

NOTAS CLINICAS

RESULTADOS INMEDIATOS OBTENIDOS
EN UNA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
TRATADA CON URETANO (*)

E. FRANQUELO RAMOS

Hospital Civil Provincial de Málaga.

El perfil clínico de la leucemia mieloide crónica (L. M. C.) se encuentra claramente definido desde la diferenciación histológica de los mieloblastos por EHRLICH y NAEGELI y de la introducción de la punción esternal como medio habitual de exploración clínica.

Por el contrario, su tratamiento se encuentra sometido a constante crítica y revisión.

No procede efectuar, en este artículo, una revisión del estado actual de la etiología de las leucemias. El desconocimiento que aun se tiene de ella, pese a los meritorios trabajos de los diferentes investigadores, que respectivamente propugnan el origen infeccioso, tumoral o de correlación humoral, impide que se efectúe tratamiento contra la causa y, por el contrario, lo que se intenta es aminorar o reducir los síntomas clínicos más ostensibles.

Está fuera de toda discusión, como acertadamente ha insistido SCHULTEN, que la sola valoración de la cifra de leucocitos y elementos inmaduros de la serie mieloide no puede constituir el único criterio para decidir la conducta terapéutica.

Al igual que en la diabetes, cuyas normas terapéuticas han evolucionado en el último decenio, en el sentido de atender algunas particularidades del estado general sobre la glucosuria y glucemia, el de la leucemia ha de cumplir los siguientes objetivos:

Mejorar el estado general (astenia, inapetencia, etc.), reducir el tamaño de los órganos hipertrofiados (hígado y bazo en la L. M. y éstos y ganglios en la L. L.), disminuir la cifra de leucocitos y elementos mieloides inmaduros y reparar la anemia secundaria.

Lo que tiende a transformar al enfermo leucémico en un ser funcionalmente más apto.

Los siguientes tratamientos sólo pueden ser citados de paso, puesto que por diversos inconvenientes y circunstancias no se ha generalizado su empleo:

Los cuerpos radioactivos (torium X, mesotorium y radiotorium) (ZADEK), son de efectos inconstantes e inferiores a la radioterapia.

El benzol tiene un límite de toxicidad alto que hace su manejo peligroso y difícil.

La dieta de jugos de verduras de Kustremann y la Vitamina C se han mostrado por sí solos ineficaces.

El fósforo radioactivo, propuesto por LAWERENCE y autores americanos, está en experimentación y es aún prematuro para decidir sobre las grandes esperanzas puestas en esta medicación.

En la práctica, los medios terapéuticos con que se cuenta quedan reducidos a las medicaciones con hierro y arsénico y la radioterapia.

La acción farmacológica e indicaciones del hierro y arsénico son sobradamente conocidas para ser detalladas, pero sus resultados, útiles y eficaces, sólo pueden ser considerados como medicación complementaria que mejora el estado general y refuerza las defensas orgánicas.

Desde la introducción por SENN en 1902 viene siendo la radioterapia uno de los medios más eficaces con que se cuenta en el arqueo de las posibilidades terapéuticas contra las leucemias. Junto a estadísticas optimistas se han expresado en contra EPSTEIN, BRANDT, etc., así como NAEGELI con su vasta experiencia y MINOT con su nutrida casuística que revelan que su aplicación no prolonga o acorta la vida de los enfermos de leucemia.

Es inadecuado sostener un criterio único sobre el efecto de la radioterapia, que es variable según la reacción individual, pero su eficacia queda limitada por ser una terapéutica paliativa, que normaliza el cuadro hematológico durante un plazo de tiempo variable, con reproducción posterior del mismo. Y porque el efecto manifiesto de las primeras radiaciones se debilita hasta hacerse ineficaz o peligrosa en las sucesivas.

Estas razones justifican el interés con que tiene que ser recibido y estudiado cualquier otro medio nuevo de tratamiento que se proponga.

