
Nuestros autores hace 30 años

Abián Montesdeoca Melián.
Centro de Salud de Guanarteme.
Las Palmas de Gran Canaria.

Comentarios al artículo: Neutrofilia inducida por carbonato de litio. Aspecto funcional. J. C. Rodríguez-Luis, R. Porta Aznárez, M. Moya, E. Doménech y F. Barroso. Publicado en Medicina Clínica (Barcelona) 1983; 81:103-104.

Año 1983. En medio de una nube de polvo, Fred Stevenson, un pediatra formado en Oxford, descendía por la escalinata de un maltrecho aeroplano en el aeropuerto de Semipalatinsk, actual Semey, Kazajistán. Llevaba años estudiando el efecto de la radiación generada por pruebas nucleares en la salud infantil y se había propuesto realizar investigaciones en secreto en la zona de pruebas más caliente de la URSS en su carrera atómica contra EEUU.

Oficialmente, se encontraba en el terreno para colaborar con las autoridades rusas en el análisis de las aguas contaminadas del río Seim, haciéndose pasar por biólogo y ostentando el falso nombre de Vladímir Sergéevich Popov, además de un también falso título de Doctor en Biología por la Universidad Estatal de Leningrado.

Un accidente de automóvil había acabado con la vida de sus padres, por lo que sus tíos, residentes en la Unión Soviética, lo acogieron desde los 9 años. Su tío por parte de madre, Sergei Popov, un influyente abogado ruso, se empeñó en que el pequeño Fred conociera mundo y trabajó para que el hijo de su hermana más querida consiguiera dedicarse a su gran pasión desde niño: la medicina.

Fred no sólo estudió medicina. Se aplicó en idiomas y así hablaba a la perfección el inglés mamado desde la cuna, el ruso como consecuencia del trágico desenlace de sus padres, el chino mandarín y el alemán, lenguas a las que dedicó muchos años de su vida. La pediatría lo cautivó y en especial la hematología pediátrica, especialidad que ejerció durante 8 años en el John Radcliffe Hospital de la ciudad de Oxford. Durante su actividad profesional, tuvo la oportunidad de tratar a varios pacientes procedentes de Kazajistán, los cuales presentaban evidentes efectos de una radiación ambiental excesiva. Su interés por la investigación y su ímpetu se mezclaron para intro-

ducirlo, casi sin quererlo, en una red británica de espionaje encargada de descubrir los tremendos efectos nocivos que en la población local tuvieron las pruebas nucleares rusas desarrolladas desde los años 50 en Kúrchatov.

-Bienvenido, Dr. Popov-, espetó un individuo braquítico vestido con un traje gris y de tez castigada por el sol. Sus ojos rasgados miraban fijamente, como lo hacen las personas que transmiten algo más que palabras cuando te hablan.

-Gracias-, contestó Fred, mientras se ajustaba las gafas oscuras de pasta negra, regalo de un amigo de Leningrado. Se disponía a pisar suelo en lo que hoy es el noveno país más extenso del mundo.

-Usted debe de ser...-. -Kapan Armanóvich, jefe del laboratorio de análisis de aguas de Kazajistán-. -Le mostraré el lugar que será su hogar en los próximos meses, pues imagino que le apetecerá descansar, tras tan largo viaje-.

Montaron en un coche oficial último modelo y se dirigieron con escolta a la salida del aeropuerto. El trayecto fue corto, apenas 20 minutos después de atravesar un poblado semi-abandonado (o eso parecía), el coche se detuvo a las puertas de un gran complejo de edificios de reciente construcción rodeado de vallas de 3 metros de altura.

-Bienvenido al laboratorio, Dr. Popov. Su habitación está en la novena planta. Mañana acérquese a la Dirección antes de las ocho, buenas noches-, dijo el hombrecillo, mientras le proporcionaba una bolsa de papel con algo que debía de ser la cena.

Sin tiempo para reaccionar, Fred se vio de repente a oscuras, acostado entre cuatro paredes diáfanas y con el silbido del viento y el sonar de sus tripas vacías como sonido ambiente. El recibimiento no había sido muy halagüeño, que digamos.

Fred madrugó y se propuso conocer las instalaciones "a su aire", con la esperanza de diseñar su estrategia oculta. Tras un contundente

... desayuno a base de alforfón, mantequilla y leche, se aventuró por entre los pasillos de aquel laberinto, hasta que llegó a una puerta verde oscura con un cartel que rezaba: "Departamento médico". Tocó tímidamente y al entornar la puerta, surgió de la habitación un individuo sonriente que parecía estar espe-rándolo.

—Vladimir Popov, ¿no es cierto?—.

—En efecto y ¿usted es?—. —Soy el Dr. Abai Lemánovich, voluntario médico del labora-torio—.

