

11218
12



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

Servicio de Hematología
Hospital General de México Secretaría de Salud

Efecto del Carbonato de Litio en Granulocitopenias Secundarias a Quimioterapia en pacientes con Neoplasias Hematológicas

T E S I S

Que para obtener la Especialidad en
HEMATOLOGIA CLINICA
Presenta

DR. VICTOR F. SALES-CARMONA



México, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SERVICIO DE HEMATOLOGIA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. SECRETARIA DE SALUD

TESIS

EFFECTO DEL CARBONATO DE LITIO EN GRANULOCITOPENIAS

SECUNDARIAS A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON

NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS

ALUMNO: VICTOR F. SALES CARMONA

ASESOR: DR. ROMEO GONZALEZ CONSTANDSE

MEXICO 1985

MEXICO, D.F., A 20 DE MAYO DE 1985.

A QUIEN CORRESPONDA:

POR MEDIO DE LA PRESENTE SE HACE DE SU
CONOCIMIENTO LA APROBACION (SE DA VISTO BUENO) POR HABER
REALIZADO SU TRABAJO DE TESIS.

PRESENIADO POR, VICTOR F. SALES CARMONA
ALUMNO DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA, CON
SEDE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DE LA SECRETARIA DE
SAUD.

A T E N T A M E N T E


DR. ROMEO GONZALEZ CONSTANDE

DESEO AGRADECER PROFUNDAMENTE LA GUIA QUE DURANTE MI
CARRERA HE RECIBIDO DE MI MAESTRO EL DR. ROMEO GONZALEZ
CONSTANDSE, ASI COMO SUS MULTIPLES ENSEÑANZAS EN EL
TERRENO DE LA HEMATOLOGIA.

AL DR. ISAI SANTIAGO ARANDA QUIERO PATENTIZARLE
MI RECONOCIMIENTO POR EL GRAN APOYO QUE SIEMPRE
ME HA BRINDADO.

C O N T E N I D O

- I INTRODUCCION.
- II EFECTOS DEL CARBONATO DE LITIO.
- III OBJETIVOS DEL ESTUDIO.
- IV MAIERIALES Y METODOS.
- V RESULTADOS.
- VI DISCUSION.
- VII BIBLIOGRAFIA.

EFECTO DEL CARBONATO DE LITIO EN LAS GRANULOCITOPENIAS SECUNDA-
RIAS AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON NEOPLA-
SIAS HEMATOLOGICAS.

R E S U M E N.

Con la finalidad de conocer el efecto del carbonato de litio en las granulocitopenias inducidas por quimioterapia, se estudiaron 18 pacientes con leucemia y linfoma, se les administró carbonato de litio simultáneamente con la quimioterapia antineoplásica y se valoró su respuesta en comparación con la quimioterapia convencional administrada previamente. De los 18 pacientes estudiados 16 presentaron respuesta favorable, incrementado sus cifras de -- granulocitos cuando se administró simultáneamente carbonato de li tio con la quimioterapia. Aún en los 2 pacientes que no presenta ron incremento de sus cifras de leucocitos y granulocitos, éstos no mostraron leucopenia o granulocitopenia severas. Durante el - curso del tratamiento con carbonato de litio no se apreció, desde el punto de vista clínico, la evidencia de procesos infecciosos. Los efectos secundarios fueron mínimos y cedieron al suspender - el medicamento.

INTRODUCCION.

El progreso en el tratamiento de los padecimientos neoplásicos, -- particularmente en el campo de la Hematología ha sido importante -- en los últimos años. La introducción de quimioterápicos efectivos para el tratamiento de la leucemia aguda en 1948 (1); el conoci--- miento del ciclo celular y su cinética y posteriormente el descu--- brimiento de nuevos quimioterápicos (2) conociendo su sitio y forma de acción, efectos secundarios (3) y su racionalizada combina--- ción o asociación con radioterapia, han tenido como consecuencia -- el incremento en forma substancial de la sobrevida de los pacien--- tes con leucemia, linfomas malignos y la enfermedad de Hodgkin -- (4,5,6,).

En la actualidad no es raro ver pacientes pediátricos con leucemia, enfermedad de Hodgkin o linfomas y adultos, con estas dos últimas, en etapas tempranas, libres de enfermedad por períodos de más de -- cinco años. Las nuevas modalidades de tratamiento con quimiotera--- pia también han propiciado mejores resultados en pacientes en eta--- pas más avanzadas. (7,8).

La administración de quimioterapia no está exenta de riesgos, el -- éxito del tratamiento depende de la adecuada selección del esquema terapéutico de acuerdo con la neoplasia, de la tolerancia del pa--- ciente y el control apropiado de los efectos secundarios, se han -- descrito múltiples efectos adversos de los quimioterápicos entre los

que se encuentran: el daño hepático, la cardiomiopatía, la fibrosis pulmonar y hepática la cistitis hemorrágica, el síndrome de Cushing, la diabetes, la inmunosupresión, la hipoplasia de la médula ósea, etc. (9,10,11,12,13,14).

El efecto que se persigue con la quimioterapia, es la destrucción del mayor número de células malignas que se desarrollan fundamentalmente en los órganos linfáticos y en la médula ósea y que potencialmente pueden infiltrar cualquier otro órgano; la acción de la quimioterapia no es selectiva contra las células neoplásicas sino que su efecto es indiscriminado sobre todas las células proliferantes, cuya mayor cantidad se encuentra en la médula ósea. Las series celulares que en ésta se desarrollan son afectadas en forma importante. Después de administrar la quimioterapia los efectos secundarios debidos a la hipoplasia celular se van atenuando de acuerdo con la progresiva recuperación de la médula ósea, apareciendo nuevamente con la siguiente aplicación de quimioterapia. (15,16,17).

Durante los períodos de aplasia, la trombocitopenia y la leucopenia exponen a los pacientes a hemorragias e infecciones severas, ambas constituyen la causa principal de muerte en los pacientes con leucemia y linfoma. En 1965 se señalaba a la septicemia como responsable del 80 % de las muertes en pacientes con leucemia (18) y en los últimos años el porcentaje se encuentra entre el 44 y el 66 %. Cuando se asocian las causas de muerte por infección y por hemorragia ----

los porcentajes son del 75 % (19,20,21). Aún cuando se han mejorado los porcentajes de sobrevida, la relación neoplasia hematológica - infección, sigue siendo importante, la mielosupresión y la inmunodeficiencia están asociados con la producción de los procesos infecciosos cuyos agentes etiológicos son los gérmenes gram negativos hongos y protozoarios fundamentalmente y los gérmenes gram positivos y los virus en menor frecuencia pero con semejante gravedad - (22).

Los pacientes con leucemia y linfoma sufren una importante disminución de sus mecanismos de defensa que los hace más susceptibles a los procesos infecciosos y a tener una mala respuesta al tratamiento con antibióticos.

El mayor riesgo de infección ocurre cuando existe neutropenia absoluta inferior a 1000 por mm³; y es más grave el proceso infeccioso cuando el recuento de neutrófilos en sangre periférica es de 100 o menos granulocitos por milímetro cúbico. Se calcula que el 68 % -- de los procesos infecciosos graves en los pacientes con leucemia se producen cuando existe neutropenia; el 53 % en los pacientes con -- linfoma y el 25 % en la de Hodgkin. (23).

En los pacientes pediátricos la neutropenia también se asocia con los procesos infecciosos mortales; en los casos de septicemia ocurrida en niños con neoplasias hematológicas se encontró que el 100% de ellos presentaba neutropenia de menos de 100 por mm³ en el momento

to del diagnóstico. (23,24).

Un evento más que revela la relación neutropenia infección grave - - en pacientes con neoplasias hematológicas es que la tasa de morta--- lidad de los pacientes con leucemia aguda es del 80 % cuando tienen neutropenia de menos de 100 por mm3 durante una semana, pero si es-- ta cuenta se eleva a más de 1000 por mm3, la tasa disminuye hasta en un 32 %.

