Co	Litio + riluzole + vit. E (n = 40)	No grupo paralelo control	ND	B No grupo control Introduce un tercer fármaco
8	Aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado Clasificación WFN: Pos, Prob, Probl o Def. Litemia: 0,4-0,8 mEq/l CI: enfermedad > 6 meses y < 36; FVC > 60% EP: supervivencia Periodo de observación: 18 meses Diseñado para detectar una diferencia del 17,5% en la supervivencia a los 18 meses Tiene una fase de extensión en la que se han incluido 77 pacientes	220	Co	Litio + riluzole	Riluzole	ND	A Excelente
9	No aleatorizado, abierto, litio en comparación con los controles histórico EP: supervivencia a los 15 meses	ND	Ong	Litio + riluzole	Controles históricos	ND	B No grupo control No aleatorizado
10	Aleatorizado, doble ciego, con grupo control paralelo Clasificación WFN: Prob o Def. Edades 18 a 85 años CI: enfermedad < 36 meses; FVC > 60%	ND	S	Litio + riluzole	Riluzole	Suspendido	NV
11	Aleatorizado, doble ciego, con grupo control paralelo Clasificación WFN: Prob, Probl, o Def. Edades 18 a 85 años CI: enfermedad < 36 meses; FVC ≥ 50%; ALFRS-R > 30	280	S	Litio + riluzole	Riluzole	Suspendido	NV
12	Aleatorizado, no abierto, doble ciego y con grupo paralelo Clasificación WFN: Prob, Probl, o Def. Edades 18 a 75 años EP: supervivencia a los 18 meses; FVC ≥ 60%	226	S	Litio + riluzole	Riluzole	Suspendido	NV

A: excelente; B: incierta; Bu: comienzo clínico bulbar; C: inadecuada; CI: criterios inclusión; Co: completado; Def: definitiva; E: evento (descenso igual o superior a 6 puntos en ALSFRS-R o fallecimiento); EP: «end-point» primario; F: fallecidos; FPAI: finalizado antes de hora en el primer análisis interino; GC: grupo control; GT: grupo tratado; ND: información no disponible; NV: no valorable; Ong: en marcha; PEG: gastrostomía; Pos: posible; Prob: probable; Probl: probable apoyado en pruebas de laboratorio, S: suspendido; STG: grupo litio a dosis subterapéuticas; TG: grupo litio a dosis terapéuticas; VMNI: ventilación no invasiva.



rioro de FVC (valor basal  $89,0 \pm 2,6$ ; valor final  $74,9 \pm 3,6$ ). El único descenso significativo observado fue la progresión en la MRC (valor basal  $138,5 \pm 1,6$ ; valor final  $113,4 \pm 4,9$ ). Por el contrario, en los pacientes tratados solo con riluzole la puntuación descendió significativamente tanto en la escala de Norris (valor basal  $86,6 \pm 2,1$ ; valor final  $55,3 \pm 3,2$ ) como en ALSFRS-R (valor basal,  $40,2 \pm 0,8$ ; valor final  $24,2 \pm 1,8$ ). También se observó un deterioro significativo en FVC (valor basal  $91,0 \pm 1,9$ ; valor final  $58,0 \pm 3,0$ ). Similares resultados se obtuvieron para MRC (valor basal  $140,7 \pm 1,2$ ; valor final  $92,0 \pm 5,3$ ). Según los autores, litio retrasó notablemente la progresión de la enfermedad en los 15 meses de seguimiento siendo ya evidentes estos cambios en las escalas funcionales a partir del tercer mes de tratamiento, y desde el sexto mes en FVC y MRC. Tras 15 meses de tratamiento ninguno de los 16 pacientes tratados con litio requirió BIPAP, mientras que 8 de los 28 controles que recibían solo riluzole requirieron BIPAP y/o PEG antes de fallecer. No hubo efectos adversos (AE) significativos en el grupo de litio<sup>17</sup>.