—Supongo que estará ansioso por visitar el hospital local. Le he estado observando en silencio desde que bajó a desayunar. Usted no es biólogo, ¿verdad? Algo me dice que busca algo más que el conocer el estado de salubridad de las aguas de abastecimiento procedentes del Seim. ¿O me equivoco? No se asuste, no le delataré, me inspira con-fianza—.

Fred asintió ligeramente, esbozando una sonrisa, pues un inesperado clima de complicidad había llenado en un instante la estancia. Trató de adivinar la forma en la que este desconocido había descubierto todo su plan, sin embargo, se dejó guiar por su instinto y no hizo más preguntas.

—Nuestros antepasados amaestran águilas para cazar zorros en la estepa, Dr. Popov. No hay raposo que pase inadvertido ante mi vista. Sé que es usted médico, Vladimir, yo también tengo mis fuentes... Ambos amamos esta profesión y quere-mos a nuestros pacientes. Eso nos lleva a arriesgar nuestras propias vidas por ellos. No tiene que proporcionarme ningún de-talle, si no quiere—, sentenció el Dr. Lemá-novich.

—Mi nombre es Fred. Soy pediatra y llevo años tratando a niños kazajos que sufren los terribles efectos de la radiación incon-trolada. Quiero saber de qué manera el go-bierno ruso está utilizando a la población local como conejillos de indias. Me temo que se están llevando ensayos ocultos y pruebas en terreno que no respetan los principios éticos más básicos. Eso es lo que me ha traído hasta aquí, Abai y no sé qué extraño sentimiento de confianza me hace confesárselo en este preciso instante—.

Pasaron horas hablando de los efectos de la radiación en los pacientes y ambos entendi-ron que su colaboración mutua resultaría la clave del gran misterio que estaba viviendo la población del lugar.

Todos los días por la tarde, Fred acudía a la planta pediátrica del hospital. Junto a su co-lega Abai, analizó los hemogramas de los 12 pacientes ingresados aquella semana por complicaciones infecciosas graves que habían sobrevivido a los primeros días de tratamien-to. La mayoría de ellos mostraban cifras de neutrófilos en sangre que no superaban los 300 por mm³. Los efectos de la radiación incontrolada se mostraban a diario en las consultas. Los tumores sólidos de toda loca-lización, las leucemias linfoblásticas, las neu-tropenias profundas y las aplasias medulares habían aumentado su incidencia anual drás-ticamente en los últimos 30 años. El colecti-vo más afectado por las aplasias medulares y neutropenias era el que incluía a los meno-res de 6 años, pacientes que solían contraer graves infecciones bacterianas y fúngicas que culminaban en muerte en el 75% de los ca-sos.

—Mañana llegará el cargamento de trata-miento de rescate desde Moscú, Dr. Popov. Aún no sabemos nada sobre la composi-ción de dicho fármaco milagroso, pero ase-guran que será eficaz en el tratamiento de la neutropenia—.

Abai se mostraba esperanzado, ya que tras incesantes protestas y solicitudes de ayuda a los diferentes estamentos, por fin habían re-cibido una respuesta positiva desde Moscú.

El camión que transportaba la valiosa mer-cancía llegó sobre las 17:00 horas. Las cajas, todas de madera y delicadamente embala-das, eran fácilmente reconocibles por una eti-queta de fondo azul marino y letras negras, donde se especificaba: protocolo KZ001983a. Cada caja contenía 6 envases de cristal de a litro que contenían una fórmula líquida trans-parente. Cuando Fred leyó la composición de las botellas, corrió al encuentro de Abai para decirle:

—Camarada, se han equivocado. ¡Nos han enviado 150 Kg de envases llenos de litio! Ha debido de ser un error, esta mercancía tendría que haberse enviado al sanatorio mental de Semipaltinsk—.

-Dr. Popov, no se engañe, este es el tratamiento que esperábamos...-

-Este mismo año he leído un interesante artículo publicado por unos médicos españoles en referencia al efecto que sobre el número total de neutrófilos tiene el tratamiento continuado con litio. Es fascinante. Además, si se nos hace poca la cantidad que nos han enviado, podremos conseguir los mismos efectos usando una dosis inferior y una dieta restringida en sal. ¿Se le ocurre por qué, Dr. Popov?-

¿Se les ocurre a ustedes, lectores de Canarias Pediátrica? Ya lo desvelaremos más adelante...

Introducción

Es para mí un placer comentar en esta ocasión un trabajo firmado por un gran médico al que considero amigo, colega, compañero y maestro. En 1983 el Dr. Rodríguez Luis publicaba junto a otros cuatro firmantes (todos muy conocidos por los profesionales dedicados a la pediatría en Canarias) un artículo en relación a uno de los efectos hematológicos de una droga utilizada desde hace más de 50 años en psiquiatría: el litio¹.