En 1946 los autores ingleses PATERSON, HADDOW, THOMAS y WATKINSON han recomendado la prescripción del uretano en las leucemias.

Este cuerpo, introducido en la terapéutica por SCHMIEDEBER, es el ester etílico del ácido carbámico, conocido comercialmente con el nombre de uretano, y tiene una amplia aplicación en clínica como sedante y anestésico.

Los ensayos de HADDOW y SEXTON en tumores experimentales de plantas y animales, han corroborado un efecto moderador del uretano y otros esteres del ácido carbámico sobre la hipertrofia celular. En pruebas posteriores en carcinomas de mama y otros tumores malignos del hombre, no han demostrado ninguna influencia sobre ellos, pero sí observaron una

(*) Presentado en las Sesiones clínicas del Hospital Civil Provincial de Málaga: 6 de febrero de 1947.

disminución notable del número de leucocitos en la sangre periférica.

Animados por este efecto, PATERSON y colaboradores han tratado desde 1943 todos los casos de leucemias con uretano, y la estadística publicada en 1946 comprende 16 casos de L. M. y 13 de L. L. y uno solo de leucemia aguda.

La pauta seguida fué la administración de uretano en cantidad inferior a los 5 gr. diarios durante plazos que en la L. M. comprende, por término medio, los ciento nueve días y en la L. L. los sesenta y tres. Las cantidades de uretano requeridas para el tratamiento han oscilado entre los 325 gr. para las L. M. y 390 gramos para las L. L.

Y entre los once a treinta y seis días de tratamiento se reduce la cifra de leucocitos a cantidades próximas a los veinte mil.

Los elementos inmaduros, mieloblastos, promielocitos y linfoblastos son especialmente sensibles a esta medicación.

Según los referidos autores, los resultados clínicos obtenidos con la medicación de uretano (1943-1946), son idénticos a los que proporcionó la radioterapia entre los años 1940-44.

El plazo de observación de los enfermos es aún corto para poder llegar a una conclusión definitiva. Los de L. M. fueron seguidos durante seis meses y los de L. L. durante cuatro y medio.

La medicación fué bien tolerada. Pero no está exenta de peligros, pues en un caso se presentó en pleno tratamiento una panmieloptisis con exitus.

Paralelamente a la mejoría de las formas hematológicas consiguen la del estado general. La hemoglobina y hematíes quedaron mantenidas durante el curso del tratamiento, salvo en seis casos, que descendió, necesitando transfusiones.

A la estadística de PATERSON hay que añadir la comunicación posterior de KARTAGENER, de Zurich, de un caso de L. L. tratado con uretano.

Los leucocitos descienden en veinticinco días de 120.000 a 10.000, con desaparición de los linfoblastos, mejoría del estado general y disminución de la hipertrofia de hígado, bazo y ganglios linfáticos, administrando 84 gr. de uretano a razón de 4 gr. en días alternos.

Al mes de suspender la medicación aumentaron ligeramente los leucocitos y la hipertrofia de los órganos.

Hemos tenido la oportunidad de tratar con uretano la siguiente enferma de L. M. C., cuya historia clínica transcribimos reducida a sus términos más esenciales y animados por el deseo de contribuir al estudio de esta interesante medicación.

A. G., de cincuenta y siete años. Antecedentes familiares, sin importancia. Antecedentes personales, un hijo. Menopausia con cuarenta y cinco años y normal.

Vista en mayo de 1945; desde hace cuatro años acusa cansancio al menor movimiento y astenia muy pronunciada. Peso bien mantenido. Hace dos años, en el curso de una gripe, le hicieron un recuento de leucocitos, siendo elevadísimo. Inapetencia y repugnancia a toda clase de alimentos. Dolores difusos en articulaciones y huesos largos. Hace dos meses opresión y plenitud en epigastrio e hipocondrio izquierdo, que se le acentúa y le provoca dolor con la ingestión de los alimentos, lo que la obliga a efectuar las comidas de poco volumen.

