

11209  
2 y 106



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

**VALOR DE LA ESPLENECTOMIA EN LA LEUCEMIA  
GRANULOCITICA CRONICA**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL  
P R E S E N T A  
DRA. GUADALUPE ALEJANDRA RANERO JUAREZ

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



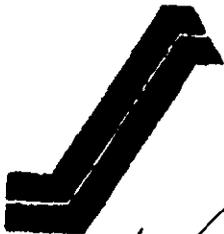
MEXICO, D. F.

1988

DIRECCION DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION CIENTIFICA

FALLA DE ORIGEN

*[Handwritten signature]*





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCION .....	ii
Capitulos	
I. HISTORIA .....	1
II. ETIOLOGIA .....	5
III. FRECUENCIA .....	7
IV. FISIOLOGIA .....	8
V. CUADRO CLINICO .....	11
VI. DIAGNOSTICO .....	13
VII. MARCADORES GENETICOS .....	16
VIII.LABORATORIO .....	17
IX. ANATOMIA PATOLOGICA .....	19
X. TRATAMIENTO .....	20
XI. EVOLUCION .....	29
XII. PRONOSTICO .....	31
XIII.ANALISIS Y RESULTADOS .....	32
XIV. CONCLUSIONES .....	39
BIBLIOGRAFIA .....	41

## INTRODUCCION.

La LGC es un padecimiento de curso insidioso pero que conduce a la muerte en todos los casos, su sobrevida ha sufrido en los últimos quince años una discreta mejoría siendo actualmente entre 3 y 5 años, la muerte ocurre generalmente en la etapa aguda y es debido a esto que se han diseñado numerosos protocolos para tratar de mejorar la sobrevida y retardar su presencia a en los pacientes leucémicos.

Hay sin embargo un motivo constante de discusión en lo que se refiere a la terapéutica por lo que sólo la unión del médico internista, el hematólogo y el cirujano va a permitir afrontar la cuestión con las mejores probabilidades de éxito.

A continuación presentamos el análisis de ocho casos de LGC intervenidos en el Hospital General de México durante los últimos 10 años con el objeto de comparar los resultados aquí obtenidos contra la experiencia mundial.

## HISTORIA

El bazo ha sido considerado como uno de los órganos más misteriosos en el ser humano motivo por el cual a pesar de ser conocido por los médicos de antes de Cristo el conocimiento exacto de sus funciones y morfología ha tenido lugar en épocas recientes, respecto a la Leucemia Granulocítica Crónica (LGC) pudiéramos decir que fue el primer tipo de leucemia descrita, ya que el año de 1827 Velpeau describe sus características en un caso postmortem incluyendo un bazo que pesaba 4.5 Kg., de ahí hasta el año de 1845 son David Craige y John Huges Bennet los cuales en la ciudad de Edimburgo por separado informaron sobre casos similares con gran hepatoesplenomegalia y aumento en la sangre de glóbulos de material purulento, publicándose dichos hallazgos en el Edinborough Medical and Surgical Journal del 10 de octubre de 1845, acuñando Craige el término de leucocitemia.

Es debido al genial Rudolph Virchow que en 1847 se acuña el nombre definitivo de leucemia separándolo de esta manera de los procesos sépticos. En 1846 Fuller describió el primer caso en vida de un paciente leucémico al analizar su sangre .

Es hasta el año de 1857 en que Friederich causa una conmoción en el medio médico de esa época al describir la etapa aguda de la leucemia, ya que para este tiempo solo se aceptaba el concepto de cronicidad. En 1900 el Dr. Otto Naegeli describe al mieloblasto como la célula precursora del tejido granulocítico, describiendo años más tarde la coparticipación

de los mieloblastos y monoblastos en la leucemia mielomonoblástica.

Finalmente en 1960 corresponde a Nowell y Hungerford encontrar una anomalía cromosómica muy característica de los pacientes con leucemia granulocítica crónica a la cual llamaron cromosoma Philadelphia. Sin embargo el uso de la esplenectomía como tratamiento de esta y otras esplenopatías es ya antiguo y a él nos referiremos a continuación.

Los primeros informes acerca del bazo proceden de Arateus de Capadocia en 150 A.C. el cual mencionaba que dicho órgano era el encargado de colar la bilis negra reconociéndose por primera ocasión su función filtrante, posteriormente en 250 A.C. Galeno creía que controlaba la risa, la ira, e incluso la velocidad de un corredor por lo que se le denominaba el órgano del misterio dado que se le atribuían tantas funciones como la imaginación del médico de esa época lo permitía. En 1549 Leonardo Fioraventi describe en «EL TESORO DE LA VIDA HUMANA» el primer caso de esplenectomía siendo Adriano Zacarello el cirujano, sin embargo se duda de su autenticidad creyéndose que la cirugía realizada era la extirpación de un quiste de ovario.

Rousset relata que en 1501 Viard realiza dos esplenectomías con éxito, en 1659 Malpighi describe su estructura microscópica como resultado de su experimentación en perros, posteriormente a principios del siglo XIX Scultz reporta veinticuatro esplenectomías en animales y al parecer con buenos resultados. Barteleben en 1841 estudia sus funciones describiendo los cambios compensatorios a nivel de

La sangre y órganos linfáticos posterior a la esplenectomía, concluyendo que el bazo no es un órgano indispensable para la vida ya que el organismo establece una rápida compensación de sus funciones sin ocasionar grandes perturbaciones en el organismo.

A mediados del siglo pasado Quittenbaum después de múltiples experiencias en perros y en gatos extirpa el bazo en una mujer cirrótica logrando una sobrevivida post operatoria de unas cuantas horas, en 1886 Spencer Wells al realizar una esplenectomía lesiona en forma inadvertida la cola del páncreas muriendo el paciente por esta causa de pancreatitis. Hacia finales del mismo siglo Kuttler realiza la esplenectomía en un paciente palúdico falleciendo el mismo durante el transoperatorio por hemorragia y es debido a este hecho que la Asociación De Cirugía De Hesse limita la esplenectomía únicamente a lo casos traumáticos, no logrando frenar la determinación de médicos como Spencer Wells el cual continúa sus investigaciones y en 1881 reporta un nuevo caso de esplenectomía con buenos resultados sin embargo la paciente fallece seis días después por septicemia .En 1896 Picou y Raymon tratan la enfermedad de Gaucher a base de esplenectomía no informando su evolución.