La buena respuesta al tratamiento con antibióticos en los procesos - infecciosos graves de los pacientes con neoplasias hematológicas --- está relacionada con la cuenta de neutrófilos. Los porcentajes de - buena respuesta al tratamiento de septicemia por gérmenes gram negativos tratados con Polimixina, Gentamicina, Tobramicina y Carbenicilina, se ven mejoradas cuando las cifras de granulocitos son mayores - de 100 por mm3 en la biometría hemática y se va superando a medi-- da que las cifras celulares se incrementan. (25).

Las medidas que se han empleado para tratar de resolver o de dismi-- nuir las tasas de mortalidad por infección en los pacientes con linfoma se orientan a cuatro aspectos: medidas profilácticas; transfusión de granulocitos; descubrimiento de nuevos antimicrobianos y me-- didas terapéuticas que incrementen la producción de neutrófilos de - la médula ósea. (26).

Las medidas profilácticas se refieren al aislamiento de los pacien--- tes, al empleo de utensilios que deben ser esterilizados al igual --

que las bebidas y las comidas; la restricción de las visitas y ---
empleo de ropa especial; la administración de antibióticos no absor-
biles por vía oral y antimicóticos y flujo laminar en las habita--
ciones de los pacientes. Es obvio que estas medidas son sumamente
costosas y los resultados no han sido tan buenos como se esperaba.-
(26,27,28).

La transfusión de granulocitos ha sido un método que inicialmente -
se realizó con la administración de leucocitos de pacientes con leu-
cemia granulocítica crónica, sin embargo la duda ante la funcionali-
dad de estas células y la aparición de separadores celulares hizo -
que se optara por la donación de sujetos sanos. El costo es eleva-
do, se calcula que por vida salvada anualmente se requieren cantida-
des entre 35 000 y 50 000 dólares y la utilidad tampoco ha sido
plenamente demostrada. (29,30).

Sin duda la combinación de antimicrobianos y el descubrimiento de -
nuevos fármacos contra gérmenes (hongos, bacterias y protozoarios)
resistentes ha representado uno de los mayores avances y la desven-
taja sigue siendo la potencial resistencia a estos nuevos medicamen-
tos por los gérmenes inicialmente susceptibles.

Entre los intentos que se han realizado para estimular la produc--
ción de células sanguíneas de la médula ósea, se encuentran la oxi-
metolona, los glucocorticoides y el carbonato de litio.

La oximetolona se empezó a utilizar en 1964 y hasta la actualidad -

es el medicamento que más se emplea en la anemia aplástica con resultados satisfactorios, el efecto no es inmediato y sus efectos secundarios son múltiples, la virilización, la ginecomastia, la ictericia obstructiva y el daño hepático son algunos de ellos. (31,32).

Los glucocorticoides también se han empleado para tratar de estimular la producción granulocitaria, su efecto es inmediato pero sólo se debe a un mecanismo de demarginación del "pool" de reserva de -- la médula ósea, no se ha logrado demostrar su efecto sobre el crecimiento celular. Además posee múltiples resultados adversos que -- impiden su empleo en los procesos infecciosos, entre éstos cabe destacar el retardo en la motilidad del macrófago y el efecto nocivo -- sobre los receptores para Fc de las inmunoglobulinas y C₃ del complemento; sus efectos sistémicos adversos también son múltiples, la -- diabetes, el síndrome de Cushing, la úlcera péptica, etc. (33).

EFFECTOS DEL CARBONATO DE LITIO.

En fechas más recientes se ha empleado el carbonato de litio cuyo uso hasta hace poco tiempo se había restringido al tratamiento de pacientes psiquiátricos, entre sus efectos secundarios se observó la presencia de leucocitosis (36,37,58) la cual cedía al suspender el tratamiento. Su efecto en la producción de granulocitos ha sido -- plenamente corroborada. El empleo de este fármaco en diferentes -- padecimientos que cursan con leucopenia ha tenido buenos resultados

es el medicamento que más se emplea en la anemia aplástica con resultados satisfactorios, el efecto no es inmediato y sus efectos secundarios son múltiples, la virilización, la ginecomastia, la ictericia obstructiva y el daño hepático son algunos de ellos. (31,32).

Los glucocorticoides también se han empleado para tratar de estimular la producción granulocitaria, su efecto es inmediato pero sólo se debe a un mecanismo de demarginación del "pool" de reserva de -- la médula ósea, no se ha logrado demostrar su efecto sobre el crecimiento celular. Además posee múltiples resultados adversos que -- impiden su empleo en los procesos infecciosos, entre éstos cabe destacar el retardo en la motilidad del macrófago y el efecto nocivo -- sobre los receptores para Fc de las inmunoglobulinas y C₃ del complemento; sus efectos sistémicos adversos también son múltiples, la -- diabetes, el síndrome de Cushing, la úlcera péptica, etc. (33).

EFFECTOS DEL CARBONATO DE LITIO.

En fechas más recientes se ha empleado el carbonato de litio cuyo uso hasta hace poco tiempo se había restringido al tratamiento de pacientes psiquiátricos, entre sus efectos secundarios se observó la presencia de leucocitosis (36,37,58) la cual cedía al suspender el tratamiento. Su efecto en la producción de granulocitos ha sido -- plenamente corroborada. El empleo de este fármaco en diferentes -- padecimientos que cursan con leucopenia ha tenido buenos resultados

(38,39,40,41,42,60).

El efecto del carbonato de litio (Li CO_3), parece ser selectivo, incrementando las cifras de granulocitos entre un 138 % y un 617 %. Se ha demostrado que este efecto no es una liberación o una demargi nación de los leucocitos de reserva pues se ha observado en forma indirecta (43), al encontrarse en los pacientes con granulocitosis secundaria al tratamiento con carbonato de litio, que también muestran incremento en los niveles de proteína captadora de vitamina B_{12} en el plasma, esta proteína es producida por los neutrófilos y eosinófilos maduros (44), la capacidad para producirla por los mieloblastos es muy baja o nula; otra evidencia clara del efecto del carbonato de litio es su capacidad para estimular la formación de unidades formadoras de colonias de granulocitos macrófagos, demostrada in vitro y mediada por la producción de actividad estimulante del crecimiento de colonias (45,52); el mayor efecto para estimular la formación de colonias de granulocitos, se logró cuando la concentración de litio era de 1.5 mEq por litro y disminuía cuando la concentración era de .50 mEq por litro (59). Estos estudios se han repetido con resultados semejantes; la aplicación clínica de este hallazgo fué puesta a prueba desde 1975 al tratar a pacientes con síndrome de Felty caracterizado por la presencia de esplenomegalia, artritis y neutropenia, los resultados fueron satisfactorios ya que el porcentaje de elevación de granulocitos tuvo como valor -

...

máximo 617 %. Este resultado se obtuvo una semana después de --- -
iniciado el tratamiento (38), los efectos secundarios fueron ---- -
mínimos y transitorios, las dosis empleadas fueron de 900 mg. dia--
rios y los niveles séricos de litio encontrados fueron de aproxima--
damente 0.5 a 1.5 mEq por litro, el efecto con estas dosis se calcu
la que eleva la masa granulocitaria de 61×10^7 a 105×10^7 célu
las por kg (52,64).

Se ha empleado también en el tratamiento de neutropenias cíclicas -
(41), en neutropenias secundarias a quimioterapia, en pacientes con
carcinomas de mama y carcinoma bronquiogénico (42) así como en ane-
mias aplásticas refractarias (39). En todos estos padecimientos --
los resultados han sido buenos, el incremento de neutrófilos ha --
sido significativo y sus características en cuanto a motilidad qui-
miotaxis y fagocitosis son normales (53,54,55,56,62,63,65,73,74).