### ClinicalTrials.gov NCT00818389

Este grupo realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control. Los pacientes fueron reclutados en 21 clínicas norteamericanas de ELA (11 EE. UU./10 Canadá)<sup>19</sup>. Las litemias requeridas fueron las mismas que en el estudio piloto italiano. La variable principal era el intervalo de tiempo hasta producirse el evento, definido como un descenso de al menos 6 puntos en ALSFRS-R o en su caso el fallecimiento. Cuando se observaba un descenso de 6 puntos, los pacientes asignados al grupo placebo eran cambiados a litio. Las variables secundarias eran ALSFRS-R, ALSSQOL, QIDS-SR16 y el tiempo libre de traqueostomía. Como información de referencia se escogió la base de datos NEALS de grupos placebos de anteriores ensayos clínicos en los que el descenso medio de la ALSFRS-R es de un punto mensual. De esta forma, un periodo de tratamiento activo de 6 meses podría considerarse la duración mínima tras la cual se podría comprobar la eficacia terapéutica. En el seguimiento de los pacientes se programaron vistas en el consultorio en las semanas 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44 y 52. La agenda incluía visitas telefónicas en las semanas 16, 24, 32, 40 y 48. Se diseñó para poder detectar un enlentecimiento en el deterioro de ALSFRS-R superior al 40%. El diseño también incluía 3 análisis interinos calculados según fórmula matemática proporcional al número de eventos ocurridos. Se esperaban 167 eventos si se incluían 250 pacientes. El primer análisis interino se realizaría al alcanzarse los primeros 84 pacientes. En ese momento, el ensayo podía pararse o bien continuar con la inclusión de nuevos pacientes y analizar los datos 6 meses después. Los límites para continuar o suspender el ensayo se definieron en base al siguiente contraste de hipótesis: una  $p$  para un contraste unilateral  $< 0,5$  iría a favor del litio, mientras que una  $p > 0,5$  iría a favor del placebo. Para el primer análisis interino, el límite para parar por inutilidad («futility analysis») se calculó como una  $p$  de 0,68 mientras que para parar por eficacia la  $p$  debía ser de 0,001. Entre enero de 2009 y junio de 2009 se aleatorizaron 84 pacientes, asignándose litio + riluzole ( $n=40$ ) o placebo + riluzole ( $n=44$ ). Los pacientes fueron

monitorizados durante un tiempo medio de 5,4 meses hasta que el estudio fue suspendido por inutilidad en septiembre de 2009. En esta fecha, tras realizar el primer análisis interino, se observó una superioridad a favor de placebo ( $p=0,78$ ), valores que excedían de los indicativos de inutilidad en el «futility analysis» ( $p=0,68$ ). Otros hallazgos de este análisis fueron que 22 de 40 pacientes del grupo litio presentaron el evento en comparación con 20 de los 44 pacientes del grupo placebo. De los 4 pacientes fallecidos, 3 eran del grupo placebo. En la puntuación ALSFRS-R, 38 tuvieron un descenso de al menos 6 puntos (21 en el grupo litio/17 en el placebo). Los efectos adversos más frecuentes fueron debilidad muscular generalizada, fatiga, náuseas, caídas, disnea, edema de piernas, fasciculaciones, disfagia, cefalea, y dolor de espalda. Los autores concluyeron que su ensayo fracasó en la reproducción de los excelentes resultados obtenidos por el grupo italiano, no observando enlentecimiento significativo en la progresión de la enfermedad en los pacientes tratados con litio. No obstante, dejaban abierta la posibilidad de futuros estudios para investigar la posibilidad de efectos mínimos.

### EudraCT 2008–001094-15

En agosto de 2010, este grupo italiano reporta los resultados de su estudio multicéntrico (21 centros), simple ciego, aleatorizado con búsqueda de dosis en el que participaron 171 pacientes<sup>21</sup>. Los criterios de inclusión distintivos fueron: edad entre 18 y 75 años, inicio de la enfermedad  $\leq 36$  meses, con discapacidad leve a moderada (ALSFRS-R),  $FVC \geq 50\%$  y con una progresión documentada de la enfermedad en los últimos 3 meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos. Un grupo recibía dosis de litio en dosis suficientes para mantener niveles de 0,4-0,8 mEq/l (grupo dosis terapéutica o TG). A los pacientes incluidos en el segundo grupo se les administraba litio para lograr niveles entre 0,2 y 0,4 mEq/l (grupo dosis subterapéutica o STG). La variable principal del estudio estaba compuesta por supervivencia (muerte o traqueostomía) o pérdida grave en la autonomía, definida como el momento en que la puntuación ALSFRS-R fuese  $\leq 1$  para deglución,  $\leq 1$  para caminar, o  $\leq 2$  para insuficiencia respiratoria. Las medidas secundarias fueron la variación mensual media de: 1) puntuación total ALSFRS-R, 2) FVC, 3) número de fracasos terapéuticos (suspensión por ineficacia, por efectos adversos (AE), o ambos), y 4) calidad de vida (McGill QLQ). El seguimiento era de 15 meses, con programa de visitas en los meses 0, 1, 3, 6, 9, 12 y 15. El estudio incluía un análisis interino para valorar eficacia y seguridad que debía realizarse 6 meses después de la inscripción del último paciente. Como consecuencia de los resultados obtenidos en este análisis interino se recomendó detener el ensayo el 2 de noviembre de 2009, ya que el 68,4% abandonó el estudio. Las causas del abandono de estos 117 pacientes (60 en TG y 57 en STG) fueron: muerte (21), traqueostomía (14), grave discapacidad (15), efectos adversos (32), falta de eficacia (31) y falta de cumplimiento (4). Se observaron AE en ambos grupos (35 en el TG y 36 en STG). En el TG hubo un exceso de la trombosis venosa profunda, mientras que en el STG hubo una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales. Los AE más frecuentes atribuibles al litio fueron temblores,

alteraciones tiroideas y poliuria. En las conclusiones, los autores sugieren que la frecuencia de AE, incluso a dosis subterapéuticas, plantea serias dudas sobre la seguridad de litio en ELA. La detención anticipada del estudio impidió una evaluación apropiada de la eficacia del fármaco, a pesar de que la variación mensual de ALSFRS-R y FVC era similar en TG y en STG, hallazgo indicativo de que la dosis terapéutica de litio no es más eficaz que la subterapéutica. Tampoco se observaron diferencias en el «*end-point*» principal al comparar ambos grupos. Los autores reconocen que una limitación importante de su estudio es que no se comparó con un placebo.