A partir de esta fecha no se cuentan con nuevos informes sino hasta el año de 1914 en que el Doctor John H. King del Hospital Johan Hopkins acuña el termino de hiperesplenismo a

La destrucción exagerada de los elementos sanguíneos secundarios a un aumento en las funciones normales del bazo.

En 1920 W.J.Mayo reporta un total de Doscientos cuarenta y tres esplenectomías lográndose recuperación satisfactoria en Doscientos veintisiete atribuyendose estos resultados a una mejor técnica anestésica, al uso de sangre, antibióticos y esteroides.

Abraham Ayala Gonzalez en 1949 establece en el Hospital General de México una «Sección de Esplenopatías» en la unidad 103 del servicio de Gastroenterología siendo esta unidad manejada por el Doctor Treviño.

## ETIOLOGIA .

Como en la mayor parte de las neoplasias se desconoce su origen, sin embargo se le ha visto intimamente asociada a dos factores, para hacer historia mencionaremos que posterior al descubrimiento de los RX por Von Rontgen se detectaron dos tipos de alteraciones observándose que en forma crónica se manifestaba en las células hematopoyéticas de ahí que la leucemia se presentaba 1.7 veces más en este tipo de pacientes que en la población general(15) esto obviamente conduciría a que los radiólogos lo presentasen con una frecuencia nueve veces mayor a la población general, presentándose dicha patología cinco años después a la exposición.

Ahora bien si la exposición fuese única y muy importante como lo ocurrido en Hiroshima, la leucemia se manifiesta en un periodo que puede ir de los tres a los siete años, su presentación clínica es en forma de LGC o bien Leucemia atípica, pero sin observarse aumento de la incidencia en sus descendientes. Otro apoyo importante surgió en la Gran Bretaña donde a un grupo que padecía espondilitis anquilosante se le sometió a radiación como parte de su tratamiento, encontrándose trece veces mayor la incidencia en un lapso de seis años, y para concluir diremos que en todo paciente que cuente con el antecedente de radiación en su infancia por enfermedades del timo, infecciones crónicas, neoplasias o el uso de I131 para el manejo de hipertiroidismo están expuestos a presentar en su etapa adulta LGC, si la radiación se

presentó durante la gestación se desarrollará LGC en 1 de cada 15 a 20 mujeres expuestas.

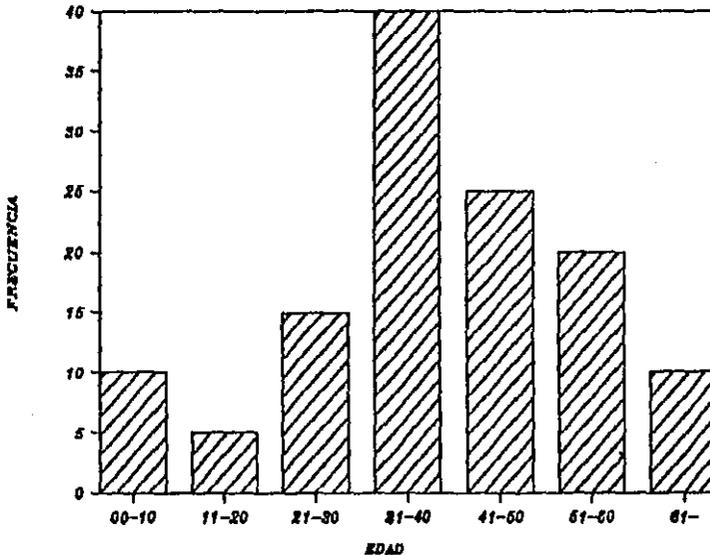
El segundo factor de importancia son todos aquellos fármacos capaces de causar daño a las células hematológicas pero a pesar de ser estas múltiples únicamente se ha demostrado que el BENCENO es capaz de conducir a la LGC.

## FRECUENCIA

Corresponde al 20% de todas las leucemias, con una mortalidad de 1 por 100,000 en la población general. Respecto a su edad de presentación esta oscila entre los 25 a 80 años con un pico en la cuarta década de la vida, pero puede verse a edad mayor presentandose rara vez en los niños.

Su distribución por sexo es mayor en el masculino, sin embargo una vez establecido la enfermedad su curso es igual en ambos sexos.

### *DISTRIBUCION POR EDAD EN LA L.G.C.*



## FISIOLOGIA.

Para realizar una revisión mas completa de su fisiología la vamos a enfocar a tres aspectos importantes el primero es cuales son las funciones normales del bazo, respecto a estas pudiéramos decir que el bazo es un órgano importante en la defensa del organismo con mayor selectividad en la invasión bacteriana por la vía hematogena especialmente en aquellos casos en que no existe la opsonización, remueve células anormales o envejecidas así como cuerpos extraños, es el sitio de aclaramiento de microorganismos y elimina los parásitos tales como el microorganismo del paludismo en los eritrocitos. También se le reconocen funciones inmunológicas importantes de tal forma que el bazo es el sitio inicial en la síntesis de Ig M, Tuftsin y properdina además de mantener la relación de los linfocitos B y T.

En el paciente leucémico se van a presentar una serie de cambios fisiológicos importantes de tal manera que el paciente conserva su inmunidad únicamente fuera de las etapas agudas, no siendo así dentro de las mismas y posterior a la esplenectomía como nos referiremos mas tarde. Un punto importante a enfocar es las alteraciones plaquetarias en el leucémico ya que en este las plaquetas se tornan gigantes con escasa granulación, disminuye el número de microtúbulos y se disminuye la cantidad almacenada de ADP y Serotonina. La segunda fase de agregación así como la síntesis de

prostaglandinas y tromboxanos como respuesta a la adrenalina o ácido araquidónico también muestran alteraciones.

Respecto a los granulocitos estos normalmente previenen la infección bacteriana de los tejidos a través de la fagocitosis y la destrucción de los microorganismos, especialmente contra la E.coli y las levaduras por lo que en el, leucémico se va anotar una disminución en el poder antibacteriano a medida que progresa la enfermedad.