He de reconocer que hasta que leí este artículo que me envió el Dr. García Nieto (también amigo, colega y maestro), desconocía que el litio pudiera tener algún efecto en los recuentos de células sanguíneas y, mucho menos, lo especialmente eficaz que resulta en la reversión de la neutropenia tanto primaria como adquirida.

En la parte introductoria del artículo, los autores presentan el estudio y se proponen valorar el recuento de leucocitos y aspectos relacionados con su función oxidativa (prueba de reducción del nitroazul de tetrazolio o NAT) en dos poblaciones diferentes de adultos. El test NAT o NBT es desde hace más de 40 años una valiosa técnica del laboratorio de inmunología que nos permite medir *in vitro* la capacidad del neutrófilo para generar radicales libres, con lo que se evalúa la actividad de la NADPH oxidasa. La prueba consiste en añadir a una gota de sangre venosa fresca colocada en un portaobjetos, una solución de tetrazolio (incolore). Tras incubarla a 37°C, los neutrófilos captan el compuesto y a continuación se adiciona a la mezcla un activador del fagocito, ya sea un éster de forbol (PMA) o

componentes de la pared bacteriana. Al activarse la NADPH oxidasa, el anión superóxido genera la reducción del tetrazolio y se forman gránulos de formazán (color azul oscuro), los cuales son visibles al microscopio óptico. Cuando este test está alterado, cabe sospechar la presencia de una enfermedad granulomatosa crónica o un déficit de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Al ser una prueba de validación subjetiva, cabe esperar un porcentaje de falsos negativos, especialmente en aquellos pacientes con alteraciones parciales de la NADPH oxidasa. Cabe reseñar que el primer firmante del trabajo que estamos comentando ya había publicado en 1980 su experiencia en la realización del NBT en una población de recién nacidos sanos².

Aunque no se especifica el tipo de estudio del que se trata, se puede interpretar como uno de cohortes, donde se investigan las variaciones en el recuento leucocitario en dos grupos según estén expuestos o no al carbonato de litio.

Material y métodos

Se estudiaron un total de 40 individuos enrolados de forma voluntaria, de ellos 35 eran sanos y 5 eran pacientes sometidos a tratamiento con carbonato de litio (300 mg por vía oral cada 8 horas) por presentar alguna enfermedad psiquiátrica susceptible de ser tratada con dicho fármaco. No se explica la razón de elegir ese número de pacientes, el cual se estimó como suficiente por los investigadores. Todos los participantes eran adultos, de ambos sexos y con una edad media de $31,7 \pm 9,32$ años los sanos (grupo A) y $34,6 \pm 8,02$ años los sometidos al tratamiento (grupo B). Se especifica que ninguno de los pertenecientes al grupo B tramitaba enfermedad infecciosa alguna en ese momento (no se hace referencia a posibles enfermedades inflamatorias, oncológicas u otros fármacos que pudieran alterar la cifra de leucocitos). El recuento leucocitario se efectuó con un hemocitómetro, para realizar el test NAT se siguió la técnica de Park y colaboradores con pequeñas modificaciones y la litemia se midió con un espectrómetro de absorción atómica (Perkin Elmer).

Resultados

Una vez hecho el análisis, los autores encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los dos grupos en cuanto al recuento total de leucocitos, neutrófilos,

... linfocitos y neutrófilos con NAT positivo. El grupo A (sin tratamiento con litio) tenía una media de leucocitos en sangre periférica de $6237 \pm 1330/\text{mm}^3$, frente a los $10240 \pm 1374/\text{mm}^3$ que tenían de media los individuos del grupo B. Si nos referimos específicamente a los neutrófilos, en el grupo B se determinó una media de $6103 \pm 1437/\text{mm}^3$, frente a los $3162 \pm 935/\text{mm}^3$ de los controles. En cuanto a los linfocitos, también el grupo B poseía una media significativamente superior a la del grupo control, pero dicha elevación era menos marcada. El incremento medio de neutrófilos en sangre periférica de pacientes tratados con carbonato de litio fue de 1,93, mientras que para los linfocitos fue tan solo de 1,22.

Para evitar la aparición de algunos sesgos en el estudio, habría sido deseable controlar aún más a las cohortes, cerciorándonos de que no tomaban ninguna otra medicación que pudiera haber influido en el recuento de polimorfonucleares (glucocorticoides, beta-agonistas), por ejemplo. Tampoco se especifica de qué manera se descartó la presencia de infecciones en los participantes.

Para concluir con los resultados, los autores comentan que la litemia media en los pacientes tratados fue de $0,54 \pm 0,056 \text{ mg/dl}$, sin llegar a constatarse efecto adverso alguno atribuible a la medicación en ningún integrante del grupo B. No hubo diferencias en cuanto al test NAT y todos los pacientes presentaban neutrófilos con plena capacidad oxidativa (como era de esperar, por otra parte). El incremento en el número total de neutrófilos observado en el grupo B, implicó también un mayor número de fagocitos NAT positivos en los individuos tratados con litio con respecto a los no tratados.

