

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE CLINICOQUIRURGICO SANTA CLARA. VILLA CLARA

Valor del carbonato de litio en el tratamiento de las agranulocitosis

Por los Dres.:

Rolando Cuadrado Machado, Laura de la Vega Elias** y Jesús Rodríguez Muñiz**** Cuadrado Machado, R.

Valor del carbonato de litio en el tratamiento de las agranulocitosis.

Se presenta un caso de agranulocitosis, en el cual se emplean las medidas del tratamiento convencional (aislamiento, antibióticos de amplio espectro, transfusiones de masa leucocitaria), sin obtenerse resultado alguno, por lo que al décimo día de su ingreso se decide administrar carbonato de litio en dosis de 1 500 mg diarios con lo que se obtiene una evidente mejoría clínica y hematológica. El paciente es egresado posteriormente asintomático, con cifras de leucocitos, granulocitos y medulograma normales. Se hace una revisión bibliográfica del uso terapéutico del carbonato de litio.

INTRODUCCION

Las granulopenias selectivas constituyen un interesante grupo de enfermedades hematológicas que con frecuencia, por la intensidad de las citopenias que las caracterizan, son justamente calificadas de agranulocitosis.¹ Existe pues, una desaparición o disminución muy intensa de los granulocitos neutrófilos con conservación relativa de linfocitos, eritrocitos y plaquetas.²

La mayor parte de las agranulocitosis, 60-70%, reconocen un origen químico, generalmente medicamentoso, y su patogenia es inmunológica. Un 25-40% de los casos son agranulocitosis idiopáticas y son menos frecuentes las agranulocitosis inmunológicas por iso o autoanticuerpos.

La inducción por drogas o factores ambientales es paralela a la exposición de la población a tales agentes ofensores³ por lo que se ha hecho cada vez más frecuente al aumentar el empleo de agentes quimioterápicos como los inmunosupresores en el tratamiento de los procesos malignos. De hecho, se acepta en el medulograma de la leucemia aguda, un período de agranulocitosis antes de lograr cualquier señal de remisión.

* Profesor auxiliar de medicina interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas, Villa Clara. Especialista de I grado en medicina interna, hospital provincial docente clinicoquirúrgico, Santa Clara, Villa Clara.

** Especialista de I grado en hematología, hospital provincial docente clinicoquirúrgico, Santa Clara, Villa Clara.

*** Especialista de I grado en alergología, hospital provincial docente clinicoquirúrgico, Santa Clara, Villa Clara.

Con otros tipos de medicamentos, la agranulocitosis se presenta en un reducido número de pacientes que representan la mayoría de los casos. La gravedad de las complicaciones, más que su frecuencia, explica su gran importancia.

El litio fue un agente terapéutico utilizado a principios de siglo como antiséptico urinario y se prohibió posteriormente esta indicación por su toxicidad. En 1949, Gade observó que causaba sedación en cobayos y experimentó en humanos, así demostró que el litio reducía la excitación psicótica.⁴

Desde 1970 se ha empleado el carbonato de litio (CO_3Li_2) para el tratamiento de pacientes con psicosis maniaco-depresiva (PMD); estudios realizados a estos pacientes han demostrado la presencia de una leucocitosis reversible en los sometidos a esta terapéutica.⁵ La leucocitosis se debe, por lo general, a la neutrofilia.⁶ Pérez Cruet y colaboradores⁶ realizaron un estudio retrospectivo de 80 pacientes tratados con carbonato de litio y encontraron que el 65% de los mismos presentaron leucocitosis durante la terapia, con notable tendencia a la neutrofilia.