### ClinicalTrials.gov NCT00790582

Este grupo diseñó un estudio abierto multicéntrico (10 centros WALs) fase II de 13 meses de duración utilizando, como brazo control, una base de datos histórica<sup>23</sup>. Los criterios de inclusión para los pacientes a tratar fueron: 1) ELA probable o definitiva con comienzo clínico < 3 años, 2) edad entre 21 y 85 años, y 3) FVC  $\geq$  75%. La dosis inicial de carbonato de litio fue de 150 mg 2 veces al día, ajustándose hasta lograr litemias entre 0,3 y 0,8 mEq/l. La variable principal era medir los cambios en ALSFRS-R. Como variables secundarias se incluyeron cambios en FVC, pérdida de peso, calidad de vida (ALSQoL) y tiempo de supervivencia (definido como muerte, ventilación invasiva, o necesidad de ventilación no invasiva 23 h/día durante 14 días). El estudio estaba diseñado para detectar una reducción  $\geq$  30% en la pendiente ALSFRS-R. Se programaron 3 análisis interinos de seguridad: después de que 30 pacientes completasen 6 meses de tratamiento; cuando 60 pacientes completaran 6 meses de tratamiento, y después de que 60 pacientes completaron 9 meses de tratamiento. El 65,4% de los pacientes estaban recibiendo además riluzole. De los 107 pacientes incluidos, solo 78 completaron el periodo de tratamiento. Entre las causas de interrupción, 14 fueron por fallecimiento aunque no estaba relacionado con litio y 12 pacientes debido a los AE. En el grupo litio el deterioro mensual en ALSFRS-R era de -1,20 puntos/mes, mientras que en los sujetos control de la base de datos histórica era de -1,01/mes. Este deterioro era mayor (-1,53/mes) en los 37 pacientes que tomaron litio sin riluzole que en los 70 pacientes que tomaron litio más riluzole (-1,03/mes). Por el contrario, no observaron diferencias en la FVC, ni en la pérdida de peso, ni en el tiempo transcurrido hasta fallecimiento, traqueotomía o necesidad de ventilación no invasiva durante 23 h/día ni tampoco en la calidad de vida. Se observaron más efectos adversos con litio (62 versus 40), aunque solo en un paciente era claramente atribuible a la toxicidad del litio. Los autores concluyen que sus hallazgos contradicen un efecto beneficioso de litio en ELA, calificándolo como un mal candidato para realizar más pruebas.

### EudraCT 2008-002110-22 (LITRA)

En este ensayo fase IIb —con diseño secuencial, aleatorizado, doble ciego, control/placebo y con grupos paralelos— los criterios de elegibilidad eran: ELA probable, ELA probable con soporte de pruebas de laboratorio o ELA definitiva,

edad entre 18 y 85 años, inicio de la sintomatología antes de la inclusión  $\geq$  6 meses y  $\leq$  36 meses, FVC > 70%<sup>25</sup>. Los pacientes fueron reclutados en 3 centros holandeses. La variable principal fue la eficacia definida como la supervivencia hasta fallecimiento, ventilación invasiva, o necesidad de ventilación no invasiva más de 16 h/día. Las secundarias eran medir el deterioro en ALSFRS-R y FVC. Un bioestadístico independiente se encargó del seguimiento secuencial de los datos que se iban obteniendo para decidir en cada análisis interino si el ensayo debía continuar o no. Tras el periodo de inclusión (noviembre de 2008 a junio de 2011) pudieron aleatorizarse 133 pacientes: 66 en el grupo litio y 67 en el placebo. El tiempo medio de seguimiento fue de 16 meses para el grupo litio y de 15 meses para el placebo. Tuvieron que interrumpir la medicación 30 pacientes (45%) en el grupo litio y 20 (30%) en el placebo, con una media de 10 meses de tratamiento. Entre las causas de interrupción figuraban: fatiga, malestar general, temblor, trastornos psicológicos, poliuria, nicturia, náuseas, síndrome de piernas inquietas, cefalea, palpitaciones, elevación de transaminasas y cambios cutáneos. Del total de 61 pacientes que llegaron al «*end-point*» primario (51 fallecidos, una traqueostomía y 9 ventilación mecánica no invasiva > 16 h/día), 33 pertenecían al grupo litio y 28 al grupo placebo. La probabilidad de supervivencia acumulada a los 12 meses era de 0,73 en el grupo de litio y de 0,75 en el grupo placebo. A los 16 meses, estos valores eran 0,62 en el grupo de litio y 0,67 en el grupo placebo. Estos resultados descartan cualquier posibilidad de un modesto efecto de litio definido como un aumento del 15% en el porcentaje de supervivencia acumulada. Los autores concluyeron que el litio en combinación con riluzole no mejoraba la supervivencia de los pacientes con ELA. Tampoco observaron diferencias en la disminución media de ALSFRS-R ( $p=0,74$ ) y de FVC ( $p=0,22$ ).