Pero falta un punto importante a tratar, la esplenectomía provoca una serie de cambios que vistos a nivel de la sangre periférica se manifiestan por la presencia de numerosos eritrocitos anormales, incluyendo la presencia de los cuerpos de Howell Jolly, siderocitos y células blanco entre otros. Con respuesta anormal permanente de los reticulocitos.

Es pertinente aclarar que en los pacientes NO hematológicos no se produce anemia y o policitemia observando en general una leucocitosis temporal a expensas de los linfocitos y trombocitosis de diferentes grados, siendo esta de mayor intensidad en la mielofibrosis.

Sin embargo, es la función inmunitaria la que mas se ve afectada, de tal forma que se deteriora la respuesta inicial a los antígenos de origen sanguíneo, disminuye importantemente la cantidad de Tufsina substancia que es la encargada de estimular a su expresión máxima la actividad fagocítica de los neutrófilos en la sangre y disminuye ya que el bazo es su única fuente, decrece la cantidad de Ig M y de properdina presentando en un tiempo variable datos de infección siderante

La cual se puede manifestar como urosepsis, septicemia, abscesos frios o neumonias entre otras, teniendo como germen principal a contrarrestar el neumococo tipo 6, 22 y 23 el cual es capaz de ocasionar la muerte en mas de un 50%.

## CUADRO CLINICO.

El cuadro clínico es la consecuencia del crecimiento no controlado de células progenitoras hematopoyéticas mieloides en el bazo, médula ósea e hígado de tal forma que en su fase inicial se caracteriza por la presencia de células maduras y en la fase terminal por la presencia de blastos.

Generalmente encontramos ataque al estado general moderado(2), fatiga, intolerancia al ejercicio, disconformidad y pesadez en abdomen superior, diaforesis(3), síndrome anémico y en la mayoría de los casos la presencia de una tumoración en CSI progresiva, ocasionalmente dolorosa..

En la fase crónica de la enfermedad por aumento de la masa granulocítica se presenta trombosis con alteraciones hemorrágicas. Se presenta hasta en un 10% leucocitosis asintomática.

En la fase terminal(4) se encuentra dolor, anemia y deterioro general importante, sepsis, hemorragias y tumoraciones blásticas extramedulares, el tratamiento habitual se vuelve insuficiente y el paciente muere en lapso de algunos meses.

Existe una variedad de la LGC en la cual predominan los basófilos, en estos cuadros se encuentra prurito, urticaria por frío y úlcera gastro-duodenal.

### EXPLORACION FISICA.

Lo más importante en estos pacientes es la gran esplenomegalia(2), siendo esta mayor a la encontrada en otros síndromes esplenomegálicos. Sin embargo en uno de cada veinte no es posible demostrar la presencia de esplenomegalia(5) y en un estudio realizado por Rozman no fue palpable en 16 de los 32 pacientes protocolizados, y en diez se encontró el reborde esplénico de uno a cinco centímetros por debajo del reborde costal izquierdo, no es frecuente encontrar adenomegalias pudiendo identificarse una hepatomegalia discreta en la mayoría de los casos.

## DIAGNOSTICO .

El diagnóstico se puede realizar en formas diversas, bien sea por el cuadro clínico ya descrito que orienta al clínico experimentado a pensar en su existencia, o bien en forma accidental al realizar una exploración de rutina y encontrar una gran esplenomegalia. Otra forma de diagnóstico que es incidental es aquella en que posterior a una hemorragia o una infección el paciente es sometido a una biometría hemática encontrándose un aumento leucocitario importante a base de granulocitos, estos cambios pueden preceder a la LGC por semanas a meses de ahí su importancia, si esto lo complementamos con la exploración física sería importante mencionar que el bazo antes de volverse palpable es capaz de ocasionar una zona de matidez a nivel del 9 EIC.

El gabinete aporta una información invaluable para detectar su crecimiento se inicia desde la placa simple de abdomen la cual nos hablará de esplenomegalia si encontramos desplazamiento medial del estómago con desviación hacia abajo del colon transverso y del ángulo esplénico, continuando con los métodos no invasivos el ultrasonido es una buena opción para determinar su tamaño y ubicación. La arteriografía es capaz de diferenciar el bazo de sus estructuras vecinas detectando la presencia de hematomas subcapsulares. El gammagrama con tecnecio 99 tiene como limitante que los resultados obtenidos van a depender de la capacidad del bazo

para captar y retener el radiocoloide pero es un método útil, no invasivo y exacto.

Otra opción es el cromo 51 el cual marca la sobrevivida de las plaquetas y los eritrocitos reportándonos el grado de destrucción de dichos elementos sanguíneos de acuerdo a la concentración del fármaco. O bien en forma totalmente indirecta si se está frente a una médula ósea hiperclular por tiempo prolongado, va a ocasionar desmineralización ósea por lo que a nivel de los huesos cortos sera posible observar lesiones osteolíticas visibles a los RX en forma múltiple.

Respecto al laboratorio el diagnostico se puede establecer a partir de la biometria hemática, frotis sea este de sangre periférica o de médula ósea . Determinación del cromosoma Filadelfia y la fosfatasa alcalina granulocitaria entre otros.

#### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.**

Antes de poder pronunciar un diagnostico definitivo es importante considerar que existen numerosas patologias que obligadamente se deberán descartar, a continuación mencionaremos algunas de ellas, lo primero es tratarla de diferenciar de algún otro proceso mieloproliferativo ya que los pacientes con LGC pueden cursar con médula ósea fibrosa. Respecto a la reacción leucoblástica esta se puede presentar en el choque, hemolisis, hemorragia, metástasis a médula ósea del melanoma de células plasmáticas, anemia hereditaria, anemia megaloblástica, drogas depresoras de la médula ósea

,tratamiento con ACTH y glucocorticoides en estos casos la diferencia se establece en que aunque la fosfatasa alcalina granulocitaria está elevada y el cromosoma Filadelfia casi siempre esta ausente.

Otros padecimientos a diferenciar en la esplenomegalia serian hepatomegalia del lóbulo izquierdo, pseudoquiste pancreático, aumento del riñón izquierdo o tumoración cólica, estos son factibles de diferenciar por métodos de gabinete y de laboratorio ya descritos.