Estos resultados sugieren que el empleo del carbonato de litio pue-
de actuar atenuando las neutropenias secundarias a quimioterapia --
y/o radioterapia en las neoplasias hematológicas y probablemente --
disminuir la severidad de los procesos infecciosos, ya que por otra
parte no altera la función linfoide en la proporción de linfocitos
T y B, ni se han encontrado alteraciones en la blastogénesis ni en
las cutirreacciones de los pacientes tratados con este medicamento
(56,60,73,74).

DAIOS HISTORICOS.

El litio (Li), es un metal alcalino, aislado por primera vez por Bunsen en 1855. La palabra "litio" se deriva del griego litheos-- piedra, porque se creía entonces que su presencia se limitaba al reino mineral; en la actualidad se sabe que está ampliamente repartido en la naturaleza. Algunos de los minerales que lo contienen son: la lepidolita, el espodumeno y la ambligonita. Se encuentra también en la ceniza de algunas plantas, principalmente en la del tabaco, de la remolacha y la de la caña de azúcar. Las aguas de algunos manantiales también lo contienen y son llamadas aguas litínicas, en la antigüedad se creía que eran eficaces en el tratamiento de la artritis y la gota.

Junto con el sodio, potasio, rubidio y cesio, forman el grupo I-A del sistema periódico. Es el más ligero de todos los metales, se prepara por electrólisis del cloruro fundido y es altamente soluble en agua (46,47).

Durante algún tiempo se emplearon las sales de litio como sustituto de la sal en las dietas hiposódicas. Alrededor de 1949 se descubrió que las sales de litio tenían un efecto psicoactivo y hasta la actualidad se emplea con buenos resultados en la psicosis maniaco-depresiva (37).

MECANISMOS DE ACCION.

La absorción del litio se efectúa completamente en el tracto gastro-intestinal y su excreción se lleva a cabo totalmente por el riñón. - El nivel más alto del litio en el suero se encuentra media hora después de ser administrado y sus niveles constantes se encuentran entre las doce y veinticuatro horas posteriores a su administración, entre 1/3 y 2/3 de la dosis oral pueden ser encontrados en la orina aproximadamente a las 24 horas, el resto de la excreción se efectúa entre 10 y 14 días. La administración diaria a dosis terapéuticas produce niveles séricos de 1.0 mEq por litro entre cinco y diez días. Al suspender la administración de litio se produce una rápida excreción -- urinaria en los primeros cinco o seis días y una excreción lenta entre diez y catorce días. (47,48).

El litio es altamente soluble en los líquidos del cuerpo y comparte algunas propiedades extracelulares del sodio e intracelulares del potasio. En las porciones proximales del glómerulo el litio es manejado idénticamente al sodio, en condiciones normales un 60 a 70 % de la cantidad filtrada es reabsorbida en el túbulo proximal, ambos en contra de gradientes de concentración eléctrica. Cuando existe depresión extracelular de sodio se incrementa la reabsorción de ambas cationes, ésta sería la explicación a la intoxicación por litio en las dietas hiposódicas cuando aquel substituye al sodio. El litio intracelular acumulado a expensas del potasio disminuye el transporte basal

del sodio e inhibe la inducción de la hormona antidiurética reduciendo así la actividad de la adenil ciclasa, para producir adenocina 3-5 monofosfato cíclico (cAMP). A nivel intestinal si el litio substituye al sodio, la absorción de glucosa y agua son inhibidas, esto es debido a -- que las bombas catiónicas no tienen la habilidad para manejar el litio tanto como al sodio y a la poca capacidad del litio como acarreador. - (48,49).

La acción del litio en tiroides puede caracterizarse por el bloqueo en la liberación de T_4 inducido por la hormona estimulante del tiroides - (ISH). Este bloqueo puede estar producido por la inhibición de AMP -- cíclico, por medio de la adenil ciclasa, al no elevarse los niveles -- séricos de T_4 se produce bocio por la elevación permanente de (ISH). - (47,48,49,69).

La interferencia del litio en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono puede derivarse de los disturbios hormonales regulados por AMP cíclico, mediador de muchos procesos bioquímicos. Algunos estudios su gieren que muchas acciones hormonales están medidas por la estimulación o inhibición de la adenil ciclasa para producir AMP cíclico, por ejemplo las de la hormona adrenocorticotrópica (A.C.T.H.), epinefrina, glucagon, hormona estimulante del tiroides y hormona luteinizante. Los efectos - fisiológicos o bioquímicos de las hormonas son ejercidos a través de -- AMP cíclico y ejemplo de esto es el incremento de la gluconeogénesis por el AMP c, la insulina disminuye los niveles de AMP c, antagonizando de -

esta manera con el metabolismo de los carbohidratos y los ácidos grasos, el efecto del litio es semejante al de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos y los ácidos grasos dando como resultado que la administración de litio puede producir hipoglicemia y aumenta la captación tisular de la glucosa. (69).

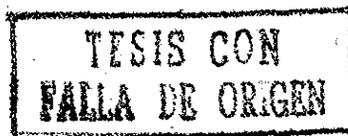
La acción del litio en el corazón está relacionada con la sustitución iónica en los mecanismos de transporte, los estudios en animales han -- demostrado que la administración de litio disminuye la despolarización espontánea, induciendo depresión de la conducción, como en otras célu-- las el litio y el sodio penetran a la célula cardíaca, pero el litio no es removido de este sitio fácilmente, en vez de esto, el litio reemplaza algo del potasio intracelular, el cual entonces se difunde en el medio circundante, es probable que debido a esto se observen los cambios, habitualmente reversibles, en la onda T del electrocardiograma y los -- casos raros de irritabilidad del miocardio observada durante el trata-- miento crónico con litio en el hombre. Otros efectos observados recién temente en animales son las alteraciones que el litio produce en la uti-- lización de los carbohidratos por el miocardio, previo a la aparición - de la conducción anormal. El litio inhibe parcialmente tanto el efecto cronotrópico de la epinefrina, como el efecto presor de la norepinefrina, debido a la interferencia hormonal de las catecolaminasas por estimulación de adenil ciclasa para producir AMP cíclico afectando el meta-- bolismo cardíaco y la resistencia periférica. (47,48,49,61,69).

El litio afecta la excitación nerviosa, la transmisión sináptica y el metabolismo neuronal. Estos efectos pueden ser producidos por alteración en el transporte iónico, por inhibición de la respuesta mediada por adenil ciclasa o más directamente interfiriendo con el metabolismo neuronal.

Estos efectos son los que probablemente produzcan beneficio en el tratamiento de la manía, sin embargo esto no está perfectamente comprendido debido en gran parte al conocimiento poco profundo que se tiene de estas alteraciones mentales. (37,47,48,49,50,61,70).

EFECTOS SECUNDARIOS.

Los pacientes sometidos a tratamiento con carbonato de litio, pueden presentar efectos secundarios, los cuales comunmente se presentan -- después de las primeras dos semanas de tratamiento y generalmente no es necesario suspender la administración del medicamento. Los efectos secundarios incluyen: alteraciones neuromusculares como son -- temblor fino de manos, sensación de cansancio, debilidad muscular. - Alteraciones gastrointestinales como náusea, vómito pérdida del apetito y dolor abdominal. Sobre sistema nervioso central, somnolencia cefalea aturdimiento. Síntomas renales como poliuria asociada a sed excesiva. Estos efectos ceden al discontinuar el litio y no requieren de otro tipo de tratamiento. (66,67,68).



...