Es conocido que el tratamiento de los pacientes con neutropenias graves, se orienta, además de la medida de aislamiento, la antibioticoterapia y se recomiendan medicamentos que cubran tanto a los microorganismos grampositivos como a los gramnegativos, incluyendo la *Pseudomona aure-ginosa* y se emplean con fiebre e infecciones sospechadas y no como profilaxis de las mismas. Estudios recientes han establecido que los pacientes gravemente neutropénicos, transfundidos con masa leucocitaria y a quienes se le administran los antibióticos adecuados, tienen mejor recuperación de las infecciones graves que los pacientes tratados con antibióticos solamente. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos en los casos en que exista un mecanismo inmunológico (lupus eritematoso o neutropenia inmune demostrada) y ocasionalmente en los casos con neutropenia idiopática crónica. En la mayoría de los pacientes neutropénicos, los andrógenos no tienen un efecto beneficioso demostrado. El carbonato de litio se ha utilizado en pacientes gravemente neutropénicos transfundidos con masa leucocitaria y se obtienen resultados muy variables. Una dosis de 600 miligramos tres veces al día, causa un aumento del recuento de neutrófilos sanguíneos en personas normales.⁷ Además, ha sido reportado por algunos autores⁶ que el recuento elevado de leucocitos va acompañado por un aumento de la capacidad de enlace de la vitamina B_{12} no saturada, proteína producida por los granulocitos, y Chikkappa⁸ señala que la cantidad de enlace de vitamina B_{12} refleja la cantidad total de granulocitos. Además, se reporta⁶ que el litio es un estimulante de la proliferación de colonias de granulocitos "in vitro" e "in vivo". Por esta propiedad de estimulador de la granulopoyesis, el carbonato de litio ha sido utilizado en la recuperación de la aplasia posterior a la terapéutica de inducción, con quimioterapia en leucemias agudas mieloblásticas⁹ y de la leuconeutropenia producida por quimioterapia sistémica en pacientes con carcinoma broncogénico de células pequeñas;¹⁰ se obtiene en ambas revisiones un acortamiento del período neutropénico y de las infecciones.

Motivados por esta propiedad, el carbonato de litio se utilizó en el tratamiento de un paciente con agranulocitosis, lo que a continuación describimos.

MATERIAL Y METODO

El paciente que motivó el interés de nuestra revisión, es un joven, A L M, de 28 años de edad, del sexo masculino, de la raza blanca, técnico hidráulico, que ingresó en nuestro centro en septiembre de 1981. Dos meses antes de su ingreso presentó dengue, para lo cual tomó cantidades apreciables de duralgina, lo que repitió posteriormente por malestar y fiebre.

Diez días previos al ingreso, presentó fiebre alta y malestar general y se le indicó duralgina y ampicilina. Al persistir igual sintomatología acudió al cuerpo de guardia y se le ingresó.

Datos positivos al examen físico:

Toma del estado general, fiebre mantenida en 39-40 grados C, orofaringe congestiva, muy enrojecida, con pequeñas ulceraciones en pilar anterior.

Se realizaron los complementos siguientes:

Hemoglobina: 12,4 g %.

Leucocitos: 900/mm³, observándose solamente linfocitos.

Plaquetas: 200 000/mm³.

Hemocultivos: negativos.

Exudado nasofaríngeo: flora normal.

Urocultivo: negativo.

Coprocultivo: negativo.

RX de tórax: normal.

EKG: normal.

Se exploran función hepática, renal y glicemia, con resultados normales.

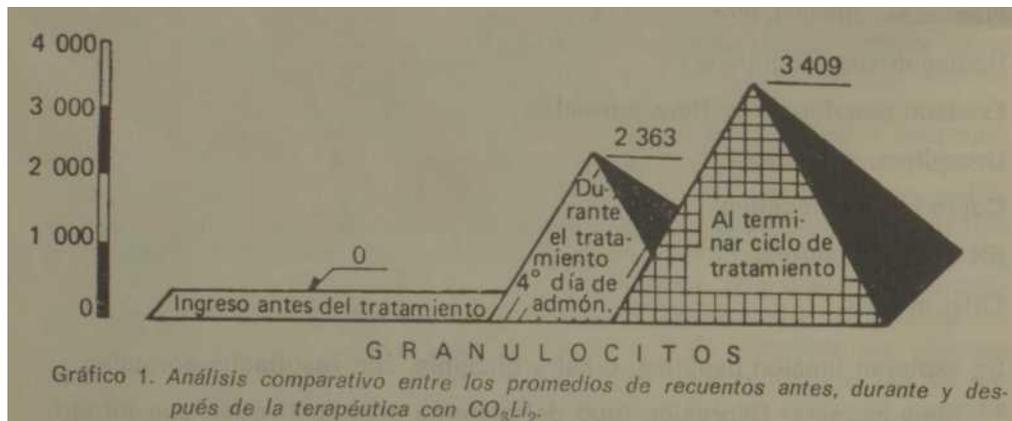
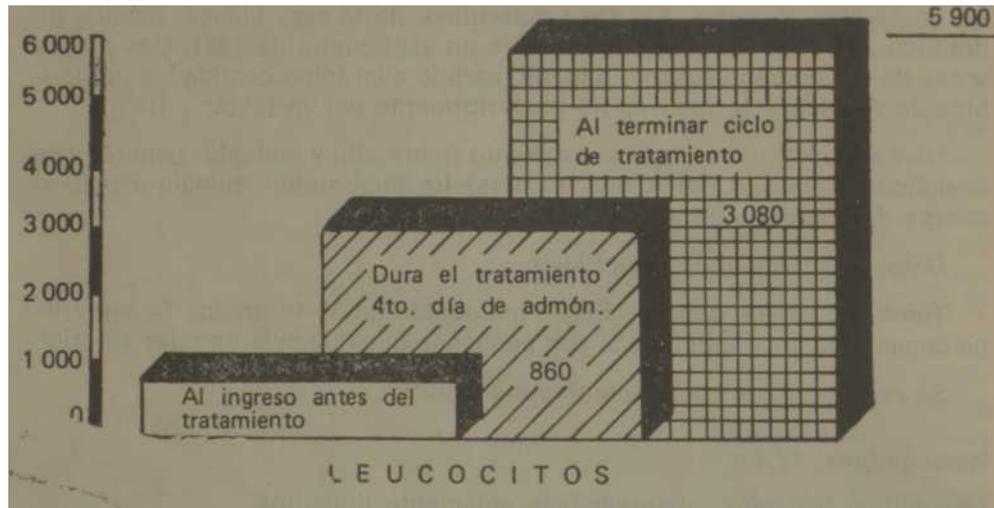
Medulograma: Depresión total del sistema granulopoyético con integridad de los sistemas eritro y megacariopoyético. Se observa aumento de linfocitos maduros, células reticulares y células plasmáticas.