## MARCADORES GENETICOS

Aunque en un 10- 12% de las LGC el cromosoma Filadelfia esta ausente, podriamos decir que este le da la distinción o particularidad de entre otras neoplasia, este resulta del acortamiento de uno de los brazos del cromosoma 22 del grupo G, por la translocación del material cromosómico a uno de los brazos largos del cromosoma 9 en la mayoría de los casos, pero esta translocación se puede efectuar al cromosoma 2, 6, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 21 y al cromosoma X.

Es posible identificarlo en las células nucleadas de la serie roja, megacariocitos, células mieloides y macrófagos, desafortunadamente se le ha encontrado en otras patologías del tipo de la eritroleucemia, leucemia eosinofílica y síndromes mielodisplásicos crónicos en los que se considera como una etapa pre-leucémica.

## LABORATORIO.

Lo mismo que en apartados anteriores lo vamos a dividir en cuatro apartados para lograr una mayor integración de los hallazgos encontrados en médula ósea, sangre periférica, hallazgos generales y en el paciente esplenectomizado.

### GENERALIDADES.

- Anemia normocítica y normocrómica.
- Hiperuricemia e hiperuricosuria.
- Fosfatasa alcalina granulocitaria aumentada.
- Fosfatasa alcalina baja o no detectable.
- Concentración de vitamina B12 sérica y la capacidad de unión de la B12 aumentado.
- Histamina sérica aumentada.
- Deshidrogenasa láctica aumentada.
- Potasio sérico aumentado.
- Hemoglobina Fetal de 40-70% (en niños).
- Ácido fólico y Hierro disminuidos.

### MEDULA OSEA.

- Hipercelular.
- Grasa ausente.
- Células rojas : precursores tempranos, variaciones en forma y tamaño.
- Reticulocitos : normales o ligeramente elevados.
- Granulocitos : hiperplasia en todos los grados de maduración.
- Relación granulocitos/eritrocitos : 50:1 (normal 5:1).
- Figuras mitóticas : aumentadas de 4 a 5 veces.
- Células de Gaucher : ocasionales.
- Basófilos o eosinófilos : aumentados
- Mieloblastos : 10%.

### SANGRE PERIFERICA

Leucocitos : 15,000 a 600,000 promedio 200,000 por mm

Diferencial :	neutrófilos	50%
	mielocitos	22%
	mieloblastos	10%
	eosinófilos y basófilos	5%

Plaquetas + 450,000.

**Frotis de sangre periférica :**

- a) Aumento de granulocitos en todos sus estadios siendo normales.
- b).Ocasionalmente fragmentos de precursores megacariocíticos circulares.
- c).No mostrar datos de inmadurez.
- d).Blastos 10%

**Fase Precoz :**

Los leucocitos pueden ser mayores a 10,00 por mm.

**Fase Blastica :**

Disminución de los leucocitos.  
Predominio de los blastos o precursores mieloides.

**ESPLENECTOMIZADO.**

**SANGRE PERIFERICA** acentuada anisopoiquilocitosis.

**LEUCOCITOS** : Tres a seis veces mayor que en el pre-operatorio (4) alcanzando un pico a las 24 a 48 hrs,y retornando a su valor original 48 a 72 horas del post-operatorio.

**PLAQUETAS** : Disminución de 5 a 6 veces respecto a el pre-operatorio alcanzando un pico de 7 a 10 días post-operatorio, requiriendo de semanas a meses para retornar a sus cifras basales.

## ANATOMIA PATOLÓGICA.

Se reportó infiltración mieloide de la pulpa roja, precursores eritrocíticos, megacariocíticos y atrofia linforeticular en seis paciente, en algunos pacientes se pudieron observar algunos focos de células mieloides inmaduras.

Menos frecuentemente células de Gaucher, focos de eosinófilos, fibrosis y hemosiderosis.

El cromosoma Filadelfia se encontró positivo en el 92% de los casos.

En algunos pacientes en que hubo hepatomegalia se encontró infiltración leucémica importante, metamorfosis grasa, fibrosis portal y hemosiderosis.

## TRATAMIENTO.

El tratamiento en la L.G.C. se pudiera dividir en tres capítulos el médico que incluye a la quimioterapia, el radioterapéutico y el quirúrgico, los tres tienen y han tenido a través de la historia un papel que ha aumentado o disminuido de importancia sin que por ello quede invalidada su función empezaremos diciendo que el tratamiento médico de base actualmente es el Busulfan, sin embargo en 1949 el medicamento utilizado era el clorhidrato de metil-bis-amino (Betacloretil) el cual lograba la disminución de la cuenta leucocitaria en un plazo de cuarenta días, antes de 1967 se utilizaba el dibromanitol durante la fase crónica y como dijimos anteriormente el tratamiento inicial se establece a base de busulfan a una dosis de 0.1 a 0.2 miligramos por kilogramo de peso o de 4 a 10 miligramos por día con control de biometría hemática semanal deteniendo su uso una vez que la cifra leucocitaria disminuía a 10,000 leucocitos por ml, este fármaco es capaz de ocasionar en el 10% de los leucémicos aplasia medular severa siendo esta interpretada como consecuencia a un fenómeno de hipersensibilidad en unos y toxicidad acumulativa en otros, pudiendo presentarse de meses a años posterior a su uso cursando durante este periodo con un mosaicismismo que se asocia a largas remisiones.

Sin embargo dado que la quimioterapia es capaz de lograr remisiones farmacológicas pero no verdaderas curaciones se han tratado de encontrar diferentes opciones entre las cuales se

encuentra la Hidroxiurea fármaco especialmente útil en casos de leucocitosis severas iniciándose su manejo con 4 a 6 gramos por día por tres a seis días sin embargo su control es mas difícil y no logra la disminución de la esplenomegalia aunque sea capaz de controlar otros síntomas.

Otra opción la constituye el Daunomicin a una dosis de 1.5 mg por kilogramo de peso llevándolo a una dosis acumulativa de 12 mg por kilogramo de peso utilizando entre los intervalos el busulfan a las dosis ya mencionadas.

