

Esplenectomía en la leucemia granulocítica crónica

Señor editor:

En el pasado número de febrero de la GACETA (Vol. 119, p. 72), los doctores Avilés-Miranda y col. informaron sobre su experiencia con el uso de esplenectomía en leucemia granulocítica crónica (LGC), concluyendo que es un procedimiento útil ya que, según sus observaciones, prolonga la supervivencia respecto a un grupo control, retarda el desarrollo de transformación blástica (la que cuando ocurre muestra menos complicaciones) y disminuye el requerimiento de medicamentos en la fase crónica de la enfermedad. Desafortunadamente, existen aspectos metodológicos que cuestionan la validez de tales conclusiones.

1. El estudio no fue un experimento en que la maniobra (la esplenectomía en este caso) haya sido distribuida por algún procedimiento de sorteo. Por el contrario, la maniobra fue suministrada

en forma *ad hoc* para cada caso, lo que hace muy difícil que los grupos (esplenectomía vs. no esplenectomía) sean comparables. Esto se debe a que existen múltiples factores pronósticos que, no obstante que con frecuencia son sutiles o imposibles de expresar por parte del clínico, son tomados en cuenta por este al efectuar una decisión terapéutica. Así, todos aquellos factores que se consideraron desfavorables para la esplenectomía, prevalecen en el grupo no quirúrgico. El que los autores muestren cierta comparabilidad entre ambos grupos conforme a las proporciones que había en cada estadio pronóstico de la clasificación de Tura y col.¹ es conveniente pero no suficiente, puesto que ésta se refiere sólo a cuántos de los seis factores pronósticos identificados están presentes, los cuales pueden diferir ampliamente en tipo

y gravedad para cada paciente, además de que no considera la presencia de enfermedades concomitantes que pueden constituir contraindicación quirúrgica. Por ejemplo, dos sujetos pueden tener esplenomegalia a 17 cm, hepatomegalia a 10 cm, cuenta leucocitaria de $150 \cdot 10^9/l$ y cuenta plaquetaria de $20 \times 10^9/l$ uno y de $150 \cdot 10^9/l$ el otro. Ambos corresponderían al estadio III, pero, cuando menos al ingreso, el primero no sería un candidato idóneo a operarse en tanto que el segundo sí. Además, el riesgo de morir tempranamente para el primero sería mayor que para el segundo, por el grado más avanzado de trombocitopenia.² Igualmente, dos sujetos en estadio II pueden diferir por la presencia de cirrosis hepática, cardiopatía isquémica o enfermedad pulmonar en uno de ellos, lo cual lo vuelve un caso no quirúrgico y con mayor riesgo de morir más tempranamente. Un dato que sugiere que efectivamente el grupo no quirúrgico tenía un pronóstico intrínsecamente malo es que su supervivencia mediana (31 meses) es menor que la informada en otras series de LGC con cromosoma Filadelfia positivo (40 a 50 meses).²

2. El estudio implica la utilización de una "manobra condicionada";³ es decir, la esplenectomía se efectuaría *siempre y cuando*: a) se obtuviera remisión parcial y b) al obtenerse la remisión parcial el paciente se encontrara en condiciones de ser operado; o sea en ausencia de otros padecimientos graves, con buenas pruebas de hemostasis y en aceptables condiciones generales. Esto último no es mencionado expresamente en el texto, pero es evidente por sí mismo. El paciente que no cumpliera con alguno de los requisitos pasaba a formar parte del grupo no quirúrgico. De esta manera, una cierta proporción de sujetos que no respondieron a busulfán o que no se encontraban en condiciones de ser operados cuando alcanzaban la remisión parcial, fue incluida en el grupo no quirúrgico.
3. El que la esplenectomía se haya efectuado en periodos variables después del diagnóstico (3 a 60 meses) plantea dos tipos de problemas. No permite conocer adecuadamente la contribución de la operación en el lapso de supervivencia de los sujetos (o sea, ¿cuánto tiempo sobrevivieron después de la cirugía? Por otra parte, ejerce un efecto de selección en el grupo quirúrgico: mientras más tardamente se hiciera la esplenectomía, mejor sería la supervivencia de este, ya que así se elimina a aquellos que de todas maneras morirían tempranamente.
4. Similares argumentos se pueden utilizar para el supuesto retraso en la aparición de la transformación blástica y la reducción en el requerimiento terapéutico.

Por estas razones considero que aún no se ha obtenido la respuesta definitiva a la controversia sobre el uso de la esplenectomía en LGC. Por otra parte, no es la intención de este comentario postular que sólo al través de los ensayos clínicos por sorteo se puede determinar la efectividad terapéutica de un fármaco o de un procedimiento quirúrgico. Tales ensayos con fre-

cuencia son impracticables por razones económicas, logísticas o de otro tipo y son cuestionables desde el punto de vista ético. Recientemente, Horwitz y col.⁴ han demostrado la posibilidad de investigar este aspecto con diseños no experimentales. Con toda seguridad, siguiendo su recomendación de intentar semejar al máximo las condiciones que uno esperaría en un experimento, se podrá obtener una respuesta más firme con respecto a la utilidad de la esplenectomía en LGC.