La intoxicación por litio es un evento raro y las manifestaciones generalmente resultan de la afección del sistema nervioso y son letargo, confusión mental, marcha inestable, tartamudeo. Los efectos neuromusculares que se pueden presentar son irritabilidad neuromuscular, fasciculaciones y rigidez. Pueden ocurrir convulsiones y la confusión puede evolucionar a estupor y coma, puede presentarse vómito y diarrea. La intoxicación por litio puede aparecer cuando los niveles séricos se encuentran entre 2 y 3 mEq por litro. Cuando se sospecha de intoxicación por litio el tratamiento debe ser suspendido y el estado tóxico puede ser prevenido. Aproximadamente la mitad de litio sérico se eliminará en las primeras 24 horas. La administración de sodio suplementario con cantidades adecuadas de líquidos puede incrementar la excreción urinaria del litio. (66,67,68,70).

En las sobredosis severas la hemodiálisis puede ser de ayuda. Existen otras complicaciones no asociadas con la dosis administrada de litio entre las que se incluyen la presencia de hipotiroidismo con o sin bocio, alteraciones electrocardiográficas de la onda T, reversibles generalmente y ocasionalmente erupción cutánea. En estos casos debe suspenderse el tratamiento (36,37,69). Es importante mencionar que con tratamientos tan prolongados hasta por 10 años no se han encontrado alteraciones citogenéticas ni cualitativas ni cuantitativas en los pacientes tratados (51), el empleo de dosis tóxicas en ratas, 50 veces más que las administradas en el hombre, no han producido --

cambios ni morfológicos ni citogenéticos en las células de la médula ósea.

No obstante, se han reportado 3 casos en la literatura 2 de pacientes psiquiátricos que después de 5 y 11 meses de tratamiento con carbonato de litio, desarrollaron leucemia monocítica y leucemia granulocítica crónica respectivamente; en otro caso un paciente con leucemia linfoblástica en remisión durante 5 años, presentó transformación hacia una leucemia granulocítica crónica, demostrándose un fenotipo celular diferente en ambos cuadros. (66,67,68).

Situaciones semejantes se han publicado en relación con la oximetolona cuyo empleo en la anemia aplástica ha sido amplio y con su tratamiento se ha asociado el desarrollo de cuatro casos de leucemia mieloblástica. (69).

Ambos casos podrían considerarse coincidentales, ya que el empleo tan difundido de ambos medicamentos hubiese causado un número mayor de -- casos, otra posibilidad es que el estímulo de estos fármacos sobre una clona previamente lesionada haya ejercido el cambio neoplásico franco.

También se han reportado efectos nulos del tratamiento con carbonato de litio para las neutropenias cíclicas del hombre en comparación con la buena respuesta en animales con el mismo padecimiento (71). Así mismo se ha reportado un caso de anemia aplástica secundaria a la administración de carbonato de litio. (72).

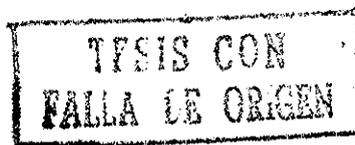
Con objeto de esclarecer el papel real del carbonato de litio y la -
utilidad para atenuar la mielosupresión temporal secundaria a la - -
quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas, se decidió
realizar el presente estudio.

OBJEIVOS.

- 1.- Corroborar que la administración de carbonato de litio estimu-
la la producción de granulocitos, en pacientes con neoplasias
hematológicas tratados con quimioterapia.
- 2.- Demostrar que el tiempo de recuperación de las cifras de granu
locitos es menor cuando se administra quimioterapia asociada a
carbonato de litio, en el mismo paciente.
- 3.- Observar si existe disminución de los procesos infecciosos en
los pacientes tratados con litio.
- 4.- Reportar los efectos adversos del medicamento.

MATERIALES Y METODOS.

De Junio de 1983 a febrero de 1984, se seleccionaron 20 pacientes del
servicio de Hematología del Hospital General de México, de ambos sexos
entre 16 y 60 años de edad, a quienes se les estableció el diagnóstico



...

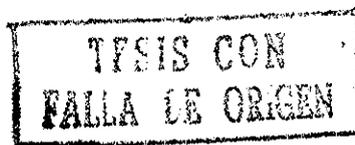
Con objeto de esclarecer el papel real del carbonato de litio y la utilidad para atenuar la mielosupresión temporal secundaria a la quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas, se decidió realizar el presente estudio.

OBJEIVOS.

- 1.- Corroborar que la administración de carbonato de litio estimula la producción de granulocitos, en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con quimioterapia.
- 2.- Demostrar que el tiempo de recuperación de las cifras de granulocitos es menor cuando se administra quimioterapia asociada a carbonato de litio, en el mismo paciente.
- 3.- Observar si existe disminución de los procesos infecciosos en los pacientes tratados con litio.
- 4.- Reportar los efectos adversos del medicamento.

MATERIALES Y METODOS.

De Junio de 1983 a febrero de 1984, se seleccionaron 20 pacientes del servicio de Hematología del Hospital General de México, de ambos sexos entre 16 y 60 años de edad, a quienes se les estableció el diagnóstico



...

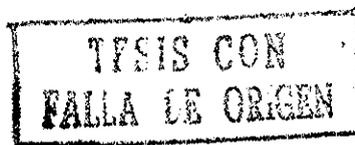
Con objeto de esclarecer el papel real del carbonato de litio y la utilidad para atenuar la mielosupresión temporal secundaria a la quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas, se decidió realizar el presente estudio.

OBJEIVOS.

- 1.- Corroborar que la administración de carbonato de litio estimula la producción de granulocitos, en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con quimioterapia.
- 2.- Demostrar que el tiempo de recuperación de las cifras de granulocitos es menor cuando se administra quimioterapia asociada a carbonato de litio, en el mismo paciente.
- 3.- Observar si existe disminución de los procesos infecciosos en los pacientes tratados con litio.
- 4.- Reportar los efectos adversos del medicamento.

MATERIALES Y METODOS.

De Junio de 1983 a febrero de 1984, se seleccionaron 20 pacientes del servicio de Hematología del Hospital General de México, de ambos sexos entre 16 y 60 años de edad, a quienes se les estableció el diagnóstico



...

de leucemia aguda, linfoma o enfermedad de Hodgkin, sin importar la variedad citológica o histológica, ni la estadificación clínica o - clínico - patológica, ni tiempo de evolución y cuyos diagnósticos se sustentaron con base en el cuadro clínico, corroborados con los estudios de sangre periférica, médula ósea y/o biopsia ganglionar o de - otros tejidos y que estuvieron siendo tratados con quimioterapia, independientemente de la fase del tratamiento. Previamente a la administración de carbonato de litio se les practicaron los siguientes -- exámenes:

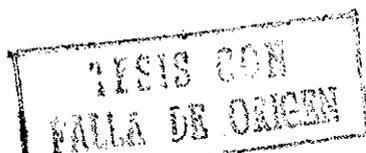
- 1.- Biometría Hemática Completa con cuenta de leucocitos, fórmula - diferencial y cuenta de plaquetas.
- 2.- Química Sanguínea: glucosa, urea, ácido úrico y creatinina.
- 3.- Electrolitos séricos, sodio, potasio y calcio.
- 4.- Examen general de orina.
- 5.- Electrocardiograma.

No se incluyeron los pacientes que presentaban alteraciones renales o cardiovasculares y a aquellos con edad superior a 60 o menores de 16 años.

DISEÑO.

El diseño empleado fué longitudinal, prospectivo y experimental.

...



PROCEDIMIENTO.

En los pacientes seleccionados se evaluó el tipo de quimioterapia -- previamente administrada, el tiempo de recuperación a cifras normales de leucocitos y granulocitos por medio de la biometría hemática y en la siguiente dosis de quimioterapia, en forma simultánea, se les administró carbonato de litio, 900 mg diarios repartidos en 3 dosis de 300mg. cada una, nuevamente se midió el tiempo de recuperación y las cifras de leucocitos y granulocitos y se comparó con el ciclo precedente en el que no se administró el carbonato de litio. Las dosis y tipo de quimioterapia en ambos ciclos fué igual.