Como terapia de apoyo se sugiere la trasfusión si la hemoglobina es menor a los 8 mg %, cimetidina a dosis usuales en caso de encontrarse con la variedad basofila de la L.G.C., el tratamiento antimicótico y la suspensión de los anticonceptivos en las mujeres jóvenes se han colocado como buenas medidas complementarias.

#### **RADIOTERAPIA.**

Su acción es local y ocasiona una remisión temporal, se ha observado tras de catorce sesiones (2) disminución progresiva con reactivación del cuadro al mes de la suspensión del tratamiento reiniciándose la radioterapia por quince sesiones mas lográndose obtener un crecimiento leve del bazo, pero dado que es temporal dichos beneficios, se le puede usar en asociación con quimioterapia, inmunoterapia y cirugía.

**CIRUGIA.**

Iniciaremos la exposición diciendo que el uso de este método terapéutico se encuentra actualmente en controversia existiendo partidarios de su uso y de su desuso por lo que expondremos en forma separada dichos argumentos para presentar posteriormente un resumen de las indicaciones actuales de la misma.

**ARGUMENTOS A FAVOR:**

En el año de 1970 se propuso un protocolo de trabajo en el cual la L.G.C.(7) fuera tratada a base de esplenectomía y poliquimioterapia en la fase temprana en un intento por aumentar la sobrevida (3) y tratar de retardar la transformación blástica al mismo tiempo que se atenuaban los síntomas ocasionados por un gran esplenomegalia, el origen de dicha hipótesis surgió en diversas observaciones que se pudieran enumerar de la siguiente forma :

- 1a. En pacientes esplenectomizados por diferentes razones antes del inicio de la L.G.C presentaron remisiones espontáneas sin quimioterapia o inusualmente largas.
- 2a. Surgió del descubrimiento de que los elementos mieloides del bazo a veces son de diferente cariotipo a los encontrados en la circulación o la médula ósea, lo cual se interpretó como que las clonas celulares podían originarse en el bazo antes de diseminarse a otros tejidos.

- 3a. Los factores inmunológicos o farmacodinámicos propios del bazo pudieran hacer de este órgano un sitio susceptible para el desarrollo de clonas aneuploides durante la fase de metamorfosis de la L.G.C. actuando en este caso la cirugía como un factor que retardaría la enfermedad aunque no la impediría.
- 4a. Trataría de enfocar la esplenectomía como un recurso profiláctico al remover un órgano que sirviera como reservorio y como sitio potencial de secuestro de elementos sanguíneos normales.
- 5a. Disminuir la masa granulocitaria total al eliminar un volumen importante de tejido neoplásico el cual no siempre está al alcance de los agentes antileucémicos por lo que disminuiría la dosis de busulfán utilizado y con ello disminuiría el riesgo de depresión medular.
- 6a. Cuando hay resistencia al tratamiento convencional.

Si se contempla la esplenectomía desde el punto de vista de sus resultados prácticos tendremos que la morbilidad masiva en los no operados es de un 30%, así mismo se delimita la posibilidad de infartos esplénicos o dolores persistentes que a veces son ocasionados por congestión esplénica. En pacientes con LGC bien controlada se puede realizar con un mínimo de complicaciones mayores eliminando por consiguiente las complicaciones de la esplenomegalia masiva en la fase blástica reportada hasta en un tercio de estos pacientes, como

consecuencia de los beneficios ya descritos facilita el manejo del paciente en estado final.

A pesar de todos estos argumentos favorables existe una segunda corriente el cual no recomienda el uso de la esplenectomía en la LGC, los fundamentos de esta conducta son los siguientes :

- 1a. Su uso rutinario en la etapa crónica no influye en la sobrevida respecto a esto se ha observado que la esplenectomía únicamente logra aumentar sin valor estadístico la sobrevida fuera de la fase blástica ya que ambos grupos la mortalidad es exactamente igual durante la misma.
- 2a. Durante la etapa crónica en su fase temprana y en los estadios avanzados se encuentra poca respuesta ante la esplenectomía lograndose únicamente un aumento de la morbi-mortalidad.
- 3a. El equipo que realice dicho acto quirúrgico debe de ser experimentado conociendo la anatomía y patología hematológica con precisión ya que puede encontrarse transoperatoriamente con grandes esplenomegalias y con una probable infiltración leucémica de los vasos esplénicos alteración que es capaz de causar la muerte de ignorarse su control inmediato.
- 4a. No se trata de una cirugía menor (10) por lo que esta contraindicado su uso profiláctico.

5a. En épocas recientes se sugirió su uso en forma previa al trasplante de médula ósea sin embargo debido a la experiencia acumulada hasta la fecha se ha encontrado que la esplenectomía carece de influencia positiva en las complicaciones o en prevenir su aparición por lo que a partir de 1986 se le considera como injustificado su uso en forma rutinaria previo al trasplante.

6a. No se ha encontrado que sea más ventajoso su uso con respecto al uso de quimioterapia como único tratamiento (1) motivo por el cual estos autores concluyen que el método no es un procedimiento realmente efectivo.

Ahora bien independiente de estas dos corrientes sería importante mencionar que en el caso de que se decida el uso de la esplenectomía existen una serie de contraindicaciones relativas, las cuales son :

- a. Presencia de cromosoma Filadelfia doble (3), se encontró que la presencia de dicho marcador genético conlleva a una mortalidad del 100% en los pacientes operados en un tiempo no mayor a los cuatro meses.
- b. La insuficiencia medular de cualquier causa incluyendo la mielofibrosis, ya que disminuye la sobrevida en forma importante.

- c. En pacientes mayores de sesenta años no se encuentra totalmente indicada por el riesgo quirúrgico ya que los fenómenos tromboembólicos aumentan considerablemente en este grupo por la presencia de arteriosclerosis.
- d. Cuando exista en forma asociada cualquier padecimiento de gran envergadura que ponga en peligro la vida del paciente en forma inmediata.
- e. La evolución en forma rápida hacia la fase blástica, ya que en este caso la cirugía se constituiría como una medida heroica, la cual según lo que hemos analizado no conllevaría a grandes beneficios.
- f. En aquellos casos en que la cuenta plaquetaria no se posible disminuirla con el tratamiento administrado.