Dr. Sergio Ponce de León
División de Medicina
Instituto Nacional de la Nutrición
"Salvador Zubirán"

REFERENCIAS

1. Tura, S.; Baccarani, M. y Corbelli, G.: *Staging of chronic myeloid leukemia*. Brit. J. Haematol. 47:105, 1981.
2. Schilling, R. F. y Crowley, J. J.: *Prognostic signs in chronic myelocytic leukemia*. Amer. J. Hematol. 7:1, 1979.
3. C. V. Feinstein, A. R.: *Clinical biostatistics*. St. Louis, The C. V. Mosby Co. 1977, p. 36.
4. Horwitz, R. I. y Feinstein, A. R.: *Improved observational method for studying therapeutic efficacy. Suggestive evidence that lidocaine prophylaxis prevents death in acute myocardial infarction*. J.A.M.A. 246:2455, 1981.

RESPUESTA DE LOS DOCTORES AGUSTÍN AVILES MIRANDA, RAÚL AMBRIZ FERNÁNDEZ Y JAVIER PIZZUTO

Señor editor:

En relación a la carta del doctor Sergio Ponce de León, acerca de nuestro trabajo intitulado *Esplenectomía en Leucemia Granulocítica Crónica*, que apareció en el pasado número de febrero de la GACETA MÉDICA DE MÉXICO (Vol. 119: 72, 1983), nos permitimos hacer los siguientes comentarios:

1. Estamos de acuerdo en que nuestro trabajo no fue realizado con la metodología de un experimento. Sin embargo debe tomarse en cuenta que el empleo de la esplenectomía, en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica (LGC), nunca ha podido realizarse siguiendo un diseño experimental. Por lo mismo, este tema sigue siendo objeto de discusión en la literatura universal. El mejor argumento en contra del comentario del doctor Ponce de León, lo refiere él mismo, al señalar que "los ensayos clínicos por sorteo con frecuencia son impracticables por razones económicas, logísticas o de otro tipo y son cuestionables desde el punto de vista ético". En efecto, los principales problemas que dificultan la evaluación de los resultados de la esplenectomía en la LGC, son tres: a) es un padecimiento poco frecuente; b) no hay criterio, aceptado en forma general, acerca de la esplenectomía, y c) los criterios propuestos por diversos autores para establecer el pro-

nóstico de la LGC son inadecuados (*vide infra*).

En vista de lo anterior, resulta obvio que no existe en la literatura un trabajo que reúna la metodología sugerida por el doctor Ponce de León.

2. Las inquietudes expresadas por el doctor Ponce de León en los incisos 1 y 2 de su comentario nos parecen muy interesantes y reflejan un sentido crítico agudo. Efectivamente, no se utilizó un procedimiento de sorteo para efectuar la esplenectomía en todos los casos, tanto por lo referido en el inciso anterior, como porque se fijaron dos condiciones: que la LGC estuviera en remisión parcial (como se menciona en el texto) y que el paciente aceptara la esplenectomía. De los 33 casos no esplenectomizados, en 22 no se realizó por negativa del enfermo (16 casos) o de sus familiares (4 casos) y sólo los 11 restantes fueron seleccionados al azar. Los dos grupos de pacientes son comparables en lo que respecta al número de casos, los caracteres clínicos y de laboratorio y los padecimientos asociados, como puede apreciarse claramente en el cuadro 1 del artículo y en el cuadro 1 que acompaña a este comentario; además en ningún caso el padecimiento asociado representó un impedimento para efectuar la esplenectomía.

Por otra parte, debe aclararse que en el momento de decidir la esplenectomía, ningún paciente cursaba con trombocitopenia, leucocitosis, hepatoesplenomegalia, resistencia al busulfán, alteraciones cromosómicas o cualquier otro factor considerado

como desfavorable para realizar la extirpación del bazo; como se expresó previamente, todos los pacientes presentaban remisión parcial.

A mayor abundamiento, las clasificaciones pronósticas de la LGC, utilizadas hasta la fecha, desafortunadamente no han sido útiles. Ninguna ha permitido resolver las múltiples variables de comportamiento de la enfermedad; más aún, sus resultados han sido confusos y contradictorios. Así por ejemplo, la trombocitopenia ha sido considerada como factor de mal pronóstico por Tura y col.¹ y Schilling y Crowley,² pero en otros trabajos recientes no se confirma esta aseveración.^{3,4} Los autores de la clasificación más recientemente propuesta, Cervantes y col.,⁴ al utilizar la clasificación de Tura y col.¹ en sus propios pacientes, no pudieron obtener resultados comparables. Por tanto, una conducta específica basada en tales clasificaciones debe tomarse aún con cautela en los pacientes con LGC.