Exploración.—Constitución pícnica. Peso, 60 kg. Respiratorio y circulatorio, normal. Tensión arterial, 13/8,5. Sistema nervioso, normal.

Abdomen.—Bazo palpable duro y doloroso con una hipertrofia de 18 cm. Hígado palpable con borde regular y doloroso y con una hipertrofia de 9 cm. en línea mamilar.

Glucemia en ayunas, 1,20 gr. por mil. Urea, 033 por litro. Serología, negativa. Tiempo de coagulación, 8'. Tiempo de hemorragia, 2'.

Hematíes, 2.680.000. Leucocitos, 200.000. Hemoglobina, 60 por 100. Plaquetas, 200.000.

Hemograma.—Mieloblastos, 17 por 100; promielocitos, 15 por 100; mielocitos neutrófilos, 12 por 100; metamielocitos, 17 por 100; P. neutrófilos en cayado, 13 por 100; idem segmentados, 26 por 100; eosinófilos, 5 por 100; linfocitos, 4 por 100; monocitos, 1 por 100.

Diagnóstico.—Leucemia mieloide crónica.

Es sometida, entre el 3 de mayo y 14 de junio, a un tratamiento de radioterapia (Dr. MARTI TORRES) y al suspenderlo ha desaparecido la hipertrofia de hígado y bazo y la fórmula hemática es: H., 3.330.000; L., 10.600. Hemograma: mielocitos, 2 por 100; metamielocitos, 3 por 100; P. neutrófilos en cayado, 4 por 100; idem segmentados, 79 por 100, eosinófilos, 3 por 100; linfocitos, 9 por 100.

Durante todo el resto del año 1945 y comienzo de 1946 continúa con un estado general relativamente bueno, y efectuando periódicamente diversos tratamientos complementarios a base de arsénico, hierro y vitaminas y con cifras de leucocitos no muy altas.

En julio y agosto de 1946 se acentúa el cuadro leucémico con hipertrofia de hígado y bazo y leucocitosis próxima a los 200.000 m. c., por lo que se decide someter a la enferma a primeros de septiembre a nuevas radiaciones. Estas tienen que ser suspendidas con sólo dos sesiones, por la intolerancia que se manifiesta, con gran repercusión sobre el estado general. Durante el mes de octubre se la deja descansar de toda medicación y el primero de noviembre de 1946 se inicia el tratamiento con uretano. En esta fecha la leucocitosis es de 230.000, hígado y bazo hipertrofiados, gran astenia, inapetencia y dolores articulares.

La dosis de uretano que se administra se tiene que acomodar a la tolerancia individual, según indican PATERSON y KARTAGENER. No puede tampoco considerarse como medicación completamente inofensiva, pues el primero de los autores ha tenido durante el tratamiento un exitus por panmieloptisis. Al abandonar la medicación los síntomas que habían regresado reaparecen paulatinamente.

Teniendo en cuenta estas circunstancias, y que todavía no se pueden fijar pautas determinadas de tratamiento, hemos preferido efectuarlo en dos fases. En la primera dando cantidades de uretano, no superior a los 3 gr. diarios, y en la segunda de sostén, con dosis de 2 y 1 gr. en días alternos.

Así, entre el 1.º y el 30 de noviembre, recibió 3 gramos diarios con un total de 85 gr. Y en los primeros días de diciembre 2 gr. en días alternos y, posteriormente, hasta el 7 de enero de 1947, 1 gr. en días alternos.

Recibiendo en total 130 gr. de uretano.

Durante el curso del tratamiento se ha seguido un cuidadoso control hematológico, y en la tabla adjunta está consignada la evolución seguida por los elementos morfológicos de la sangre periférica al iniciarse el tratamiento, durante éste y dos meses después.