### Patients-like-me

Muchos pacientes, teniendo en cuenta la facilidad de obtener este fármaco, el entusiasmo que habían despertado los resultados obtenidos en el estudio piloto de Fornai et al. y la dificultad para ser incluidos en cualquiera de los estudios arriba relatados (p. ej., en EE. UU. se estima que menos del 20% de pacientes con ELA puede acceder a un ensayo clínico), consiguieron ser tratados con litio mediante uso compasivo (*off-of-label*)<sup>24</sup>. Por tanto, se ha considerado oportuno incluir los datos que este grupo de pacientes con ELA autorreportaban en la página web *Patients-like-me*<sup>31</sup>. En el informe preliminar se escrutaron datos de 75 pacientes a los que su médico les había prescrito litio<sup>32</sup>. Se utilizaron como controles 75 pacientes que no lo tomaron. No había evidencia de cambios en la progresión de ALSFRS-R al cabo de 12 meses. En el informe final (mayo de 2011), el estudio reunía información de 348 pacientes tratados con litio, de los que se eligieron 78 que habían completado 12 meses de tratamiento y otros 149 que lo habían interrumpido en algún momento. Se utilizó la información de 637 pacientes no tratados con litio como grupo control. Después de 12 meses del tratamiento no se observó ningún efecto del litio en la progresión de la enfermedad. En sus conclusiones realzan que este tipo de estudios



observacionales basados en internet representan una forma rápida, rentable y capaz de medir el impacto de nuevos tratamientos<sup>24</sup>.

#### EudraCT 2009-010060-41

Se trata de un estudio clínico intervencional, unicéntrico, no aleatorizado, sin grupo paralelo control, realizado en Italia. La fecha de inicio era febrero de 2009. La duración prevista para el reclutamiento era de 6 meses, y de 18 meses para completar el estudio. El número de pacientes incluíbles era de 40. El estudio ha sido completado pero no disponemos de información de los resultados. Este estudio tiene la peculiaridad de que los pacientes antes de ser incluidos debían estar tomando riluzole y vitamina E. La variable principal era medir la supervivencia con (PEG o traqueostomía) o sin complicaciones. La variable secundaria era evaluar la seguridad del fármaco.

#### EudraCT 2008-006891-31 (LiCALS; UKCRN ID 5745)

Previsto que finalizase en octubre de 2011. Es un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado placebo-control en 220 pacientes asignados al azar para tomar placebo o litio. La monitorización era de 18 meses. La medida de resultado principal era la supervivencia a los 18 meses, pero también se vigilarían los AE, seguridad, capacidad funcional (ALSFRS-R), calidad de la vida (EQ-5D), y posibles cambios psicológicos (HADS). El estudio se ha realizado en 10 centros de Inglaterra<sup>33</sup>. Consiguió reclutar el 97% de los 220 pacientes previstos. Este ensayo contempla una fase de extensión (UKCRN ID 9349) para aquellos participantes del estudio LiCALS que llegasen a la visita de los 18 meses. La fecha prevista de cierre de datos era el 31 de noviembre de 2011. Según la última consulta electrónica, se han reclutado 77 pacientes para esta fase<sup>34</sup>.

#### EudraCT 2008-003707-32 (LISLA)

Este ensayo clínico, con diseño intervencional, abierto, no aleatorizado, controlado y que utiliza una cohorte histórica como grupo paralelo, se está realizando en Francia. Iniciado en octubre de 2008. El «*end-point*» principal es medir la supervivencia a los 15 meses. La variable secundaria, medir cambios en ALSFRS-R desde el momento de entrada al estudio hasta completar 15 meses de tratamiento<sup>28</sup>.

#### EudraCT 2008-006224-61

Estudio clínico intervencional aleatorizado financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria-ISCIII (EC08/00077), finalizado prematuramente y con diseño aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo para evaluar la eficacia del tratamiento con litio en ELA<sup>28</sup>.

#### EudraCT 2008-005106-38 (LIELA)

Es el segundo ensayo clínico en nuestro país financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria-ISCIII (EC08/00016) finalizado prematuramente. Con diseño aleatorizado, doble

ciego, no abierto, controlado con grupo paralelo y con intención de tratar a 280 pacientes<sup>28,35</sup>.