Se excluyó del estudio a pacientes que presentaron efectos adversos del medicamento, o quienes lo hubiesen tomado en forma irregular por cualquier causa y a los pacientes que recibieron un esquema de quimioterapia diferente en el ciclo donde se administró el litio.

Los esquemas de quimioterapia que se emplearon para el tratamiento de los linfomas fueron:

1) COAP:

Ciclofosfamida	600 mg	por m^2	de superficie corporal.
Vincristina	1.4 mg	por m^2	de superficie corporal.
Adriamicina	40 mg	por m^2	de superficie corporal.
Prednisona	90 mg	por m^2	de superficie corporal.

- 2) Methotrexate 120 mg por m² de superficie corporal.
 Arabinosido de Citosina 300 mg por m² de superficie corporal.
 Adnamicina 30 mg por m² de superficie corporal.

Los esquemas empleados para el tratamiento de las leucemias fueron:

- 1) Viniristina 1.4 mg por m² de superficie corporal.
 Adriamicina 40 mg por m² de superficie corporal.
 Methotrexate 120 mg por m² de superficie corporal.
 Prednisona 100 mg por m² de superficie corporal.

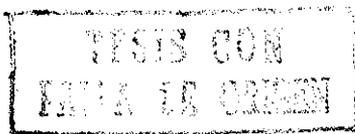
En vista de las implicaciones éticas del estudio, se solicitó a los pacientes su aceptación de participación por escrito, advirtiéndose--les sobre los riesgos y efectos secundarios con la toma del carbonato de litio.

El análisis estadístico se realizó con el método de diferencia de dos medias (comparaciones pareadas), para cada grupo de pacientes y para cada dato estudiado. Fué hecho por el Dr. Mario Torres Cosme.

RESULTADOS.

De los 25 pacientes estudiados fueron evaluables 18, 13 con leucemia aguda y 5 con linfoma. La distribución por sexos 8 hombres y 5 mujeres con leucemia y con linfoma 3 hombres y 2 mujeres.

...



- 2) Methotrexate 120 mg por m² de superficie corporal.
 Arabinosido de Citosina 300 mg por m² de superficie corporal.
 Adnamicina 30 mg por m² de superficie corporal.

Los esquemas empleados para el tratamiento de las leucemias fueron:

- 1) Viniristina 1.4 mg por m² de superficie corporal.
 Adriamicina 40 mg por m² de superficie corporal.
 Methotrexate 120 mg por m² de superficie corporal.
 Prednisona 100 mg por m² de superficie corporal.

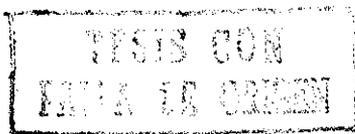
En vista de las implicaciones éticas del estudio, se solicitó a los pacientes su aceptación de participación por escrito, advirtiéndose--les sobre los riesgos y efectos secundarios con la toma del carbonato de litio.

El análisis estadístico se realizó con el método de diferencia de dos medias (comparaciones pareadas), para cada grupo de pacientes y para cada dato estudiado. Fué hecho por el Dr. Mario Torres Cosme.

RESULTADOS.

De los 25 pacientes estudiados fueron evaluables 18, 13 con leucemia aguda y 5 con linfoma. La distribución por sexos 8 hombres y 5 mujeres con leucemia y con linfoma 3 hombres y 2 mujeres.

...



DISIRIBUCION POR EDAD Y SEXO.

LEUCEMIA:

EDAD		16	17	18	22	27	29	33	36	37	50	TOTAL
SEXO	M	2	1	-	1	1	1	1	-	1	-	8
	F	<u>2</u>	<u>-</u>	<u>1</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>1</u>	<u>-</u>	<u>1</u>	<u>5</u>
		4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	13

Edad promedio 25.6

LINFOMA:

EDAD		19	36	40	50	53	TOTAL
SEXO	M	1	1	1	-	-	3
	F	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
		1	1	1	1	1	5

Edad promedio 39.6

Respuesta al Tratamiento con Carbonato de Litio en los Pacientes con Leucemia.

De los 13 pacientes con leucemia aguda 12 presentaron buena respuesta, incrementando sus cifras de leucocitos y granulocitos cuando se asoció al tratamiento con quimioterapia carbonato de litio, en relación con el ciclo previo con quimioterapia únicamente, los leucocitos totales se incrementaron entre 110 y 1222 %, en relación con la cifra previa a la

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

...

quimioterapia cuando se administró simultáneamente carbonato de litio y las cuentas absolutas de 450 a 5500 ($P = 0.01$) y de 1850 a 2050. - Sólo un paciente no mostró incremento de la cuenta de leucocitos, pero la cifra inicial fue de 3800 y la cifra final de 2700, es decir no se apreció una leucopenia severa. En el ciclo previo sin litio, sólo un paciente mostró una cuenta leucocitoria mayor con respecto a la -- cuenta inicial, pero el tiempo transcurrido del inicio al final fué de 32 días y el porcentaje que se elevó fué de 113.8 %. En promedio en los 13 pacientes el porcentaje que aumentó en el ciclo con litio fué - de 128 % en comparación con .8 % del ciclo sin litio y el tiempo de re - cuperación fué de 11 días con litio y de 14 días sin éste. ($P = 0.01$).

En las cuentas de granulocitos también se apreció un aumento estadísti - camente significativo cuando se administró carbonato de litio más qui - mioterapia, los porcentajes se encontraron entre 171 % y 3950 %, sólo en un paciente no se notó un aumento en relación con la cifra inicial, pero la cuenta absoluta de granulocitos fue de 1809. A excepción de - un paciente que presentó 943 granulocitos, los doce restantes presenta - ron cuentas granulocitorias entre 1809 y 7990 en un promedio de 11 días; dicho de otra forma la mayoría tuvo cuentas por arriba de las que se - consideran de alto riesgo para asociarse con procesos infecciosos gra - ves.

El promedio de aumento de los granulocitos fue de 271 % ($P = 0.01$).

Comparación de los Ciclos de Quimioterapia con Litio y sin Litio -
en los pacientes con Leucemia Aguda.

Efecto sobre leucocitos en Leucemias Agudas.

No. de Paciente	Quimioterapia sin Litio:				Quimioterapia con Litio:			
	Cifra - Inicial	Días	Cifra - Final.	%	Cifra - Inicial	Días	Cifra - Final.	%
1.-	1 100	18	1 700	54%	1 700	16	4 000	235%
2.-	7 200	20	2 150	29.8%	3 150	15	5 100	161.9%
3.-	5 400	32	6 150	113.8%	2 050	22	3 100	151.2%
4.-	700	15	450	64.2%	3 800	8	2 700	71%
5.-	2 000	6	400	20%	1 950	5	3 950	202.5%
6.-	2 400	7	2 500	104%	2 300	7	3 500	152.1%
7.-	341 000	7	1 650	.4%	1 600	5	3 000	187.5%
8.-	900	10	450	50%	450	6	5 500	1222.0%
9.-	12 300	10	4 900	39.8%	4 900	6	7 100	144.9%
10.-	151 000	15	400	.26%	2 400	15	7 500	312.5%
11.-	6 500	7	3 400	52.3%	3 400	12	9 400	273.4%
12.-	3 650	14	2 900	79.4%	3 000	8	4 500	150%
13.-	19 000	15	4 400	23.1%	1 850	14	2 050	110.8%
Promedio	39 782	14	3 571	.8%	3 650	11	4 696	128%

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

...

Comparación de los Ciclos de Quimioterapia con y sin Litio.

Efecto sobre Granulocitos en Leucemias Agudas.