Y durante la administración del uretano se han observado los siguientes efectos beneficiosos:

Los leucocitos se han reducido de 230.000 a 30.000 con desaparición en sangre periférica de los mieloblastos y casi de los promielocitos y mayor normalización

TABLA I

MES.....	Octubre	Novbre.	Novbre.	Novbre.	Dicbre.	Dicbre.	Enero	Enero	Marzo
FECHAS.....	31	1	15	30	11	27	7	25	1
Hematíes	2.800.000	—	—	2.700.000	—	—	3.660.000	—	—
Hemoglobina	80 %	—	—	85 %	—	—	89 %	—	—
Leucocitos	220.000	230.000	150.000	40.000	56.000	54.000	30.000	50.000	55.000
<i>Hemograma:</i>									
Mielocitos	6	—	—	—	—	—	—	—	—
Promielocitos	13	—	6	—	1	—	1	1	1
Mielocitos neutrófilos.....	18	—	14	10	14	12	12	7	8
Mielocitos eosinófilos.....	1	—	2	0,5	—	—	—	—	—
Mielocitos basófilos.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Metamielocitos	11	—	12	7	11	7	11	8	13
Polinucleares neutrófilos en cayado	19,5	—	17	9	17	9	7	13	16
Polinucleares neutrófilos segmentados	28,5	—	44	70	54	71	66	64	58
Polinucleares eosinófilos...	1	—	2	2	1	—	2	2	2
Polinucleares basófilos.....	1	—	—	0,5	0,5	—	—	0,5	0,5
Linfocitos	2	—	2	1	1,5	1	1	3	1
Monocitos	0,5	—	—	—	—	—	—	1	1,5
Uretano	—	3 gr.	45 gr.	85 gr.	95 gr.	105 gr.	130 gr.	—	—

de la fórmula. Las microfotografías números 1, 2 y 3 corresponden respectivamente a extensiones de sangre, tomadas con fechas de 1.º y 30 de noviembre de 1946 y 7 de enero de 1947.

Ha sido soportada la medicación sin ningún signo de intolerancia, y paralelamente a la mejoría del cuadro hematológico se ha apreciado reducción de la hipertrofia de hígado y bazo.

Ha mejorado la astenia y algo la aptitud funcional, pero no se han modificado la inapetencia y los dolores articulares.

En los trabajos extranjeros no se hace mención de los cambios experimentados por el mie-

lograma. Dejamos para tratar, en un próximo artículo más extenso y con más amplia estadística, la acción del uretano sobre las células de la médula ósea.

Gran importancia tiene la evolución posterior de la enfermedad al abandonar la medicación. De la lectura de los casos publicados por PATERSON y KARTAGENER se advierte que paulatinamente se van reproduciendo los síntomas leucémicos. El examen de nuestra enferma sólo comprende hasta la fecha, dos meses después de terminada la medicación, plazo insuficiente para emitir un juicio definitivo.

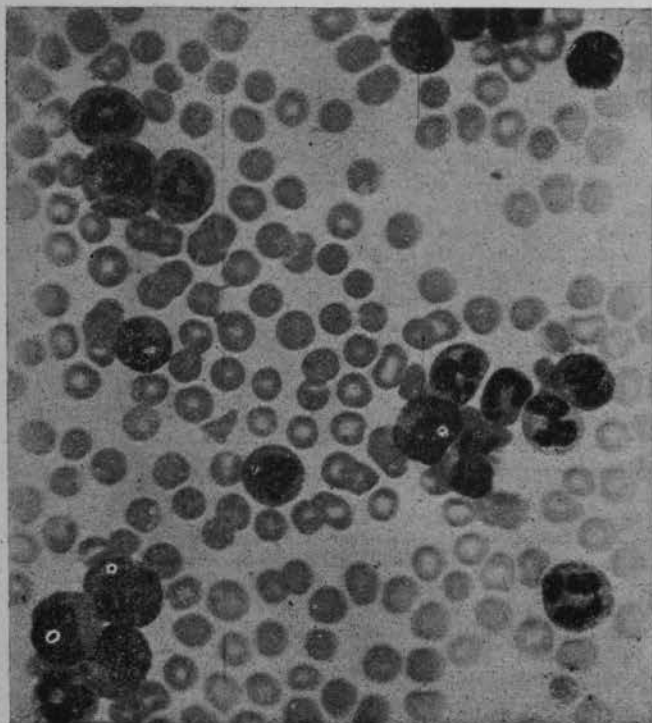


Fig. 1.