Después de analizar los pro y los contras de la esplenectomía se podría concluir este análisis concluyendo que en época actual se aceptan como posibles indicaciones del procedimiento quirúrgico en estas condiciones:

1. Cuando a pesar de la remisión hematológica persista la esplenomegalia.
2. La existencia de hiperesplenismo.
3. Dolor esplénico severo y franca hemolisis.
4. Protocolos controlados en los que se realiza después de la primera remisión con quimioterapia esplenectomía para evitar complicaciones posteriores.

#### ABORDAJE QUIRÚRGICO.

Existen varios tipos de abordaje, de los cuales el cirujano deberá escoger de acuerdo al caso la que le proporcione una mejor exposición, por ejemplo el grupo de Spiers de Australia utilizó la incisión paramedia izquierda en todos sus casos reportados. El Dr. Haddad del Hospital General de México en su publicación refiere el uso de la vía tóraco abdominal como una excelente vía de abordaje ya que proporciona una buena exposición. Ahora bien en caso de tratarse de una gran esplenomegalia se ha considerado que el abordaje transversal es el más recomendable (ver figura 2) .

#### HALLAZGOS OPERATORIOS.

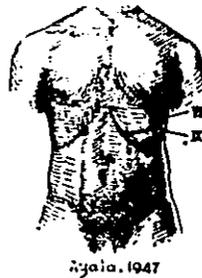
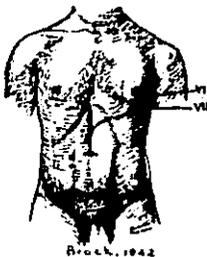
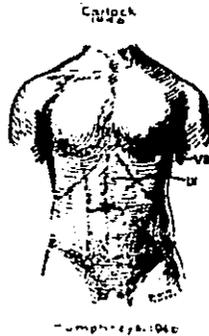
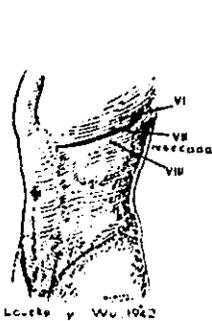
El peso encontrado del bazo (5) osciló entre 150 gramos a más de 1 Kg, llamando poderosamente la atención el hecho de no encontrar correlación absoluta entre la cuenta leucocitaria y el tamaño del mismo.

#### COMPLICACIONES QUIRURGICAS.

En este tipo de cirugía en especial las complicaciones se pueden presentar durante el transoperatorio siendo estas hemorragia severa (3) llegando incluso a provocar la muerte siendo las causas probables de la misma fibrinolisis, infiltración de los vasos esplénicos o ruptura de la vena esplénica.

Durante el post operatorio las complicaciones pueden ser de dos tipos inmediatas y mediatas, del primer grupo encontraremos que son los fenómenos tromboembólicos y

hemorrágicos los principales de ahí que no sorprendería el encontrar tromboembolia pulmonar y sangrado a través de la canalización el cual bien puede ser secundario a fibrinólisis o bien a una mala técnica quirúrgica. en forma mediata conviene tener presente la presencia de evisceraciones y problemas de tipo infeccioso, es debido a este tipo de complicaciones que el Dr. Isai del hospital General de México estableció los parámetros de la preparación prequirúrgica de estos pacientes y a los cuales nos referiremos posteriormente.



## EVOLUCION.

Si se le deja a su libre evolución el paciente en un periodo variable cae en una fase blástica y generalmente muere a los dieciocho meses desde el inicio de la enfermedad. Podríamos hablar acerca de que se esperaría del paciente tratado con Busulfan únicamente, a este respecto se ha dicho que dicho fármaco aumenta hasta en un 20% la sobrevida la cual va de algunos meses a varios años con un promedio de dos años, respecto a la cirugía se podría mencionar que Golman (7) en sus resultados encontró que ocho de los treinta y dos pacientes estudiados permanecieron asintomáticos de siete a veinticuatro meses, en tres fue de tres años y en cinco fue de seis años, reportándose la mayor sobrevida por Santiago y Pizzuto los cuales la llevan hasta los ocho años.

Calificando la respuesta obtenida por la esplenectomía como buena cuando se encontró remisión clínica y hematológica, lo que se obtuvo en el 62%, de los cuales se encontraron dos remisiones completas, fue mala en el 25% encontrándose en este grupo mortalidad en el transoperatorio o el post operatorio inmediato y finalmente fue regular cuando se encontraba persistencia clínica o hematológica reportándose un caso en la experiencia de Santiago (12). La estancia post-operatoria fue de doce a catorce días.

Pasando a la fase blástica esta puede presentarse en cualquier etapa de la historia natural de la enfermedad esta se va a caracterizar por la duplicación celular en un tiempo

menor, puede aparecer en semanas a meses o bien progresivamente en meses, generalmente conduce al deceso sin importar el tratamiento instituido, en los pacientes sometidos a cirugía se encontró que esta se presentó en un lapso de cinco a veintidós meses posterior al acto quirúrgico, siendo frecuentes en esta etapa infecciones gastrointestinales y hasta en un 50% infecciones del aparato respiratorio, no siendo infrecuentes las infecciones de tipo micótico.

## PRONOSTICO.

En términos generales se considera que el paciente tiene un mejor pronóstico al encontrar el cromosoma Filadelfia y si al momento del diagnóstico cuenta con un cariotipo normal en médula ósea, y será malo cuando sea cromosoma Filadelfia negativo encontrándose a este respecto que la sobrevida es de 14 a 19 meses contra 36 a 44 meses en el cromosoma Filadelfia positivo.

Si comparamos el pronóstico con respecto al tratamiento instituido tendremos que en el año de 1960 se reportó una sobrevida de 28 meses con la radioterapia y de 39.5 meses con el busulfán, hacia 1980 se reportan sobrevidas de incluso ocho años(3-4). La sobrevida post operatoria se tiene calculada(7) de 45 a 65 meses pero puede ser de un día a sesenta meses con un promedio de nueve meses. Pizzuto aporta al respecto su experiencia y reporta una sobrevida de 23 meses contra 49 meses de los operados.

