

## Linfocitopenia tras radioterapia: probablemente frecuente, pero desconocida

### *Lymphocytopenia following radiation therapy: probably common but unknown*

Sr. Editor:

La detección de linfocitopenia en pacientes con neoplasia, tras completar el tratamiento con radioterapia (RT), es un hecho descrito pero escasamente considerado<sup>1-5</sup>. Desconocemos su frecuencia real, así como su intensidad, duración y trascendencia clínica, lo cual puede plantear dudas en el ámbito asistencial. Presentamos un caso de linfopenia persistente, tras el tratamiento radioterápico de una paciente con neoplasia de endometrio, que planteó dificultades en cuanto a su interpretación clínica y en algunas decisiones terapéuticas.

Mujer de 60 años de edad, con antecedentes de dislipidemia y tiroidectomía subtotal por bocio, en tratamiento substitutivo. Se había diagnosticado de adenocarcinoma de endometrio 2 años antes, tratado con histerectomía y doble anexectomía. Posteriormente se realizó RT pélvica, con fotones de 18 Mv, dosis total 46 Gy en 23 sesiones. Y finalmente braquiterapia en cúpula vaginal con dosis total de 15 Gy. Siguió posteriormente controles clínicos, analíticos y por tomografía computarizada abdominopélvica, sin evidencia de recaída. No obstante, en los controles periódicos se evidenció linfocitopenia persistente en torno a  $200-400 \times 10^9/L$  (en un hemograma previo al proceso, la cifra de linfocitos era de  $1.450 \times 10^9/L$ ). Tan sólo presentó un episodio de herpes genital que se resolvió con tratamiento antiviral. En la exploración general se encontraba afebril, hemodinámicamente estable, con auscultación cardiopulmonar normal y no se palpaban adenopatías periféricas ni visceromegalias. En las pruebas de laboratorio se objetivaban  $3.900 \times 10^9/L$  leucocitos con  $2.800 \times 10^9/L$  polimorfonucleares y  $200 \times 10^9/L$  linfocitos; el resto de parámetros del hemograma, coagulación, función renal y hepática, calcio, deshidrogenasa láctica, proteinograma y tirotropina, y los marcadores tumorales  $\beta 2$  microglobulina, antígeno carcinoembrionario, CA 19.9, CA 125 y CA 15.3 estaban dentro de la normalidad. Los anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos para virus de la hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana 1-2 fueron negativos. El estudio inmunológico para anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso, anticélulas parietales gástricas, anticélulas hepáticas y renales, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo y factor reumatoide fue negativo. La dosificación de inmunoglobulinas IgG, IgM, e IgA, y de factores del complemento C3 y C4 estaban dentro de la normalidad. Se determinaron las subpoblaciones linfocitarias (sobre 500 linfocitos), que mostraron CD3 39%, CD4 27%, CD8 10%, CD19 19%, CD16 24%, CD2 52%, CD56 2%, índice CD4/CD8 de 2,7. El inmunofenotipo mostró aumento de células *natural killer*, sin clonalidad en la población B. El DNA obtenido en sangre periférica mediante amplificación de receptores de células T correspondió a un patrón policlonal. La radiografía de tórax y la tomografía computarizada abdominopélvica no mostraron hallazgos significativos. Dada la negatividad del estudio y el antecedente clínico, se atribuyó la linfopenia de la paciente a un efecto persistente de la RT. Evolutivamente la paciente ha permanecido asintomática, con ascenso progresivo de los linfocitos, que en el momento actual, unos 10 meses después, están en torno a  $790 \times 10^9/L$ .

En los pacientes con neoplasia, tanto el tratamiento quirúrgico, como el citostático y el inmunomodulador, pueden provocar diferentes alteraciones en la proporción y funcionalismo linfocitarios, no obstante es la RT la que provoca las modificaciones más acentuadas<sup>6-8</sup>. La frecuencia real con que se puede observar este hecho no ha sido bien definida; en el estudio de Lissoni et al<sup>6</sup>, la frecuencia de linfopenia alcanza el 73% de los casos, aunque se trata de una serie con una población muy limitada. La linfocitopenia tras RT afecta predominantemente a las células CD4+ y es proporcional a la dosis de radiación administrada<sup>6,7</sup>. Algunos trabajos han atribuido a la existencia de linfopenia un valor pronóstico en cuanto a la enfermedad neoplásica<sup>4,7,8</sup>. Se suele detectar durante el periodo de aplicación del tratamiento, con recuperación de los valores hacia los 6 meses, pero se ha observado su persistencia durante periodos más prolongados, incluso años más tarde. Por tanto, no ha sido aclarado el periodo máximo en el que podemos hallar estas alteraciones.