Conclusión: aplasia medular granulocitaria.

El tratamiento se inició aislando al paciente, efectuando la cura de las lesiones de la mucosa oral, antibioticoterapia de amplio espectro y transfusiones de masa leucocitaria, pero al mantenerse la leuconeutropenia severa a pesar de estas medidas, se decidió usar el CO₃Li₂ a dosis de 1 500 miligramos diarios y valorar ulteriormente sus resultados.

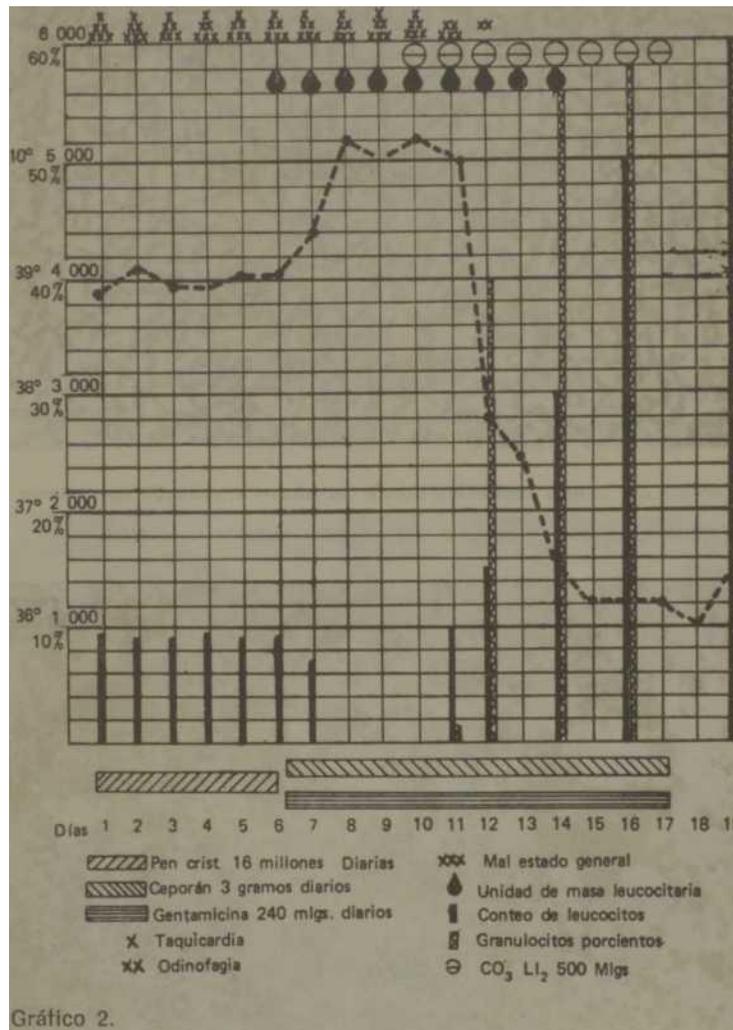
RESULTADOS

En el gráfico 1 se muestra el recuento promedio de leucocitos y granulocitos al ingreso, durante la etapa de tratamiento y posterior al mismo, y se observa aumento progresivo de sus cifras en los días siguientes a la terapia con CO_3Li_2 .