A nivel de la fase blástica la sobrevida fue de 4 meses contra 2.5 meses en los no operados sin embargo se encuentra este último dato dentro del borde estadístico, por lo que no es significativo.

## CAUSAS DE MUERTE

Los pacientes leucémicos mueren generalmente durante la fase blástica(3), sin embargo la mortalidad en una cirugía electiva es del 2% contra un 0-30% en la cirugía de urgencia.

## ANALISIS Y RESULTADOS

### MATERIAL Y METODOS.

Para la presente revisión se analizaron nueve expedientes de enfermos portadores de L.G.C., a los cuales se les realizó esplenectomía durante los años de 1976 a 1986. El diagnóstico en todos los casos se estableció en base al cuadro clínico, exploración física, y a los estudios de biometría hemática, médula ósea, determinación del cromosoma Filadelfia y a la determinación de fosfatasa alcalina granulocitaria.

Como estudios complementarios se determinó pruebas de tendencia hemorrágica, funcionamiento hepático, grupo sanguíneo, general de orina y química sanguínea, practicándose otros estudios del tipo de los bacteriológicos, hierro en suero y electrolitos según requiriera el caso. Asimismo se utilizaron los estudios de gabinete rutinarios, dejando el uso de estudios especiales según conviniera al caso.

### RESULTADOS.

A continuación se analizará los resultados obtenidos en forma retrospectiva en el Hospital General de México en los servicios de Hematología y Cirugía General en forma conjunta.

Se manejó una población de nueve pacientes, de los cuales ocho eran del sexo masculino por una paciente femenina, sus edades se encontraron oscilando de los 22 a los 44 años, ellos provenían de diferentes regiones de la república Mexicana observándose un predominio del D.F. en tres de los casos, le siguió Guanajuato en dos, y finalmente se encontró un solo caso

de las siguientes entidades federativas: Veracruz, Hidalgo y San Luis Potosí. Llama la atención poderosamente encontrar en siete pacientes el antecedente de exposición a sustancias mielotóxicas por un espacio de 6.8 años, predominando los insecticidas.

El signo principal y constante fue la esplenomegalia de grado importante, siendo esta la responsable de las manifestaciones abdominales. Otras expresiones clínicas observadas fueron síndrome anémico, baja de peso, hipertermia, plenitud posprandial, síndrome hemorrágico, dolor óseo, crecimiento ganglionar moderado y diaforesis siguiendo estas un orden decreciente. A la exploración física en el 100% se corroboró la gran esplenomegalia seguido de palidez de tegumentos importante, soplo plurifocal y hepatomegalia de moderada intensidad.



Paciente Femenina de 30 años de edad  
con L.G.C. detectada en el séptimo  
mes de gestación.

Todos estos datos sirvieron de base para integrar el diagnóstico clínico de LGC certificándose en todos los casos con la biometría hemática y el estudio de la médula ósea. La primera reportó leucocitosis promedio de 283,125 la cual fue a expensas de los granulocitos los cuales se encontraban en todos los estadios de maduración, la hemoglobina osciló entre 4.8 y 11.9 gr por ciento con un promedio de 9 mg. La cuenta plaquetaria se encontró normal en la mayoría de los casos, en una pequeña proporción llegaron a alcanzar el valor de 785,000. El cromosoma Filadelfia en médula ósea se investigó en todos los pacientes siendo positivo en ocho de ellos y negativo en un caso. Respecto a la fosfatasa alcalina en neutrófilos estuvo disminuida en siete y normal en dos casos. La médula ósea se reportó hiper celular en todos los casos, con formas jóvenes en promedio de 50%, basófilos en un 8% y blastos en un 4% como valores promedio.

De los estudios complementarios fue posible integrar como enfermedades asociadas, caries, parasitosis intestinal múltiple, quiste renal, hernia hiatal, STDN, prolapso rectal y colelitiasis.

El tratamiento instituido previo y posterior a la esplenectomía fue a base de Busulfán lográndose una remisión parcial de la esplenomegalia en un lapso de dos meses como promedio, en dos pacientes se utilizó la radioterapia local y otros dos recibieron inmunoterapia. En todos se administró antimicóticos y se aplicó terapia de sostén cuando lo

ameritaba. La fase blástica se trató a base de poli quimioterapia, esteroides y medidas de sostén.

#### ESPLENECTOMIA.

La esplenectomía fue realizada persiguiendo fundamentalmente tres objetivos:

- 1) Evitar su ruptura espontánea.
- 2) Mejorar la calidad de vida.
- 3) Prolongar la supervivencia.

Esta se practicó bajo un tiempo de evolución variable que fue de los 4 a los 32 meses con un promedio de 33, todos los pacientes se encontraban en remisión y estables. En el 100% de los casos los pacientes fueron sometidos a una preparación pre- quirúrgica la cual está conformada de la siguientes manera :

- A. 24 HORAS PREVIAS AL ACTO QUIRURGICO.
  - Plasma fresco o congelado 1 unidad c/8 hrs.
  - Acido epsilon amino caproico  
5 gr D.I seguida lgr/Horario.
  - P.S.C. 2.5 millones C/4 hrs.
  - Penicilina Benzatinica 1.2 millones I.M.
  
- B. POST OPERATORIO .
  - Acido epsilon amino caproico lgr. c/3 hrs.con retiro al 3er dia.
  - Penicilina benzatinica 1.2 millones I.M. c/24 hrs. seguido cada 3er dia por 3 dosis.

De los nueve pacientes intervenidos, transoperatoriamente se encontró sangrado importante en el lecho quirúrgico en tres casos ocurriendo la muerte en dos de ellos, esto se atribuyó a fibrinólisis, probable infiltración de los vasos esplénicos y ruptura de la vena esplénica.



Pieza Anatómica del Caso Clínico presentado, que requirió Cirugía de Urgencia por la eminencia de la ruptura.