#### EudraCT 2008-006722-34

Estudio clínico italiano multicéntrico (22 centros) finalizado también prematuramente, con diseño doble ciego aleatorizado, no abierto, controlado con grupo paralelo y que preveía reclutar 226 pacientes. La duración prevista para completar el estudio era 24 meses<sup>28</sup>.

### Discusión

Los resultados del estudio piloto de Fornai et al. representan el efecto terapéutico (43%) más alto jamás obtenido en ELA. Este efecto beneficioso fue atribuido principalmente —según estudios preclínicos realizados en ratones SOD1<sup>G93A</sup>— a la propiedad del litio para promover la autofagia. Una de las consecuencias directas del entusiasmo provocado por la publicación de estos resultados fue la presión de los pacientes para acceder a ese prometedor tratamiento. Otra consecuencia fue la puesta en marcha de un número inhabitual de ensayos clínicos para confirmar los hallazgos. Tras conocerse las primeras experiencias de los pacientes tratados mediante uso compasivo en la página web *Patients-like-me*, y los resultados del primero de estos ensayos clínicos *ad hoc*, que tuvo que ser suspendido por observar ya en el primer análisis interino que era imposible conseguir enlentecer un 40% la curva de deterioro de ALSFRS-R, se abrió la polémica sobre eficacia y seguridad de litio en ELA<sup>18,19,24,32,36–43</sup>. Efectivamente, el ensayo de Aggarwal et al. estaba diseñado para detectar un efecto positivo como el encontrado en el estudio piloto, es decir un 40% de disminución en el ratio de deterioro funcional. Se le puede objetar que no se pudo excluir un efecto beneficioso del litio mucho más modesto o tardío, al detenerse a los 6 meses<sup>19,25</sup>. Un aspecto novedoso de este ensayo fue la introducción como objetivo principal del concepto «tiempo hasta evento» (*time-to-event*) que los promotores definieron como una disminución de al menos 6 puntos en ALSFRS-R, o en su caso, el fallecimiento. Sin embargo, se le puede rebatir que la pérdida de puntuación en esta escala funcional (uno de los 2 objetivos principales) no es una curva lineal. Esta observación es especialmente frecuente en pacientes recién diagnosticados y en aquellos en fase avanzada de la enfermedad, en los que la puntuación puede mantenerse estable durante meses. Otros aspectos interesantes del diseño fueron la programación de varios análisis intermedios y el cruce al brazo de litio de aquellos pacientes asignados al grupo placebo cuando alcanzaban el evento preespecificado<sup>44</sup>. No se observaron problemas de seguridad importantes. En el estudio de Chiò et al., el objetivo fue la búsqueda de dosis. Sin embargo no había un auténtico brazo placebo. Confirmó que litio a cualquier dosis era ineficaz. Los pacientes de ambos grupos fallecían o perdían grado de autonomía a la misma velocidad. También fue interrumpido por ineficacia. Proporcionó evidencia clase II de que ambos brazos de tratamiento no eran diferentes, pero la alta tasa de deserción (68,4%) redujo el impacto del estudio<sup>25,36,44</sup>.

En el ensayo de Miller et al. se utilizó un diseño novedoso: usar como brazo control los datos de una base histórica de pacientes; en este caso, los enfermos del brazo placebo del ensayo con minociclina<sup>45</sup>. Es el ensayo que requería mayor capacidad respiratoria (FVC) para ser incluido. Un aspecto positivo del estudio fue la definición de criterios de fracaso del tratamiento, en especial la cuantificación en horas de la necesidad de ventilación no invasiva. Litio no fue superior a placebo al analizar supervivencia, deterioro de FVC y pérdida de peso. No obstante, el deterioro medido según ALSFRS-R era un 20% más rápido en los pacientes tratados con litio ( $p=0,04$ , evidencia clase IV). Concluyen los autores que sus hallazgos contradicen un efecto beneficioso de litio en la progresión de ELA. Reconocen que un posible punto débil fue comparar la supervivencia del grupo tratado con la de una población de controles históricos, aunque este tipo de diseño permite incluir a todos los pacientes en el grupo que recibe el fármaco a testar<sup>23,44</sup>. Otro de los aspectos discutibles que puede fragmentar los resultados es la inclusión en el grupo tratado con litio de un número importante de pacientes que no tomaban riluzole (37 de 107).

La información autorreportada por los pacientes, vía internet, era también congruente con los resultados de los 3 ensayos anteriores. La conclusión unánime era que el litio no se tolera bien y que no se confirmaba la efectividad observada en el estudio piloto<sup>24</sup>.