En el gráfico 2 se ilustra la evolución presentada por el paciente desde el inicio de su ingreso, donde el tratamiento impuesto constaba de: antibioticoterapia de amplio espectro y transfusiones cb masa leucocitaria a razón de 2 unidades diarias por espacio de cinco días, sin apreciarse un curso favorable ni clínica ni hematológicamente. A partir del décimo día de evolución, en que se inició el tratamiento con carbonato de litio a dosis de 1 500 miligramos diarios, se comprobó la inmediata respuesta satisfactoria con caída de la fiebre en las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento y la desaparición total de la misma dos días más

tarde lo que se acompañó de disminución progresiva de la odinofagia y rápida recuperación de su estado general. Del mismo modo, se comprobó el inmediato ascenso de los leucocitos y granulocitos que a su ingreso mostraban una cifra de 900 leucocitos sin observarse granulocitos; fue al cuarto día de iniciado el tratamiento con CO_3U_2 que se observó un incremento tanto de la cifra de leucocitos como de granulocitos.



Al paciente se le mantuvo el tratamiento con CO_3U_2 por espacio de siete días, y egresó asintomático nueve días después de iniciado el mismo, constatándose al alta un total de 7 000 leucocitos con un 70% de granulocitos, sin sintomatología clínica alguna y estado general satisfactorio.

Del paciente, objeto de nuestro estudio, se obtuvieron fotografías de láminas de sangre periférica y de médula ósea, las que ilustran las distintas etapas evolutivas antes y después del tratamiento con el carbonato de litio.

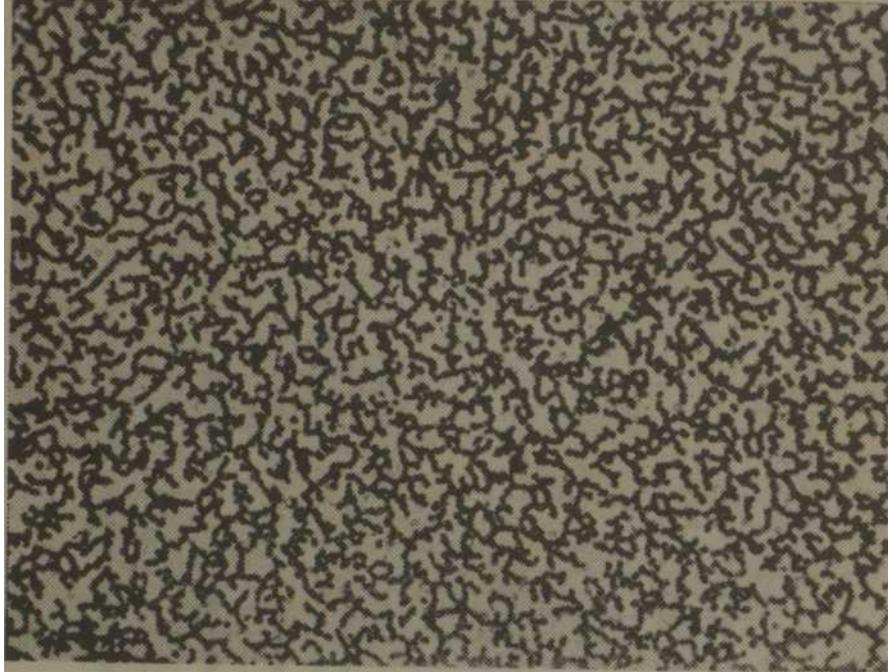
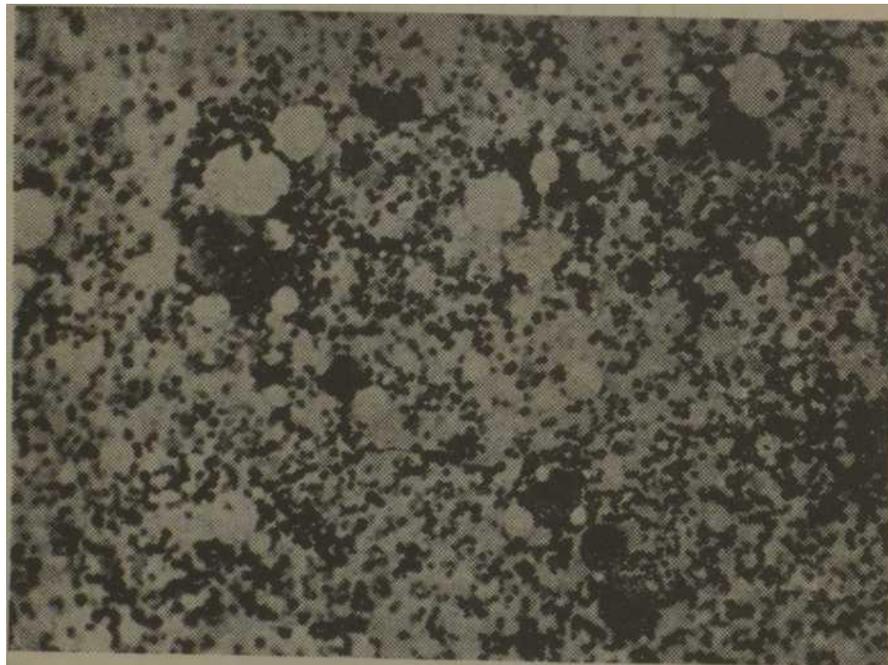