De la misma forma, desconocemos su trascendencia clínica. La persistencia de recuentos linfocitarios bajos durante un periodo prolongado de tiempo podría predisponer a ciertas infecciones oportunistas, y por tanto sería cuestionable si estos pacientes requieren algún tipo de tratamiento antimicrobiano profiláctico. Pero no disponemos de guías clínicas al respecto, realizamos una búsqueda bibliográfica a través de PubMed<sup>®</sup> con las palabras clave *lymphocytopenia* y *radiotherapy* (review and practice guideline) que no mostró resultados relevantes. Por analogía, tal vez la linfopenia por RT podría tener cierto paralelismo con la linfopenia idiopática CD4+. En este caso, el interesante trabajo de Zonios et al<sup>9</sup> plantea la existencia de diferentes incógnitas respecto a la variable evolución clínica de estos pacientes y a la conveniencia de realizar tratamientos profilácticos para algunas infecciones oportunistas, como *Mycobacterium avium* complex y *Pneumocystis jirovecii*.

En conclusión, con nuestra observación pretendemos señalar la necesidad de ampliar nuestros conocimientos en torno a la linfopenia tras RT, fundamentalmente en cuanto a su duración previsible, intensidad y trascendencia clínica, con el propósito de disponer de criterios en la toma de decisiones clínicas ante estos pacientes.

## Bibliografía

1. Stock W, Hoffman R. White blood cells 1: non-malignant disorders. *Lancet*. 2000;355:1351-7.
2. Berezne A, Bono W, Guillemin L, Mouthon L. Diagnosis of lymphocytopenia. *Presse Med*. 2006;35:895-902.
3. Ceschia T, Beorchia A, Guglielmi R, Mandolitis G, Gongione S, Cereghini M, et al. Influence of radiotherapy on lymphocyte subpopulations. *Radiol Med*. 1991;81:532-6.
4. Pillai R, Balaram P, Nair BS, Hareendran NK, Padmanabhan TK, Nair MK. Lymphocyte subset distribution after radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer*. 1991;67:2071-8.
5. Devita V, Hellman S, Steven A, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8ª ed. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 327-30.
6. Lissoni P, Merigalli S, Bonetto M, Mancuso M, Brivio F, Colciago M, et al. Radiotherapy-induced lymphocytopenia: changes in total lymphocyte count and in lymphocyte subpopulations under pelvic irradiation in gynecologic neoplasms. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2005;19:153-8.
7. Claude L, Perol D, Ray-Coquard I, Petit T, Blay JY, Carrie C, et al. Lymphopenia: a new independent prognostic factor for survival in patients treated with whole brain radiotherapy for brain metastases from breast carcinoma. *Radiother Oncol*. 2005;76:334-9.
8. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, Messina G, Merigalli S, Porro G, et al. Effects of the conventional antitumor therapies surgery, chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy on regulatory T lymphocytes in cancer patients. *Anticancer Res*. 2009;29:1847-52.
9. Zonios DI, Fallon J, Benett JE, Shaw PA, Chait D, Baseler MW, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood*. 2008;112:287-94.

Melania Martínez-Morillo<sup>a</sup>, Nathalie Depreux<sup>a</sup>, Pere Tudela<sup>a,\*</sup> y Jordi Juncà<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Corta Estancia-Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ptudela.germanstrias@gencat.net](mailto:ptudela.germanstrias@gencat.net) (P. Tudela).

doi:10.1016/j.medcli.2011.03.018

## Khat, mefedrona y dolor torácico

### Khat, mephedrone and chest pain

Sr. Editor

En los últimos cinco años ha aumentado de forma importante entre la población joven el consumo de sustitutos legales de drogas como la cocaína<sup>1</sup> o la metilen-dioxi-meta-anfetamina (MDMA), denominadas *legal highs* o *smart drugs*, adquiridas fundamentalmente a través de internet en tiendas virtuales conocidas como *smart shops*<sup>2</sup>.

Las *smart drugs* incluyen productos de diferente naturaleza, desde sustancias ancestrales como el peyote o los hongos psilocibes, plantas como la *salvia divinorum*, fármacos de uso veterinario como la benzil-piperacina (BZP), hasta análogos sintéticos del cannabis (HU-210, JWH-018, CP 47,497)<sup>3</sup>. Precisamente dos de estas sustancias con actividad simpaticomimética y estructura química similar a la MDMA son la catinona (principio activo de la planta conocida como *Khat*) y su equivalente sintético, la mefedrona, conocida popularmente como MEFE, MIAU, MIEW o CAT.

Las hojas de *Khat* o *Katha edulis* se consumen habitualmente masticadas y como estimulante por segmentos importantes de la población en la zona geográfica conocida como el cuerno de África, especialmente en Somalia y Yemen. Desde hace relativamente pocos años se han descrito, entre otras acciones patológicas, sus efectos cardiovasculares. Así, se ha demostrado que su consumo incrementa la presión arterial, altera el ritmo circadiano de presentación del infarto agudo de miocardio (IAM) y, sobre todo, representa un factor independiente de IAM (con una OR = 7,62 en consumidores moderados y del 22,28 en consumidores importantes), probablemente por su acción vasoconstrictora coronaria y por el aumento de la trombogenicidad entre sus consumidores. Además, parece que produce una disminución de la capacidad antiagregante plaquetaria de la aspirina<sup>4</sup>.