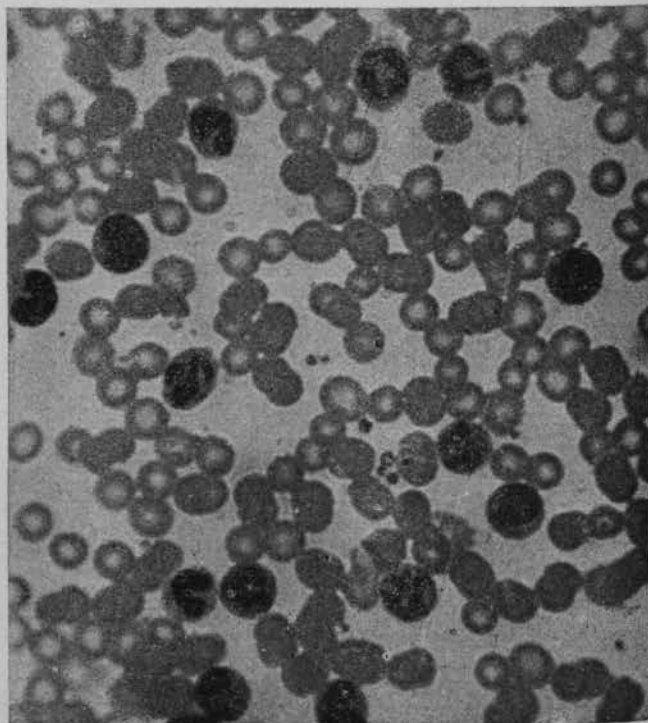


Fig. 2.

Durante estos dos meses la cifra de leucocitos se ha ido recuperando lentamente desde los 30.000 a 55.000, más bajo aún, por consiguiente, que el inicial de los 230.000. Con las mismas características ha evolucionado el hemograma, de una lenta recuperación, según puede observarse en la adjunta tabla I.

La astenia reapareció a los pocos días de suspenderse la medicación, así como la hipertrofia de hígado y bazo, que han aumentado ligeramente.

Continuamos teniendo a la enferma sometida a nuestra observación.

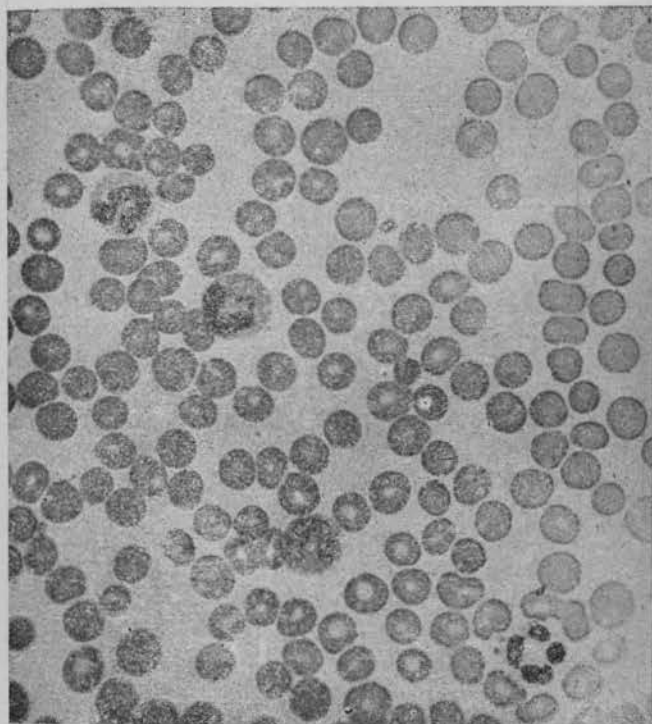


Fig. 3.