Figura 1. Lámina de sangre periférica donde se observa marcada leucopenia.

Figura 2. Médula ósea con integridad del sistema megacariopoyético.



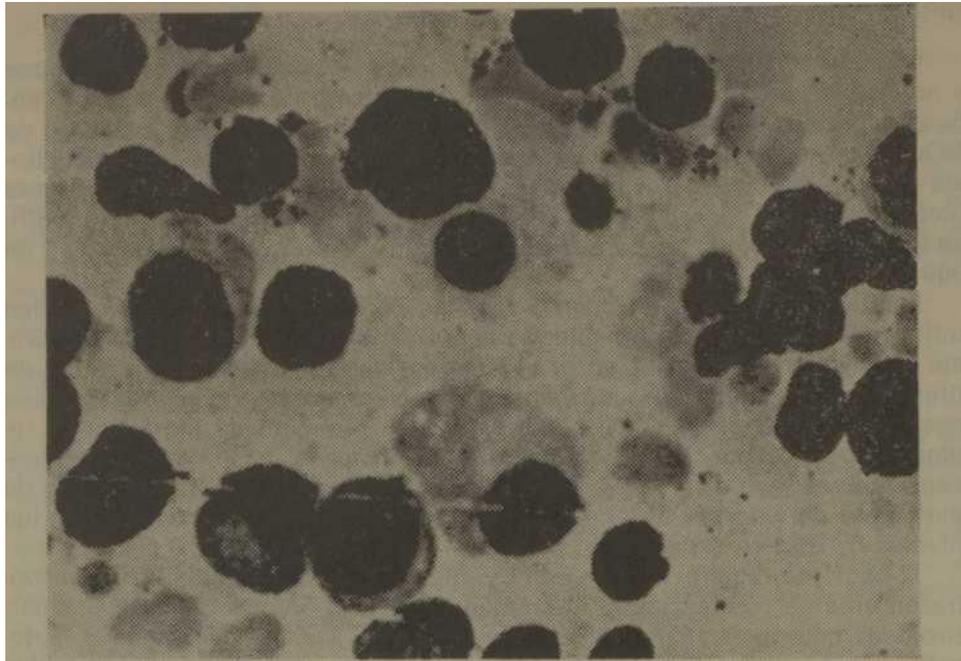


Figura 3. Ausencia de los elementos celulares del sistema granulopoyético en la médula.