No. de Paciente	Quimioterapia sin Litio:				Quimioterapia con Litio:			
	Cifra - Inicial	Días	Cifra Final	%	Cifra - Inicial	Días	Cifra Final	%
1.-	572	18	374	65.3%	374	16	2 960	791.4%
2.-	1 944	20	1 000	51.4%	1 500	15	3 417	227.8%
3.-	2 214	32	5 227	236%	533	22	2 821	529%
4.-	0	15	0	0%	2 850	8	1 809	63.4%
5.-	1 000	6	100	10%	351	5	2 133	607.6%
6.-	648	7	400	61.7%	1 081	7	2 030	187.8%
7.-	10 230	7	528	5.1%	800	5	2 070	258%
8.-	279	10	0	0%	0	6	3 905	3950%
9.-	1 968	10	1 323	89.6%	1 323	6	2 343	177%
10.-	1 510	15	100	6.6%	1 632	15	6 675	409%
11.-	4 095	7	3 332	81.3%	3 332	12	7 990	239.8%
12.-	547	14	870	159%	570	8	3 195	560%
13.-	5 700	15	880	15.4%	222	14	943	424.7%
Promedio	2 383	14	1 804	75.7%	1 128	11	3 061	271%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

...

Comparación de los Ciclos de Quimioterapia con y sin Litio.

Efecto sobre Leucocitos en Linfomas.

No. de Paciente	Quimioterapia sin Litio:				Quimioterapia con Litio:			
	Cifra - Inicial	Días	Cifra Final	%	Cifra - Inicial	Días	Cifra Final	%
1.-	8 900	7	700	7.8%	10 200	7	7 500	75.5%
2.-	4 050	11	1 600	39.5%	4 300	11	3 300	76.7%
3.-	4 350	15	1 750	40.2%	6 800	11	9 800	144.1%
4.-	3 200	10	1 500	46.9%	4 900	6	6 300	128.6%
5.-	5 500	8	1 100	20%	3 600	6	4 000	111.1%
Promedio	5 200	10.2	1 330	25%	5 960	8.2	6 180	103.6%

...

FEIS CON
FALLA DE ORIGEN

Comparación de los Ciclos de Quimioterapia con y sin Litio.

Efecto sobre Granulocitos en Linfomas.

Quimioterapia sin Litio:								
No. de Paciente	Cifra - Inicial	Días	Cifra Final	%	Cifra - Inicial	Días	Cifra Final	%
1.-	7 120	7	100	1.4%	6 528	7	7 200	110.3%
2.-	2 632	11	748	29.8%	3 311	11	2 508	75.7%
3.-	2 610	15	332	12.7%	5 372	11	9 016	167.8%
4.-	3 040	10	100	3.2%	2 450	6	5 607	228.8%
5.-	4 235	8	234	5.5%	2 160	6	2 880	133.3%
Promedio	3 927.4	10.2	302.8	7.7%	3 964.2	8.2	5 442.2	137.2%

...

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En las cuentas previas sin litio los pacientes mostraron cifras de - granulocitos entre 0 y 5 227% en relación con la cifra inicial sólo - mostraron incremento 2 de los 13 pacientes, pero el lapso para que -- ocurriera la mayor recuperación fué de 32 días; 10 de los 13 pacientes mostraron cifras por debajo de 1 000 granulocitos y 7 de los 13 presentaron 500 o menos granulocitos en 14 días en promedio situación que - los expuso a un riesgo mayor de procesos infecciosos graves y el porcentaje promedio en relación con la cuenta inicial fue de 75.7%.

Respuesta al Tratamiento con Carbonato de Litio con los Pacientes con Linfoma:

Cuando se asoció a la quimioterapia carbonato de litio, la cuenta de - leucocitos se incrementó en 3 de 5 pacientes con valores entre 111.1% y 144.1% para un porcentaje global de 103.6% ($P = 0.01$) en 8.2 días en promedio, ($P = 0.05$). La cuenta leucocitoria en todos los pacientes - se encontró por arriba de 3 300. En el ciclo previo después de 10.2 días en promedio, en ningún paciente se observó incremento de la cuenta leucocitoria y el porcentaje final fué de 25% con respecto a la cuenta inicial.

En los mismos pacientes la cuenta granulocitoria se vió aumentada en 4 de ellos, entre 110.3% hasta 228.8% ($P = 0.01$), con un promedio de - 8.2 días; en ningún paciente se observaron cuentas por debajo de 1 000

granulocitos por mm³, en tanto que en el ciclo previo ningún paciente mostró elevación en las cuentas granulocitorias y en un promedio de - 10.2 días la cuenta final sólo fue de 7.7% en relación con la inicial. Los cinco pacientes mostraron cuentas de menos de 1 000 granulocitos por mm³ y cuatro por debajo de 500 por mm³, como ya se mencionó con un alto riesgo de presentar procesos infecciosos graves.

Por último, en ambos grupos se demostró la significancia estadística - en relación con los valores tanto de la cuenta de leucocitos y granulo- citos como de los días de recuperación.

En una paciente con leucemia linfoblástica con 6 meses de evolución, - tres semanas después de la observación de los ciclos con y sin litio, desarrolló una leucocitosis importante con incremento de células neo-- plásicas, este caso se consideró inicialmente como una buena respuesta y la elevación de las células neoplásicas, como el curso que era de -- esperarse en un paciente con leucemia linfoblástica que nunca entró en remisión. En el resto de los pacientes no se encontró incremento de - células neoplásicas y en relación con otras series las cifras de hemo- globina no fueron evaluadas, la cuenta de plaquetas siempre se apreció con un incremento en relación con las cifras previas, no se reportan - los resultados ya que no en todos los casos se hicieron cuentas antes y después del carbonato de litio y sólo se observó el extendido de san- gre periférica.

En cuanto a los efectos secundarios, sólo 3 pacientes los presentaron,

fueron leves y se refirieron a náusea, vómito y debilidad muscular los cuales no impidieron completar los 10 días de tratamiento.

En los 5 pacientes iniciales se realizó cuantificación sérica de litio antes y después del tratamiento, las cifras máximas observadas fueron de 1.2 y la mínima de .5 mEq/l. Por causas que no pudieron resolverse no se realizó en los siguientes pacientes pero en vista de que nunca se ha reportado intoxicación por litio con las dosis empleadas en tiempos tan breves se decidió continuar el estudio. A la paciente que mostró elevación de células neoplásicas se le realizó la cuantificación sérica de litio y se encontró en 1.2 mEq/l.

DISCUSION.

La relación procesos infecciosos granulocitopenia en las neoplasias está íntimamente relacionada; múltiples reportes confirman que la neutropenia acompaña a la mayoría de los pacientes que desarrollan neumonía o septicemia; asimismo la inmensa mayoría de los pacientes que fallecen por septicemia cursan con neutropenia severa.

El tratamiento con antibióticos también está influenciado por los granulocitos; se ha demostrado ampliamente que cuando éstos se encuentran por arriba de 1 000 por mm³. la respuesta terapéutica es mejor. Sin duda la neutropenia es sólo uno, pero quizás el más importante de los factores que condicionan la severidad de las infecciones en los enfermos con neoplasias hematológicas, otros más son el deterioro de los

fueron leves y se refirieron a náusea, vómito y debilidad muscular los cuales no impidieron completar los 10 días de tratamiento.

En los 5 pacientes iniciales se realizó cuantificación sérica de litio antes y después del tratamiento, las cifras máximas observadas fueron de 1.2 y la mínima de .5 mEq/l. Por causas que no pudieron resolverse no se realizó en los siguientes pacientes pero en vista de que nunca se ha reportado intoxicación por litio con las dosis empleadas en tiempos tan breves se decidió continuar el estudio. A la paciente que mostró elevación de células neoplásicas se le realizó la cuantificación sérica de litio y se encontró en 1.2 mEq/l.

DISCUSION.

La relación procesos infecciosos granulocitopenia en las neoplasias está íntimamente relacionada; múltiples reportes confirman que la neutropenia acompaña a la mayoría de los pacientes que desarrollan neumonía o septicemia; asimismo la inmensa mayoría de los pacientes que fallecen por septicemia cursan con neutropenia severa.