Durante el post operatorio inmediato se en encontró en un caso drenaje de 600 cc a través del drenaje en veinticuatro horas el cual remitió posterior a las medidas de sostén y aplicación de plaquetas. Hacia el tercer día de la intervención falleció una paciente falleció por troboembolias pulmonares múltiples. A los 19 días del Post operatorio se drenó absceso sufrénico de 400 cc aproximadamente el cual se resolvió quirúrgicamente, también se encontró un caso de eventración y sub oclusión intestinal. Más tardíamente hicieron su aparición otras complicaciones infecciosas predominando las gastro intestinales y de origen respiratorio. La remisión post operatoria se evaluó en un mínimo de 15 días con un máximo de 24 meses, el resultado se evaluó en bueno, regular y malo. Por lo tanto la respuesta fue satisfactoria en seis casos, obteniéndose dos remisiones completas, regular en un caso ya que persistieron anormales sus parámetros hematológicos y mala en los dos casos que fallecieron durante el acto quirúrgico. La sobrevida post operatoria fue variable teniendo como promedio 9 meses, sin embargo de acuerdo al seguimiento efectuado por el servicio de hematología se conoce el caso de un paciente con ocho años de sobrevida post esplenectomia.

El reporte histopatológico reportó en el 100% de los bazo infiltración por LGC, en tres infiltración hepática, en dos infiltración ganglionar, en dos casos hematopoyesis extramedular y en un caso hemosiderosis ganglionar.

## CONCLUSIONES.

Hasta la fecha de redactar este trabajo aún es motivo de controversia la esplenectomía como medida terapéutica en la L.G.C. esto bien podría como consecuencia de la falta de uniformidad de los resultados obtenidos así como la morbi mortalidad del procedimiento en sí.

Está ya bien establecido que los criterios para realizar este procedimiento quirúrgico son:

1. Persistencia de la esplenomegalias con remisión hematológica.
2. Existencia de hiperesplenismo.
3. Dolor esplénico severo y franca hemólisis.
4. Como parte de un protocolo bien establecido en los que se realiza la esplenectomía posterior a la primera remisión para evitar complicaciones posteriores.

Queda como optativo de acuerdo al criterio del médico y del paciente la esplenectomía electiva después de haberse obtenido la primer remisión, en donde profilacticamente al eliminar el bazo la clona que activa la LGC se eliminaría y por lo tanto se obtendrían remisiones más prolongadas o se retardaría la fase blástica.

Por otra parte la infección post esplenectomía es frecuente y de naturaleza grave a tal grado que puede poner en peligro la vida, por lo que el paciente se deberá de mantener con penicilina y con vacuna polivalente contra el neumococo

como medidas profilácticas amén de un continuo control médico ya que en caso de sospecharse la infección esta deberá ser manejada en forma agresiva con antimicrobianos.

Queda al lector de este trabajo analizar concienzudamente el análisis del mismo y bajo el apoyo de la bibliografía determinar según su habilidad y experiencia la utilidad de la esplenectomía en los pacientes con leucemia granulocítica crónica.

## BIBLIOGRAFIA .

1. Aceves Felipe.:Esplenectomia total.Revista Médica Del Hospital General.10,1947.
2. Ayala Gonzalez Abraham.:Esplenopatas.Revista Médica Del Hospital General. :11.1947.
3. Canellos,G.P.:Tratamiento de la Leucemia Mielode Crónica:Clinica Hematológica.Leucemias crónicas Ed.Salvat,pp.115-130,1978.
4. Cervantes,F;Rozman.:Resultados citogenéticos y terapéuticos de un protocolo de esplenectomia y poliquioterapia intensiva en la LGC Ph-positiva.Sangre 31(3)297-302,1986.
5. Devita Vincet T.:Leucemias.Cancer Tomo II pp 1175-1177, 1986.2 Edición.Interamericana.
6. Gratwohl.A.:Effect of splenectomy before bone-marrow transplantation on survival in LGC..The Lancet,december 7,1985.
7. Gómez,G.A.;Sokal,J.E.:Splenectomy for Palliation of Cronic Myelocytic Leukemia of Chronic Myelocytic Leukemia.AM.J.M.ED.61:1422,1976.
8. Gutiérrez Romero Mario.:El diagnostico de la leucemia a traves del tiempo. Revista Médica del Hospital General De México S.S. Volúmen 49 No.3 Julio-Agosto-Septiembre 1986.
9. Haddad E.Roberto.:Cirugia Del Bazo.Revista Médica Del Hospital General.12:556,1953.
10. The Italian cooperative study group on LGC.Results of a prospective randomized trial of early splenectomy in chronic myeloid leukemia.Cancer 54:33-338,1984.
11. Koeffler H.Philip and Dvaid W.Golde.:Chronic myelogenous leukemia,new concepts.The New Journal of medicine.may.21,1981.vol.304.NO.21.
12. Krivit,W.;Giebink,G.S.:Infección siderante después de la esplenectomia.Clinicas Quirurgicas de Norteamérica 2:22-223,1979.Editorial Interamericana.
13. Lifaht,G.A.:Esplenectomizar o no Esplenectomizar. Rev. Med.I.M.S.S.(Mex.)19:371-375,1981.

14. Moecker William R., Jose M de Perio. El rol de la esplenectomia en linfomas y leucemias. Clinicas Quirurgicas De Nortemeric. 1975 pag. 1163 a 1171. Editorial Interamericana.
15. Pizzuto, J.F.A.C.P., Rivas Llamas. Esplenectomia precoz como medida terapéutica en los pacientes con Leucemia Granulocítica Crónica. Sangre 20:415,424,1975.
16. Rojo Medina Julieta, Victor Sales Carmona. Leucemia Granulocítica Crónica En Fase Blástica. Revista Médica Del Hospital General De México S.S. Volumen 49 No.3 Julio-Agosto-septiembre 1986 pag. 147 a 149.
17. Santiago Aranda Isai. Evolución de la Leucemia granulocítica crónica post-esplenectomia. Rev.Fac.Med. Mex.
18. Schwarzenberg, G, Mathé. Hydroxyurea, Leucopheresis and splenectomy in chronic granulocytic leukaemia at the preblast phase. British Medical Journal. 1973, 1, 700-703.
19. Spier R.D. Chronic Granulocytic Leukaemia: Effect of elective splenectomy on the course of disease. 1975, 1, 175-179.
20. Wolf J. David. Richard T. Silver. Splenectomy in Chronic Granulocytic Leukaemia. Annals of internal medicine 89 (Part 1) 684-689, 1978.