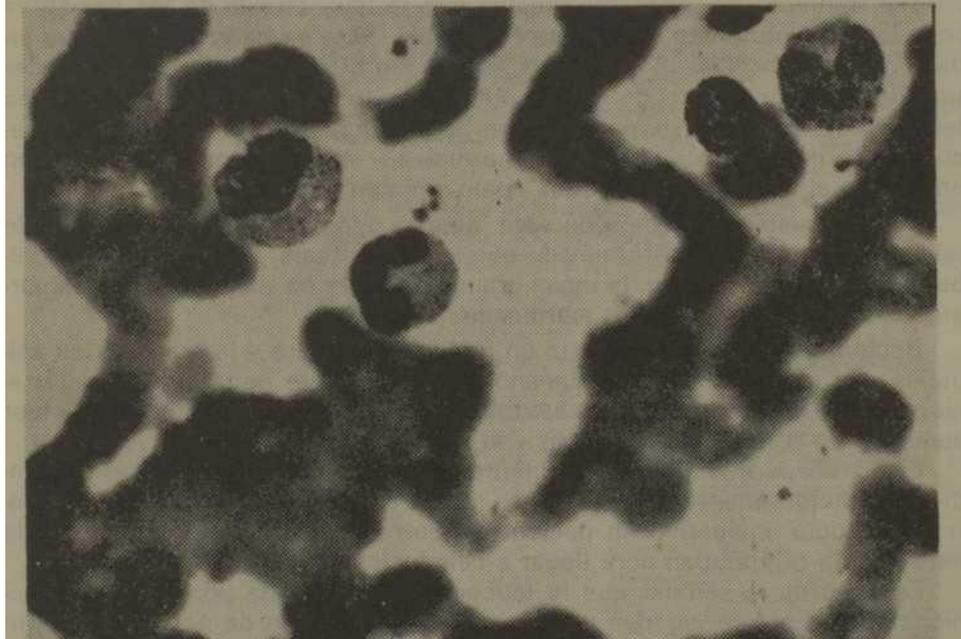


Figura 4. Recuperación del sistema granulopoyético en la médula ósea al terminar el tratamiento con carbonato de litio.

DISCUSION

En nuestro paciente se produjo un aumento en el recuento de leucocitos y neutrófilos en la primera semana del tratamiento con CO_3Li_2 como lo señalan algunos autores.^{6,9} La dosis utilizada en este caso fue de 1 500 mg de CO_3Li_2 diarios y aunque hay algunos autores⁵ que señalan que la leucocitosis no está relacionada con la dosis del medicamento, otros investigadores han demostrado que con dosis de 600 mg o menos, no se obtienen modificaciones granulocitarias y se observan rápidamente cuando la dosis es de 900 mg o más.⁶

Existe discrepancia en cuanto a si las concentraciones de litio sérico influyen en la respuesta granulocitaria. Se señaló *Lapierre*⁵ que no se aprecia correlación estadística entre el aumento de leucocitos y los niveles de litio en sangre. Sin embargo, *Ramesh y colaboradores*⁶ reportaron que los pacientes con una elevación significativa del recuento de granulocitos tenían concentraciones de litio sérico de 0,5 mEq/l o más y que estas concentraciones eran alcanzadas en aquellos pacientes que recibían 900 mg de carbonato de litio por día. En nuestro paciente no se logró cuantificar los niveles de litio en sangre.

El paciente recibió 1 500 mg de CO_3Li_2 durante siete días y no se encontraron efectos colaterales ni alteración de la función renal, cardiovascular, tiroidea, neuromuscular y gastrointestinal. Se señaló por algunos autores^{4,5,10} que pueden producirse vértigos, vómitos, anorexia, temblor de las manos, disfagia, bocio con o sin hipertiroidismo. Un paciente desarrolló diabetes insípida durante la terapia con CO_3Li_2 . Se señala que no existía relación entre el nivel de litio sérico y la toxicidad subsecuente.

Los trabajos revisados^{5,6,11} señalan que la leucocitosis de los pacientes tratados con carbonato de litio es reversible. Pero se ha reportado⁶ que en pacientes neutropénicos una dosis de 900 mg o más, como para mantener un nivel de litio sérico de 0,5-1,5 mEq/l, produce la normalización de los leucocitos.⁶ En nuestro paciente se ha mantenido evolutivamente el recuento de leucocitos y neutrófilos normales y no se encontró disminución en cuanto al número de linfocitos como señalan algunos autores.^{5,6,11}

El mecanismo de acción de este agente terapéutico no está definido aún, pero sí está bien determinado que la leucocitosis y la neutrofilia se deben a un aumento real de la masa granulocitaria y no a una simple desmarginación de los granulocitos marginados.^{5,11}

Recientemente se ha descrito un factor en el suero y la orina de los animales, así como en sujetos humanos normales, que estimula la proliferación y maduración de los granulocitos. Se estima que el litio pudiera actuar aumentando o mejorando la actividad de este factor granulopoyético.⁶

Este trabajo presenta a un paciente con neutropenia severa que respondió satisfactoriamente al tratamiento con el CO_3Li_2 ; sin embargo, se requiere un estudio evaluativo en pacientes neutropénicos con la utilización de este agente terapéutico para llegar a conclusiones más firmes.