El tratamiento con antibióticos también está influenciado por los granulocitos; se ha demostrado ampliamente que cuando éstos se encuentran por arriba de 1 000 por mm³. la respuesta terapéutica es mejor. Sin duda la neutropenia es sólo uno, pero quizás el más importante de los factores que condicionan la severidad de las infecciones en los enfermos con neoplasias hematológicas, otros más son el deterioro de los

mecanismos inmunológicos, la resistencia a los antibióticos por los gérmenes hospitalarios y la asociación de gérmenes gram negativos con hongos y protozoarios.

Los intentos por mejorar las sobrevividas de los pacientes con neoplasia e infección, en la actualidad se han orientado al establecimiento de medidas profilácticas, la producción de nuevos antibióticos, antimicóticos y antiparasitarios y a la administración de concentrados -- leucocitarios.

Entre las medidas profilácticas se encuentran el aislamiento de los pacientes en salas con flujo laminar, la preparación de bebidas y comidas estériles en utensilios y ropas con las mismas características; la administración de antibióticos no absorbibles con la finalidad de destruir la flora intestinal, la estrecha vigilancia clínica y tomas de cultivos para diferentes gérmenes. Todos estos procedimientos si bien son útiles tienen un costo que los hace poco accesibles, además de que el desarrollo de cepas resistentes hace que aún con esquemas de antibióticos bien seleccionados se presente en forma temprana la falta de respuesta y como ya se dijo ésta será mejor en la medida en que la cuenta de leucocitos sea normal o bien que los granulocitos se encuentren por arriba de 1 000 por mm³, situación que no es fácil ya que la quimioterapia produce hipoplasia temporal de la médula ósea y en consecuencia leucopenia y granulocitopenias severas. En relación con la -- granulocitopenia la transfusión de granulocitos ha sido reportada como

de una utilidad relativa y sobre todo su costo tan elevado hace que pocos centros hospitalarios cuenten con los recursos suficientes para este procedimiento.

El empleo del carbonato de litio ha tenido como finalidad estimular a la médula ósea para producir una mayor cantidad de neutrófilos con características funcionales íntegras y por otra parte que no interfieran en los mecanismos inmunológicos, dando por resultado una mejor defensa del organismo ante los procesos infecciosos o bien en caso de producirse, que la respuesta con antibióticos sea mejor.

En el presente estudio, en cerca del 100% de los pacientes que recibieron este medicamento, se vió que el efecto nocivo de la quimioterapia sobre la producción granulocitoria fue atenuado; se apreció un incremento en la cuenta de leucocitos y granulocitos en relación con los valores iniciales, el tiempo de recuperación fué más breve entre ciclo y ciclo lo que evitó el retardo en la administración de quimioterapia.

Todos estos resultados y el hecho de que casi el 100% de los pacientes mantuvieron las cifras de granulocitos por arriba de 1 000 mm³, demostró su utilidad.

En forma indirecta se apreció que durante los ciclos de quimioterapia más litio, no se presentaron procesos infecciosos identificados clínicamente sin embargo no se realizaron cultivos que corroboraran este hecho.

En cuanto a los efectos secundarios, en vista del poco tiempo que requiere su administración para lograr la estimulación de la médula ósea, en realidad son mínimos y ceden al suspender el tratamiento. Desde luego sería de utilidad poder realizar periódicamente la cuantificación serica del litio para evitar la eventual intoxicación.

La posibilidad de estímulo sobre clonas neoplásicas es poco probable y los reportes aislados de la relación con el desarrollo de leucemia se consideran casuales.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children produced by folic antagonist (aminopterin). Farber, S; Diamond, L.K.
- 2.- Drogas Inhibidoras del Crecimiento. Fases del Ciclo Mitótico D. Karnofsky D. Clarkson. Ann Rev of Pharma Col, 3:357. 1973.
- 3.- Nuevas Drogas Antineoplásicas.
F.B. Cohen.; A. Lippman.
Clínicas Médicas de Norteamérica, 959, Sep. 1976.
- 4.- Combination Chemotherapy of Lymphomas other than.
Hodgkin's Disease.
Stein, R; Moran, E. M.
An Int Med, 81:601, 1974.
- 5.- Progress in the treatment of Adults White Acute Leukemia.
Bodey, G.; Coltman, Ch.
Arch Intern Med, 136: 1383, 1976.
- 6.- Treatment of Acute Nonlymphoblastic Leukemia in Children with a Multiple - Drug Protocol.
Hagbin, M.; Murphy, L:
Cancer, 40: 1417, 1977.
- 7.- Bleomycin, Adriamicin, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (BACOP) Combination Chemotherapy in the Treatment of -
Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma.
Sehein, P.S.; De Vita, V.; Canellos, G.
Ann Int Med, 85: 417, 1976.

- 8.- Five Year Survivors Among Children With Acute Leukemia in --
Japan.
Izawa, T.; Vamashiro, T.
Cancer, 40: 349, 1977.
- 9.- Multiple Drug Chemotherapy for Acute Leukemia.
Spiers, S.D.; Goldman, J.M.
Cancer, 40:20, 1977.
- 10.- Prolonged Mantained Remissions ot Acute Non Lymphocitic Leukemia.
Peterson, B.; Bloomfield, C.
The Lancet, July 23, 1977.
- 11.- Chemotherapy, Immunocompetence, Immunosupresion and Prognosis in
Acute Leukemia.
Hersih, E.; Withecar, J.
The N Eng J Med, 285: 1211, 1971.
- 12.- Active Immunotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia.
Mathé, G.; Schwarzenberg, L.
The Lancet, April 5, 1969.
- 13.- Pericarditis in a Case of Early Daunorubicin Cardiomyopathy.
Harrison, D.; Sanders, L. A.
Ann Int Med, 85 : 339, 1976.
- 14.- Adriamycin Cardiotoxicity in Children
Prout, M.; Richards, M.
Cancer, 32: 62, 1977.
- 15.- Methotrexate Induced Sudden Fatal Pulmonary Reaction.
Lascari, A.; Strano, A.
Cancer 40: 1393, 1977.

- 16.- Adult Acute Leukemia
Harmon J. Eyre; John H. Ward.
Cancer 51:2460 - 2468, 1983.
- 17.- Acute Leukemia: Biology and Treatment.
Martin J. Cline; David W. Golde; Robert Gale.
Ann Int. Med, 91:758 - 773, 1977.
- 18.- Multiple Organism Septicemia in Acute Leukemia
G.P. Bodey; E. J. Freireich
Arch Intern Med, 166:266, 1965.
- 19.- Causes of Death in Adults with Acute Leukemia
H. Y. Chang; V. Rodriguez.
Medicine, 55:259, 1976.
- 20.- Fever and Infection in Leukemic Patients
G.P. Bodey; V. Rodriguez.
Cancer 41: 1610, 1978.
- 21.- Infecciones Mortales en Pacientes Pediátricos con Cáncer
R. Rivera; A. Vargas; M. Silva ..
Boletín Med Hosp Infantil
Vol. XXXIV, No. 3, 1977.
- 22.- Quantitative Relationships Between Circulating
Leukocytes and Infections in Patients with Acute Leukemia
G.P. Bodey; M. Sathe. Ann Int Med, 64, 328 - 340, 1966.
- 23.- Clinical Presentation of Infection in Granulocitopenic Patients.
E. A. Sickles; H. W. Green
Arch Intern Med, Vol. 135, May 1975.
- 24.- Complicaciones infecciosas en las Enfermedades Hematológicas
Clínica Hematológica. Vol. 4 No. 2, 1977.