Los resultados del quinto estudio han sido publicados recientemente (mayo de 2012). Es uno de los dos diseños para detectar efectos más pequeños (15%) en la supervivencia acumulada<sup>25,33</sup>. Ambos son de diseño doble ciego, aleatorizado, paralelo con grupo control frente a placebo y el tradicional «end-point» de muerte o fallo respiratorio grave. El diseño secuencial de LITRA permitía que se requirieran menos pacientes que uno tradicional de igual poder y permitía la discontinuación tan pronto como hallasen pruebas suficientes de su eficacia. Este estudio, del que se esperaba una respuesta definitiva sobre la eficacia de litio en ELA (evidencia clase I), no demostró ningún beneficio ni en la supervivencia ni en el deterioro funcional<sup>25</sup>. El sexto, LiCALS, también diseñado para detectar algún efecto pequeño (17,5%) sobre la supervivencia, ha finalizado aunque los resultados aun no ha sido publicados<sup>33-34</sup>.

A medida que se informaba de los resultados de estos ensayos clínicos se iba generando un alud de críticas al estudio piloto de Fornai et al., especialmente en lo referente a la metodología y a la selección de enfermos empleadas. Se ha insinuado que sus resultados optimistas podrían ser debidos al pequeño tamaño de la muestra. No disponemos de información de cómo fueron seleccionados los pacientes y qué criterios se emplearon para decidir a quiénes se les ofrecía ser incluidos. Tampoco se explicó por qué era mayor el número de pacientes a los que no se les dio litio. Los pacientes tratados con litio eran más jóvenes y tenían una duración de la enfermedad más corta en comparación con el grupo placebo. Además, incluyeron una población de pacientes atípica en la que la media del tiempo de enfermedad sobrepasaba 3 años y con una ALSFRS-R basal alta (39,9 en litio y 40,1 en controles). Esos valores corresponden a pacientes con progresión muy lenta (0,2 puntos/mes)<sup>23,44,46</sup>. Todos estos factores podrían haber contribuido a que el efecto beneficioso en el estudio piloto podría haber sido consecuencia del azar<sup>23</sup>.

Existe también controversia en el tiempo necesario para conseguir litemias dentro del rango terapéutico. El litio es un fármaco asequible, barato, aprobado por la FDA en el tratamiento de psicosis bipolar y del que disponemos de más de 50 años de experiencia en su utilización en la práctica clínica. Es característico un retraso en la respuesta clínica al iniciar el tratamiento, quizá por su acción en la expresión de genes neuronales, siendo difícil conseguir niveles plasmáticos terapéuticos, peculiaridad farmacocinética que obliga a una estricta monitorización de litemias y dosis, que repercute en la adherencia de los pacientes al tratamiento<sup>5,6,12,47-49</sup>. En este sentido, se ha descrito que solo una tercera parte de los pacientes psiquiátricos cumplen el régimen de dosis prescrito por su médico<sup>12,50-52</sup>. No parece que los pacientes con ELA se comportaran de forma muy distinta. Por ejemplo, en el ensayo de Aggarwal et al. solo el 36,8% de los pacientes alcanzaron litemias en el rango de 0,4-0,8 mEq en la cuarta semana de tratamiento. Este porcentaje era del 47,4% en la octava semana. Seis de los pacientes nunca alcanzaron litemias en rango terapéutico. Curiosamente, dos de los pacientes del grupo placebo tenían concentraciones terapéuticas de litio en la visita de la décimosegunda semana<sup>19</sup>. En el estudio de Chiò et al. no se detalla la velocidad de consecución de litemias terapéuticas, pero cuatro de los pacientes asignados al brazo TG nunca alcanzaron las concentraciones plasmáticas establecidas a pesar de aumentar la dosis de litio a 1.200 mg/día. En el estudio de Miller et al., la litemia media en el primer análisis fue de 0,36 mEq/l (rango 0,2-0,8), sin especificarse qué porcentaje estaba por debajo de las concentraciones plasmáticas requeridas en este estudio (0,3-0,8 mEq/l). Las litemias medias eran 0,35 y 0,37 a los 6 y 12 meses. La cantidad máxima administrada fue de 450 mg/día, ya que la dosis máxima en el artículo original de Fornai et al. (600 mg) provocó confusión y vértigos en 2 pacientes. Similares resultados se reportaron en el estudio LITRA: solo el 73% de los pacientes del grupo litio presentaban litemias dentro del rango preestablecido (0,4-0,8 mEq/l). En el estudio piloto de Fornai et al. no se clarificaron la rapidez y la proporción de pacientes que conseguían concentraciones terapéuticas de litio.

Los AE más frecuentes atribuidos al litio fueron fatiga, malestar general, temblor, mareos, poliuria, nicturia, caídas y náuseas). No hubo más AE en el grupo litio del estudio piloto de Fornai et al. Tampoco se observaron diferencias significativas en la presencia de efectos adversos serios (SAE) en el estudio de Aggarwal et al. (10 pacientes en el grupo litio y 8 en el placebo). Por el contrario, en el estudio de Chiò et al. se observaron 35 AE + SAE en el TG y 36 AE + SAE en STG. Miller et al. observaron que los SAE eran más frecuentes en el grupo litio (62, cuando se preveían 40) aunque solo uno de ellos fue atribuido a litio. En la misma línea, el estudio holandés observó más AE en el grupo litio.