Aunque en Europa todavía parece ser un fenómeno de baja prevalencia<sup>5</sup>, se ha constatado su consumo en la primera y segunda generaciones de inmigrantes de estas zonas, en el Reino Unido, Holanda y Noruega<sup>6</sup>. Además, las aprehensiones por parte de la policía han ido en aumento, alcanzando en peso una cifra de casi la mitad que la de cocaína. Lo que se desconoce por el momento es su consumo por ciudadanos no inmigrantes, tras su obtención a través de las *smart shops* antes mencionadas, aunque hay indicios de que estamos ante un nuevo fenómeno de consumo de drogas. Juega a su favor además el hecho de difundirla como una sustancia natural y de consumo habitual por determinadas culturas<sup>2</sup>.

La mefedrona (4-metilmecatínona) se oferta en internet desde 2007 como éxtasis «legal» en forma de pastillas o polvo, publicitándose como fertilizante para plantas, sales de baño o bajo la denominación de producto químico de investigación (*research chemicals*), en todo caso con la coetilla de «no apto para consumo humano», con el fin de evitar su ilegalización<sup>2</sup>. En España, siguiendo una directiva europea, se ha prohibido su distribución y

consumo en febrero de 2011, aunque en los países en los que se había hecho con anterioridad, como es el Reino Unido, obviamente no ha desaparecido su consumo, aunque parece haber disminuido la pureza de las pastillas de mefedrona.

En las series publicadas sobre usuarios y asistencias en urgencias, las manifestaciones cardiovasculares son de las más frecuentes, presentando síntomas como palpitaciones (entre el 28 y el 43%) y dolor torácico (13-28%), y objetivándose taquicardia e hipertensión entre el 22 y el 71%<sup>7</sup>. Hasta en un 30% de los casos, los síntomas aparecieron o permanecieron hasta 48 horas después del consumo. La incidencia de parada cardíaca es por ahora del 1%, aunque se ha constatado analíticamente su presencia como tóxico potencialmente responsable de la muerte en al menos 4 casos<sup>8</sup>, de los más de 30 registrados clínicamente<sup>9</sup>. Recientemente se ha publicado un caso de miocarditis aguda por su consumo<sup>10</sup>.

Los efectos clínicos y probablemente fisiopatológicos de la mefedrona están en línea con los hallados en la intoxicación por cocaína, y aunque faltan estudios que lo demuestren parece lógico pensar que pueden superponerse a los del *Khat*. Por ello nos parece adecuado llamar la atención sobre la necesidad de incluir su potencial consumo en la anamnesis de enfermos con síndrome coronario agudo, máxime en individuos jóvenes.

Al probable desconocimiento de los clínicos que atienden patología aguda o crónica cardiovascular, se añade además la imposibilidad práctica de detectar su consumo con los análisis cualitativos o semicuantitativos de drogas disponibles habitualmente en los hospitales, por lo que un resultado negativo no excluye la intoxicación por estos productos.

## Bibliografía

1. Miró O, Galicia M, Sánchez M, Nogué S. Factores que determinan la reconsulta a urgencias tras una atención urgente por consumo de cocaína. *Emergencias*. 2010;22:408-14.
2. Observatorio Europeo de las drogas y las Toxicomanías. Informe anual 2010: el problema de la drogodependencia en Europa. Luxemburgo: Oficina de publicaciones de la Unión Europea; 2010. Disponible en: [http://www.emcdda.europa.eu/cfm/att\\_93236\\_ES EMCDDA\\_AR2009\\_ES.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/cfm/att_93236_ES EMCDDA_AR2009_ES.pdf).
3. Burillo-Putze G, Climent García B, Medina Vega L, Toledo Ravelo A. Las smart-drugs: un nuevo reto clínico en urgencias y emergencias. *Emergencias*. 2010;22:477-8.
4. Al-Motarreb A, Al-Habori M, Broadley KJ. Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems: the current situation and directions for future research. *J Ethnopharmacol*. 2010;132:540-8.
5. Pennings EJ, Opperhuizen A, van Amsterdam JG. Risk assessment of khat use in the Netherlands: a review based on adverse health effects, prevalence, criminal involvement and public order. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;52:199-207.
6. Griffiths P, Lopez D, Sedefov R, Gallegos A, Hughes B, Noor A, et al. Khat use and monitoring drug use in Europe: the current situation and issues for the future. *J Ethnopharmacol*. 2010;132:578-83.
7. Wood DM, Davies S, Greene SL, Button J, Holt DW, Ramsey J, et al. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:924-7.
8. Torrance H, Cooper G. The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland. *Forensic Sci Int*. 2010;202:e62-63.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Risk assessment report of a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone). Disponible en: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_116485\\_EN\\_Risk%20Assessment%20Report%20on%20mephedrone.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_116485_EN_Risk%20Assessment%20Report%20on%20mephedrone.pdf).
10. Nicholson PJ, Quinn MJ, Dodd JD. Headshop heartache: acute mephedrone 'meow' myocarditis. *Heart*. 2010;96:2051-2.