- 25.- Pseudomonas Bacteremia in Patients with Malignant Disease.
 J. P. Whitecar; M. Luna
 Am J. of The Medical Sciences, 260, 216 - 223. 1970.
- 26.- Infections in Hematology
 H. Grant Prentice
 Clinics in Hematology Vol. 13 Number 3
 October 1984.
- 27.- Prediction by Surverillance Cultures of Bacteremia a mong --
 Neutropenic Patients Treated in a Protective Envaironment -
 M. L. Cohen; M. T. Murphy
 Journal of Intectious Disease, 147, 789, 1983.
- 28.- Treatment of Acute Leukemia in Protected Environment Units.
 G.P. Bodey
 Cancer, 44, 431 - 436. 1979.
- 29.- Normal Granulo Cytes Transfusion Therapy
 R.G. Graw; G. Herzig
 The N Enq. J. Med 287: 367, 1972.
- 30.- The Cost Effectiveness of Therapeutic and Prophylactic Leuco--
 cyte Transfusion.
 N. S. Rosonshein; V. T. Farewell
 N Enq. J. Med. 30, 1058 - 1062. 1980.
- 31.- Effect of Oximetalona in Retractory Anemia
 L. Sánchez Medal; J. Pizzuto.
 Areh Intern Med 113:721, 1964.
- 32.- Androgenic Hormones and Human Granuloposisis in Vitro
 A. Rosenblum; P. P. Carbone
 Blood, 43:351, 1974.

- 33.- Anabolic Steroids and Bone Marrow Toxicity During
Therapy With Methotrexate
Br J Cancer 26:395, 1972.
- 34.- Erythrocyte Concentration of the Lithium Ion: Clinical
Correlates and Mechanism of Action
A Frazer; J. Mendels
Am J. Psychiatry. September 1978.
- 35.- Effect of Lithium Carbonate Therapy on Adrenocortical Activity
E. J. Sachar; L. Hellman .
Arch Gen Psychiat Vol. 22, April, 1970.
- 36.- Depression and Manic Depression.
Current Therapy (Howard, F.C. ed.), W.B. Saunders, 1976.
- 37.- Terapéutica 1973. Conn. Salvat.
- 38.- Felty's Syndrome. Effect of Lithium on Granulopoiesis.
Ramesh C. Gupta, W. Robinson.
The American Journal of Medicine 61:29, 1976.
- 39.- Lithium Therapy in Aplastic Anemia.
A.J. Barret, Hugh Jones. The Lancet, January 22, 1977.
- 40.- Efficacy of Lithium in Rheumatoid Arthritis With Granulocytopenia.
Remesh Gupta, W.A. Robinson.
Arthritis and Rheumatism, 18:179, 1975.
- 41.- Lithium Therapy for Neutropenias.
Elizabeth Jacob, Victor Herbert.
J. Clin Invest. 53:35a., 1974.

- 42.- Lithium Carbonate Attenuation of Chemotherapy-Induced --
Neutropenia. Richard Stein, C. Beaman.
The New England Journal of Medicine, 297:431, 1977.
43. Evidence that Lithium Induces Granulocyte Proliferation:
Elevated Serum Vitamin B₁₂ Binding Capacity in Vivo and
Granulocyte Colony Proliferation in Vitro.
Glenn Tisman, Victor Herbert.
British Journal of Haematology, 24:767, 1973.
- 44.- Correlation Between Various Blood White Cell Pools and -
The Serum B₁₂ - binding Capacities .
G. Chikkappa, J. Corcino. Blood 37:142, 1971.
- 45.- Enhancement of Colony-stimulating Activity Production by
Lithium. W.H. Harker, G. Rothstein. Blood 49:263, 1977.
- 46.- Química General. José A. Babor. 1944.
- 47.- Mechanism of Lithium Action. Vol. 269 No. 5, 254, 1973.
Irwin Singer, Donald Rotenberg. The New En. J. of Med.
- 48.- Possible Mechanism for the Biological Action of Lithium.
Frausto Da Silva. Nature, 263:237, 1976.
- 49.- Combined Effect of Lithium and Flupenthixol on Striatal
Adenylate Cyclase.
A. Geisler. The Lancet , February 19, 1977.
- 50.- Possible Mechanism for Biological Action of Lithium.
N.J. Birch. Nature, 264:681, 1976.
- 51.- Studies on the Haematologic and Cytogenic Effect of Lithium.
P. E. Bille, M. Krogh.
Acta Med. Scand, 198:281, 1975.

- 52.- Lithium Enhances Hematopoietic Recovery and Improves Survival
From Infection Following Marrow Transplantation.
R.A. Joyce.
Clin Res 30:319 A, 1982.
- 53.- The Effect of Lithium on Blood and Marrow Neutrophils
E. L. Malloy; N. P. Zavber
Blood 52:1280, 1978.
- 54.- Granulocyte Function During Lithium Therapy
M.S. Cohen; B. Zakhireh
Blood 53:913, 1979.
- 55.- The Effect of Lithium Carbonate on The Granulocyte Phagocytic
Index.
A. H. Rossof; C. A. Coltman
Experientia, 32:238, 1976.
- 56.- Effect of Lithium Carbonate on Lymphocyte, Granulocyte and -
Platelet Function.
W. R. Friedenber; J. J. Marx
Cancer 45:91, 1980.
- 57.- Lithium Carbonate for Recurrent Fever and Neutropenia
R.H. Gerner; M. Sheldom.
JAMA Oct. 2 1981.
- 58.- Treatment of Leucopenia with Lithium Carbonate:
A Preliminary Report
R. Yassa; V. Nair.
Am J. Psychiatry 135:11 November 1978.

- 59.- Lithium Carbonate and Granulocyte Production:
Dose Optimization
R. S. Stein; C. A. Howard
Cancer 48:2696 - 2701, 1981.

- 60.- Lithium in Acute Myeloid Leukemia
D. CHARRON ; A. J. Barrett
The Lancet, June 18, 1977.

- 61.- Lithium Salts : 1970 - 1975
R.J. Baldessarini, J. Lipinski
Ann Int Med 83 : 527 - 533, 1975.

- 62.- Lithium Induced Granulocytosis
G. Tisman
The Lancet, July 30, 1977.

- 63.- Attenuation of Myelosuppression with Lithium
R. catane; J. Kautmen
The N Eng J. Med. Aug 25, 1977.

- 64.- Effect of Lithium on Neutrophil Mass and Production
G. Rothstein; R. Clarkson
The N Eng. J. Med. Jan 26, 1978.

- 65.- The Hematopoietic Effects of Lithium
D. R. Boggs; R. A. Joyce
Seminars in Hematology, Vol. 20 No. 2 1983.

- 66.- Lithium and Acute Monocytic Leukemia
W. P. Hammond; F. Appelbaum
The N. Eng. J. Med. April 3, 1980.

- 67.- Chonic Myeloid Leukemia and Lithium
R. T. Jim
Ann Inter Med Vol. 92, N 2, 262, 1980.
- 68.- Acute Lymphoblastic Leukemia Followed by Chronic Myelocytic
Leukemia
G. Tosato; J. Whang - Peng
Blood, 52, 5, 1033, 1978.
- 69.- Adverse Effects of Lithium Freatment
Br. Med. J. G. August, 346, 1977.
- 70.- Extrapyramidal Side Effects of Lithium Treatment
B. Johnels
Br. Med. J. 11 September, 642, 1976..
- 71.- Lithium is an Ineffective Therapy for Human
Cyclic Hematopoiesis
W. P. Hammond
Blood Vol. 61 No. 5, 1024 - 1026, 1983..
- 72.- Aplastic Anemia Associated With
Lithium Therapy
M. Z. Hussain; A.G. Khan
C.M.A. JOURNAL/MARCH 17, 1973.
- 73.- Lithium and Hematopoiesis
R.R. Barr; P.R. Galbraith
Can Med Assoc J. Vol. 128, January 1983.
- 74.- Lithium Stimulation of Murine Hematopoiesis in
Liquid Culture : An Effect Mediated by Marrow
Stromal Cells.
P. J. Quesenberry; M. A. Coppola
Blood, Vol. 63, No. 1 January 1984.