El estudio de un caso es material muy reducido para poder emitir un juicio definitivo sobre esta medicación. No obstante, creemos que el uretano debe ser estudiado y ensayado como tratamiento de las leucemias, teniendo en cuenta especialmente que los medios de que disponemos actualmente distan mucho de proporcionar resultados satisfactorios.

Presenta esta medicación las siguientes ventajas: administración cómoda, fácil y bien tolerada. Puede considerarse como poco tóxica y no perjudicial para el organismo, si se maneja dentro de un severo control hematológico, y del estado general.

Es más económico para los enfermos comparada con la radioterapia.

Los principales efectos se traducen sobre la leucocitosis y hemograma. Disminuyen en corto plazo las cifras altas de aquélla y desaparecen o bajan la proporción de los elementos mieloides inmaduros.

El estado general mejora, así como se reduce la hipertrofia de los órganos.

Aunque el plazo de observación de los casos es aún corto, estos efectos no son duraderos y al suspender la medicación se recupera lentamente el cuadro inicial.

Observaciones posteriores decidirán si esta medicación conserva su eficacia al aplicarla a recidivas del cuadro leucémico, lo que la haría superior a la radioterapia.

Estudios posteriores con estadísticas que comprendan varios años de observación podrán dilucidar si puede sustituir con ventaja a la radioterapia. Con la nueva medicación se evitan los efectos secundarios de ella, por lo que creemos que el uretano debe ser ensayado antes que la radioterapia.

En ninguna forma puede ser considerada la medicación con uretano como el tratamiento ideal o logrado de la leucemia, pues su aplicación no descansa sobre concepto etiológico, ni sus efectos son duraderos; es sólo tratamiento paliativo que detiene la evolución del proceso o mejora momentáneamente el cuadro clínico. Su empleo, sin embargo, supone sobre los medios de tratamiento hasta ahora aplicados un evidente progreso.

RESUMEN.

Se expone la historia clínica de una enferma de L. M. C. que es tratada con la nueva medicación de uretano. El tiempo de tratamiento comprendió sesenta y ocho días, y la dosis total de uretano recibida 130 gr. Se consigue descender los leucocitos de 230.000 a 30.000, mejorar el hemograma y estado general y disminuir la hipertrofia de hígado y bazo. La observación de la enferma después de terminada la medicación sólo comprende dos meses, durante los cuales, los síntomas han regresado ligeramente.

BIBLIOGRAFIA

- HADDOW y SEXTON.—Nature, 177, 500, 1946.
KARTAGENER.—Schweiz. Med. Wschr., 36, 821, 1946.
PATERSON, HADDOW, THOMAS y WATKINSON.—Lancet, 1, 677, 1946.

CASOS Y TEMAS SUELTOS DE UROLOGIA

(Quiste pediculado de la uretra posterior. La nefrectomía por tuberculosis renal. Antrax pre-renal del riñón.)

A. TORRA HUBERTI

Instituto Policlínico de Barcelona. Sección Urología.
A. TORRA HUBERTI.

PROSTATISMO POR QUISTE PEDICULADO DE LA URETRA POSTERIOR.

En febrero de 1939 acude a la visita un enfermo, M. C., de cincuenta y ocho años, que niega toda clase de enfermedad venérea en sus antecedentes y relata preferentemente un síndrome de disuria que se manifiesta por temporadas, desde hace unos dieciocho años, y que le obliga, sobre todo, a iniciar la micción con dificultad.

Durante los últimos ocho meses el cuadro sintomático ha venido agravándose por aumento de la disuria y