Con respecto a la supervivencia de 40 a 50 meses en los pacientes con LGC cromosoma Filadelfia positiva, vale la pena aclarar que dicha supervivencia suele obtenerse con el uso de quimioterapia experimental muy agresiva,^{5,6} que no es lo que se discute en nuestro trabajo. Además, no estamos de acuerdo con la opinión de que el pronóstico de nuestros pacientes no esplenectomizados sea "intrínsecamente malo" si consideramos que la supervivencia mediana fue de 31 meses y que el tratamiento convencional con una sola droga como el busulfán da lugar a una supervivencia mediana de 30 meses.^{7,8}

Cuadro 1. Padecimientos independientes o asociados en 72 pacientes con leucemia granulocítica crónica.

PADECIMIENTO	ESPLENECTOMIZADOS	NO ESPLENECTOMIZADOS
Diabetes mellitus del adulto	4	3
Hipertensión arterial	3	5
Cirrosis hepática	1	0
Úlcera péptica	2	0
Bronquitis crónica	2	1
Hipertiroidismo	0	1
Hipotiroidismo	0	1
Cardiopatía aterosclerosa	1	2
Miomatosis uterina	1	0
Artritis reumatoidea	1	0
TOTAL	15	13

3. En relación con los comentarios de los incisos 3 y 4, vale la pena agregar que efectivamente, la esplenectomía se realizó en periodos muy variables, debido a las dificultades (ya comentadas) propias del estudio.

Sin embargo los resultados fueron claramente diferentes en los dos grupos analizados, como se menciona en el último párrafo de los resultados y en el cuadro 2 de nuestro artículo: a) La aparición de la transformación blástica (TB) ocurrió en los pacientes no esplenectomizados a los 18 meses, como promedio; en cambio, en los esplenectomizados apareció a los 37 meses, en promedio, después de la cirugía o bien a los 48 meses en promedio después del diagnóstico. Para disminuir la variable referida por el doctor Ponce de León, se restaron 11 meses a todos los enfermos esplenectomizados por ser éste el tiempo promedio en el que se realizó la operación después del diagnóstico. b) Con los datos anteriores queda implícito que la supervivencia después de la esplenectomía fue, en promedio, de 40 meses, (37 meses al momento de aparición de la TB más los 3.0 meses de la evolución de esta) en contraste con los 20.5 meses como promedio de supervivencia total (18 meses antes de la TB más 2.5 meses de evolución de ésta) de los enfermos no esplenectomizados.

La información anterior es suficiente para señalar que la realización de la esplenectomía en diversas épocas no cuestiona los resultados.

En conclusión, la esplenectomía no es, de ninguna manera el tratamiento ideal de la LGC, pero ofrece múltiples ventajas cuando se lleva al cabo en un sitio especializado, principalmente porque no se acompaña de complicaciones graves y porque es posible que mejore la supervivencia y sobre todo, la calidad de la misma en los pacientes con LGC en remisión parcial. Mientras no se disponga de recursos más adecuados en el tratamiento de esta enfermedad, la esplenectomía temprana deberá considerarse como un procedimiento terapéutico útil.

Dr. Agustín Avilés Miranda

Dr. Raúl Ambriz Fernández

Dr. Javier Pizzuto

Servicio de Hematología. Hospital General, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

REFERENCIAS

1. Tura, S.; Baccarani, M. y Corbelli, G.: *Staging of chronic granulocytic leukaemia*. Brit. J. Haematol. 47:105, 1981.
2. Schilling, R. F. y Crowley, J. J.: *Prognostic signs in chronic myelocytic leukemia*. Am. J. Hematol. 7:1, 1979.
3. Aguma, S.; Takatsuki, K.; Uchino, H.; Kamada, N.; Oguma, N. y Kuramoto, A.: *Factors influencing survival in leukemia*. Cancer 50:2928, 1980.
4. Cervantes, F. y Rosman, L.: *A multivariate analysis of prognostic factors in chronic granulocytic leukemia*. Blood 60:1298, 1982.
5. Brodski, I.; Fuscaldo, K. E.; Kahn, S. B. y Conroy, J. F.: *Myeloproliferative disorders. II. C. M. L.: Clonal evolution and its role in management*. Leuk. Res. 3:379, 1979.
6. Cunningham, I.; Gee, T.; Dowling, M.; Chaganti, R.; Bailey, R.; Hoffman, S.; Bowden, L.; Turnbull-Knepper, W. y Clarkson, B. D.: *Results of treatment of Ph1 positive chronic myelogenous leukemia with an intensive treatment program*. Blood 53:375, 1979.
7. Spiers, A. S. D.: *Metamorphosis of chronic granulocytic leukemia. Diagnosis, classification and treatment*. Brit. J. Haematol. 41:1, 1979.
8. Coleman, M.; Silver, R. T.; Pajak, T. F.; Cavali, F.; Rai, K. R.; Kostinas, J. E.; Glidewell, O y Holland, J. F.: *Combination chemotherapy for terminal phase chronic granulocytic leukemia. Cancer and Leukemia Group B studies*. Blood 55:29, 1980.