En conclusión, la hipótesis del litio como tratamiento eficaz en la ELA procede de un ensayo piloto con muchas incertidumbres. Ninguno de los ensayos realizados después ha confirmado el gran beneficio atribuido al litio en la ELA. Ni siquiera un retraso moderado en la progresión de la enfermedad. En este sentido, se podía argumentar que los 3 primeros ensayos<sup>19,21,23,43</sup> solo habían buscado comprobar un gran efecto beneficioso. Sin embargo, el estudio LITRA —diseñado para detectar un modesto efecto— ha confirmado

que tampoco hay ningún mínimo efecto beneficioso del litio en la supervivencia o en el declive funcional de pacientes con ELA<sup>25,36,44,53–55</sup>.

## Financiación

Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 10/01070).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

- Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1688–700.
- López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P, Alfonso-Sanchez JL. Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:237–43.
- Fornai F, Longone P, Cafaro L, Kastsiuchenka O, Ferrucci M, Manca ML, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *PNAS*. 2008;105:1052–57. Fe de errors en: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16404-7.
- Calderó J, Brunet N, Tarabal O, Piedrafita L, Hereu M, Ayala V, et al. Lithium prevents excitotoxic cell death of motoneurons in organotypic slice cultures of spinal cord. *Neuroscience*. 2010;165:1353–69.
- Camins A, Crespo-Biel N, Junyent F, Verdaguer E, Canudas AM, Pallas M. Calpains as a target for therapy of neurodegenerative disease: putative role of lithium. *Curr Drug Metabolism*. 2009;10:433–47.
- Camins A, Verdaguer E, Junyent F, Yeste-Velasco M, Pelegrí C, Vilaplana J, et al. Potential mechanism involved in the prevention of neurodegenerative disease by lithium. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15:333–44.
- Carlesi C, Piazza S, lo Gerfo A, Pasquali L, Fulceri F, Fornai F, et al. Lithium therapy is able to reduce oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2009;16(Suppl 3):212. (Abstract).
- Carlesi C, Piazza S, lo Gerfo A, Pasquali L, Fulceri F, Fornai F, et al. Oxidative and lithium therapy in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(Suppl 1):74. (Abstract).
- Feng HL, Leng Y, Ma CH, Zhang J, Ren M, Chuang DM. Combined lithium and valproate treatment delays disease onset, reduces neurological deficits and prolong survival in an ALS mouse model. *Neuroscience*. 2008;155:567–72.
- Ferrucci M, Spalloni A, Bartalucci A, Cantafora E, Fulceri F, Nutini M, et al. A systematic study of brainstem motor nuclei in a mouse model of ALS, the effects of lithium. *Neurobiol Dis*. 2010;37:370–83.
- Pasquali L, Longone P, Isidoror C, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Autophagy, lithium, and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2009;40:173–94.
- Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:789–813.
- Shin JH, Cho SI, Lim HR, Lee JK, Lee YA, Noh JS, et al. Concurrent administration of Neu2000 and lithium produces marked improvement of motor neuron survival, motor function, and mortality in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Pharmacol*. 2007;71:965–75.
- Su H, Zhang W, Guo J, Guo A, Yuan A, Wu W. Lithium enhances the differentiation of neural progenitor cells in vitro and alter transplantation into the avulsed ventral horn from adult rats through the secretion of brain-derived neurotrophic factor. *J Neurochem*. 2009;108:1385–98.
- Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant*. 2009;18:951–75.
- Chiu CT, Chuang DM. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther*. 2010;128:281–304.
- Fornai F, Siciliano G, Manca ML, Murri L, Paparelli A, Ruggieri S. Lithium in ALS: from bench to the bedside. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008;9:123–4.
- Aggarwal S, Zinman L, Simpson E, McKinley J, Jackson K, Pinto H, et al. Clinical trial testing lithium carbonate and riluzole in patients with ALS terminates early for futility. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(Suppl 1):36. (LB346 Abstract).
- Aggarwal SP, Zinman L, Simpson E, McKinley J, Jackson KE, Pinto H, et al. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:481–8.
- Chio A, Mora G, Corbo M, Caponeto C, Mandrioli J, Salvi F, et al. Lithium carbonate in ALS: a treatment failure. *Neurology*. 2010;74(Suppl 2):A200. (Abstract S16.001).
- Chiò A, Borghero G, Calvo A, Cappaso M, Caponnetto C, Corbo M, et al. Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis. Lack of efficacy in a dose-finding trial. *Neurology*. 2010;75:619–25.
- Miller R, Forshew D, Katz J, Moore D, Spitalny M, Valan M, et al. Phase II controlled trial of lithium carbonate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010;74(Suppl 2):A200-1. (Abstract S16.002).
- Miller RG, Moore DH, Forshew DA, Katz JS, Barohn RJ, Valan M, et al. Phase II screening trial of lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis: examining a more efficient trial design. *Neurology*. 2011;77:973–9.
- Wicks P, Vaughan TE, Massagli MP, Heywood J. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. *Nat Biotechnol*. 2011;29:411–4.
- Verstraete E, Veldink JH, Huisman MH, Draak T, Uijtendaal EV, van der Kooij AJ, et al. Lithium lacks effect on survival in amyotrophic lateral sclerosis: a phase IIb randomised sequential trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:557–64.
- <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1469-7580.tbr.12345> (última consulta 21 Ago 2012).
- <http://clinicaltrials.gov/ct2> (última consulta 21 Ago 2012).
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (última consulta 21 Ago 2012).
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (última consulta 21 Ago 2012).
- <http://www.embase.com/> (última consulta 21 Ago 2012).
- <http://www.patientslikeme.com/welcome/community/als> (última consulta 21 Ago 2012).
- Wicks P, Massagli M, Frost J, Macedo H, Felzer K, Heywood J. A patient-led trial of lithium in ALS using the internet. *ALS*. 2008;9(Suppl 1):59.
- Al-Chalabi A, Shaw PJ, Young CA, Morrison KE, Murphy C, Thornhill M, et al. Protocol for a double-blind randomised placebo-controlled trial of lithium carbonate in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS) [Eudract number: 2008-006891-31]. *BMC Neurol*. 2011;11:111.
- <http://public.ukcrn.org.uk/Search/StudyDetail.aspx?StudyID=5745> (última consulta 21 Ago 2012).
- Galan L, Muñoz JL, Rodríguez-Rivera FJ, Esteban J, Mascias J, Matias-Giu J. Design of a two paced clinical trial with lithium carbonate as add-on therapy on amyotrophic lateral

- sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(Suppl 1:31.) (Abstract SW340).
36. Armon C. Is the lithium-for-ALS genie back in the bottle? Not quite. *Neurology.* 2010;75:586–7.
  37. Bedlack RS, Maragakis N, Heiman-Patterson T. Lithium may slow progression of amyotrophic lateral sclerosis, but further study is needed. *PNAS.* 2008;E18, 105:E17; author reply.
  38. Andrews JA, Chen IA, Hussain A, Harrington-Moroney G, Bednarz K, Bell D, et al. Safety profile of lithium treatment in patients with ALS: A prospective open-label and off-label cohort studies. *Neurology.* 2009;72(Suppl 3:A361-2.) (Abstract).
  39. Andrews JA, Chen IA, Pageot N, Junatas-Morales R, Dalton K, Harrington-Moroney G, et al. Safety of lithium in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(Suppl 1:74.) (Abstract).
  40. Camu W, Pageot N, Morales RJ. Is lithium therapy safe for ALS patients? *Neurology.* 2009;72(Suppl 3: A362.) (Abstract).
  41. Vanacore N, Galeoti F. A clinical specification for a randomised clinical trial on lithium in amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:E35. Autor reply E36.
  42. Swash M. Lithium time-to-event trial in amyotrophic lateral sclerosis stops early for futility. *Lancet Neurol.* 2010;9:449–51.
  43. Saute JA, Valler L, Schestatski P. The role of lithium in ALS remain unknown. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11:574.
  44. De Carvalho M, Pinto S. Lithium treatment in amyotrophic lateral sclerosis: do we have enough trials? *Expert Rev Neurother.* 2011;11:1693–8.
  45. Gordon PH, Moore DH, Miller RG, Florence JM, Verheijde JL, Doorish C, et al. Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. *Lancet Neurol.* 2007;6:1045–53.
  46. Meininger V, Shefner J, Cudkowics M. Lithium therapy in ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;9:122.
  47. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-bases approach, Part I: clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs.* 2009;23:225–40.
  48. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-bases approach, Part II: clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs.* 2009;23:331–49.
  49. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-bases approach, Part III: clinical safety. *CNS Drugs.* 2009;23:397–418.
  50. Kilts CD. The up and downs of oral lithium dosing. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(Suppl 6):21–6. Discussion 27.
  51. Chen KP, Shen WW, Lu ML. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58:25–9.
  52. Oakley PW, Whyte IM, Carter GL. Lithium toxicity; an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001;35:833–40.
  53. Benatar M. Lost in translation: treatment trials in the SOD1 mouse and in human ALS. *Neurobiol Dis.* 2007;26:1–13.
  54. Lanka V, Cudkowicz M. Therapy development for ALS: Lessons learned and path forward. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;9:131–40.
  55. Swash M. Learning from failed trials in ALS. *Lancet Neurol.* 2007;6:1034–5.