Discusión

Existen múltiples trabajos que demuestran la acción moduladora del litio en diversos aspectos de la hematopoyesis³. Nuestros compañeros citan en su bibliografía algunas de las referencias más antiguas al respecto, las cuales datan de 1971^{4,5}. En ellas se pone el foco en la asociación entre leucocitosis y el tratamiento con litio, pero no fue hasta 1978 cuando Stein y colaboradores demostraron que el aumento en la cifra total de neutrófilos en sangre periférica no se debía a la movilización de fagocitos desde otras localizaciones, sino a un aumento real en la producción me-

dular vía G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos)⁶. El carbonato de litio se ha mostrado eficaz no sólo en el tratamiento de diversos tipos de neutropenia (incluyendo la inducida por clozapina⁷), sino también en estimular la producción de plaquetas y células CD34+(pluripotenciales)³. Dicho ión se administra por vía oral, carece de efectos adversos importantes cuando se usa en tratamientos de corta duración y es mucho más barato que el G-CSF.

En el aspecto que nos ocupa, el trabajo de nuestros colegas canarios apoya aún más lo observado en múltiples investigaciones precedentes: las sales de litio estimulan la producción medular de neutrófilos. Ese efecto parece mediado por un factor humoral que aumenta la síntesis de G-CSF y con ello el recuento de neutrófilos en sangre periférica.

Si atendemos a los aspectos funcionales del neutrófilo, existen publicaciones con conclusiones encontradas. Algunos investigadores encuentran que los fagocitos de los pacientes tratados con litio presentan capacidades normales o incluso aumentadas respecto a controles no tratados (como nuestros colegas del estudio realizado en Tenerife¹), mientras otros demuestran por un lado una capacidad bactericida disminuida de los neutrófilos estimulados por el litio (debido a una excesiva activación del sistema microtubular⁸) y por otro, déficits en la adherencia celular⁹.

El litio se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral, su volumen de distribución se aproxima a la cantidad total de agua corporal y su paso al sistema nervioso central es lento, requiriendo un tiempo para conseguir niveles estables. Se excreta fundamentalmente por la orina y, tras ser filtrado por el glomérulo, es reabsorbido hasta en un 80% en el túbulo proximal. Dicho proceso de se lleva a cabo a través de los mismos mecanismos de reabsorción activa de sodio, estableciendo aparentemente, una competencia entre sodio y litio por los sistemas enzimáticos responsables de la reabsorción tubular. He aquí la explicación de que una dieta pobre en sal podría ayudar a los niños kazajos de nuestra historia inventada a mantener los efectos potenciadores de la granulopoyesis utilizando una menor dosis de litio³.

Ha sido una sorpresa para mí el descubrir todos los efectos que sobre la hematopoyesis puede tener este ión. Ahora sólo queda saber

por qué razón no se ha propugnado su uso en neutropenias prolongadas o como movilizador de células madre previo al trasplante de médula ósea, evitando el empleo de fármacos mucho más caros y de administración distinta a la oral. Quizás en números posteriores de esta revista algún hematólogo pediátrico pueda respondernos a esta pregunta. Ahí queda el guante.

Bibliografía

- Rodríguez-Luis JC, Porta Aznárez R, Moya M, Doménech E, Barroso F. Neutrofilia inducida por carbonato de litio. Aspecto funcional. *Med Clin (Barc)* 1983; 81:103-104.
- Rodríguez-Luis JC, Doménech E, Moya M. Valoración de nitroazul de tetrazolio en el período neonatal. *An Esp Pediatr* 1980; 13: 277-282.
- Focosi D, Azzarà A, Kast RE, Carulli G, Petrini M. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol* 2009; 85: 20-28.
- Murphy AL, Goodwin FK. Leukocytosis during lithium treatment. *J Psychiatry* 1971; 127:1559-1561.
- Shopsin S, Friedman R, Gerson S. Lithium and leukocytosis. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:923-928.
- Stein RS, Hanson G, Koethe S, Hansen R. Lithium-induced granulocytosis. *Ann Intern Med* 1978; 88:809-810.
- Mattai A, Fung L, Bakalar J, Overman G, Tossell J, Miller R, Rapoport J, Gogtay N. Adjunctive use of lithium carbonate for the management of neutropenia in clozapine-treated children. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24(7):584-589.
- Cohen M, Zakhireh B, Metcalf J, Root R. Granulocyte function during lithium therapy. *Blood* 1979; 53:913-915.
- McGregor R, Dyson W. Effect of lithium on granulocyte adherence. *Clin Res* 1978; 3:352.