Es importante señalar que la leucocitosis producida por el litio es benigna.⁷ No obstante, quedan por investigar los efectos de este tratamiento a largo plazo y si el litio es capaz de producir la proliferación o diferenciación de células leucémicas.

SUMMARY

Cuadrado Machado, R. et al. *Valué ul lithium carbonate in the treatment of agranulocytosis*.

A case of agranulocytosis is presented. In this case conventional treatment (isolation, wide spectrum antibiotics, leukocytic mass transfusion) is used without obtaining any kind of result, so at the 10 day of admission it is decided to administer 1 500 mg daily of lithium carbonate and an evident hematologic improvement is obtained. Furtherly, the patient is discharged from the hospital being asymptomatic. with normal figures of leucocytes, granulocytes and medullogram. A bibliographic review of the therapeutical use of lithium carbonate is made.

RÉSUMÉ

Cuadrado Machado, R. et al. *Valeur du carbonate de lithium dans le traitement des agranulocytoses*.

Il s'agit d'un cas d'agranulocytose dans lequel on emploie les mesures du traitement conventionnel (isolement, antibiotiques à large spectre, transfusions de masse leucocytaire), sans obtenir aucun résultat; pour cette raison, le dixième jour de son admission on a décidé d'administrer du carbonate de lithium en doses de 1 500 mg par jour, ce qui a été suivi par une amélioration évidente de l'état général et sur le plan hématologique. A la sortie de l'hôpital, le malade était asymptotique, avec des chiffres de leucocytes, de granulocytes et médullogramme normaux. Il est réalisé une revue bibliographique sur l'emploi thérapeutique du carbonate de lithium.

BIBLIOGRAFIA

1. *Cuturiño, J. y cols.*: Agranulocitosis adquiridas-transitorias o autoperpetuables de probable patogenia inmune. Análisis de 44 casos. *Sangre* 24 (5-B): 81 9-827, 1979.
2. *Castillo Cofiño, R.; P. Farreras Valenti*: Agranulocitosis. *Enfermedades de la sangre y Org&nos Hematopoyéticos. Tratado de Patología y Clínicas Médicas. T. 5, Barcelona, Ed. Salvat. P. 755.*
3. *Valentine William, No.*: El estado leucopénico y la agranulocitosis. *Tratado de Medicina Interna de Cecil Loeb. México, Ed. Interamericana, 1978. P. 1760-1765.*
4. *Gracia, R. M.; I. Morales y cols.*: El Carbonato de Litio al Servicio de la Psiquiatría. La Habana, Centro Dispensarial de La Habana, septiembre, 1970.
5. *Lapierre, G.; R. B. Stewart*: Lithium Carbonate and leucocytosis. *Am Hosp* 37: noviembre, 1970.
6. *Ramesh, C. G. et al.*: Efficacy of lithium in rheumatoid arthritis with granulocytopenia (Felty's Syndrome). *Arthritis Rheum* 18: 179-194, Mar-Apr, 1975.
7. *Dole, D. C.*: Enfoque General del tratamiento de la neutropenia. *Terapéutica de Conn. Barcelona, Ed. Salvat, 1978. P. 363.*
8. *Chikkappa, G. et al.*: Correlation between various blood white cell pools and the serum Vitamine B₁₂ binding capacities. *Blood* 37: 142, febrero, 1971.
9. *Ness, P. M. et al.*: Therapeutic complications in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 301: 557-558, September, 1979.
10. *Lyman, G. Ch. C. et al.*: The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N Engl J Med* 302: 257-260, 1980.
11. *Tisman, G. et al.*: Evidence that lithium induces human granulocyte proliferation: Elevated serum vitamin B₁₂ binding capacity in vivo and granulocyte proliferation in vitro. *Br J Haematol* 24: 767-771, 1973.

Recibido: 17 de octubre de 1983

Aprobado: 18 de octubre de 1983

Dr. Rolando Cuadrado Machado

Ave Libertadores # 208, e/ J. Menéndez y Danielito,
Santa Clara.