

continua. Por otro lado, el S. N. es el lugar donde menos se manifiesta el juego antígeno anticuerpo, y es allí precisamente donde los espiroquetas se encuentran más protegidos, explicándose así el neurotropismo del germen. Sobre este neurotropismo han insistido SADI DE BUEN, experimentalmente, y ANDREU URRA desde el punto de vista clínico.

Estamos en condiciones de contestar a mis dos preguntas con que encabezo el tema. A la primera, puedo contestar que, aunque el arsénico sea específico de las espiroquetosis, lo es circunstancialmente en la F. R. española. A la segunda, que el arsénico de por sí no produce las complicaciones de la F. R., ya que se presentan también en los enfermos no tratados; su acción nociva es indirecta al aminorar todavía

más la minusvalencia del germen acentuando considerablemente su neurotropismo.

Resumiendo, parece prudente pensar que en la F. R. española el espiroqueta tiene escaso poder antigenico, lo que explica su mala respuesta a los arsenicales y su tendencia neurotropa. En la práctica debemos intentar tratar a los enfermos con Arsenóxido o Clorarsina, empezando sin inconveniente por las dosis máximas e inyectando incluso estas dosis en días alternos. De ser posible, iniciar la medicación a los dos o tres días del acceso. Caso de recurrencias, cambiar el arsenical o dejar al enfermo que evolucione espontáneamente, utilizando únicamente el tratamiento sintomático (punción lumbar para las cefaleas, analgésicos, antiespasmódicos, etcétera).

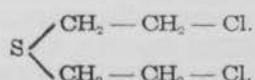
RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LAS MOSTAZAS NITROGENADAS

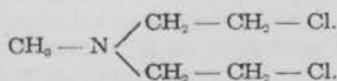
J. M. SEGOVIA DE ARANA

Clinica Médica Universitaria. Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

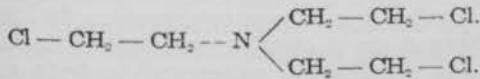
Se da el nombre de mostazas nitrogenadas (M. N.) a compuestos químicos semejantes en su estructura química al gas mostaza, como puede apreciarse en las siguientes fórmulas estructurales:



Gas mostaza.



Metil-bis-beta-cloroetil-amina.



Tris-beta-cloroetil-amina.

mienzo de la segunda guerra mundial, en la que la posibilidad de que el gas mostaza u otros compuestos semejantes pudieran ser utilizados como armas químicas de guerra hizo que se reanudaran las investigaciones sobre sus efectos biológicos. Las llamadas mostazas nitrogenadas podían ser una de estas primeras armas, y esto hizo que se estudiasen intensamente. Pronto pudo apreciarse que tanto el gas mostaza como las M. N. no eran sólo vesicantes por contacto, sino que tras su absorción por el organismo producían acciones tóxicas en diversos tejidos, sobre todo en el linfoide, generalmente proporcionadas al grado de proliferación celular. Estudios comparativos con otros agentes químicos mostraron que las M. N. no tenían ninguna semejanza de acción con ellos, aunque en cambio había una gran similaridad con los efectos de los rayos X.

Tales observaciones llevaron a la idea de que estos agentes podrían ser útiles en el tratamiento de ciertos procesos neoplásicos, especialmente los del tejido linfático, y en este sentido se emprendieron una serie de estudios clínicos y experimentales, que se han mantenido en secreto hasta 1946, ya que por ser las M. N. potencialmente armas químicas de guerra, el Gobierno norteamericano las sometió a un control riguroso. Con la cooperación de distintos organismos oficiales se redactó el programa de investigación clínica, la aplicación del cual fué encomendada a la Universidad de Yale bajo la dirección del "National Research Council". En 1942 y 1943, GILMAN, GOODMAN, LINDSKOG y DOUGHERTY, en el "New Haven Hospital", trataron a siete enfermos con carcinomas muy avanzados mediante inyecciones intravenosas del clorhidrato de tri-beta-cloroetil-amina. El resultado obtenido en estos casos fué dado a conocer por dichos autores en abril de 1946¹, siendo la primera comunicación publicada sobre las M. N.

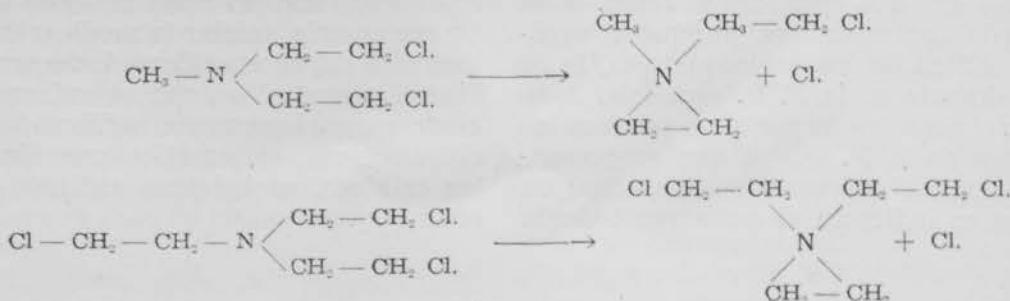
En junio de 1946, C. P. RHOADS², como director del "Committee on Growth" del "National Research Council", publicó en el "Journal of American Medical Association" una comunicación oficial, en la que

Al terminar la primera guerra mundial, aparecieron algunos trabajos sobre el gas mostaza, describiendo los efectos que dicho cuerpo tenía sobre los tejidos hemopoyéticos, aparato digestivo y balances líquido y electrolítico, así como sobre el crecimiento de ciertos tumores experimentales. Se pensó que la acción vesicante era debida a la liberación intraceular de ácido clorhídrico. Sin embargo, tales estudios no fueron proseguidos activamente hasta el co-

se resumían los estudios efectuados hasta entonces con las M. N., al tiempo que se autorizaba la distribución del clorhidrato de metil-bis-beta-cloroetilamina a distintas Instituciones para estudios experimentales. A partir de entonces han aparecido distintos trabajos clínicos en la literatura anglosajona, que constituyen la base de la presente revisión. En las clínicas del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ han sido y están siendo tratados diversos casos, que serán objeto de

una comunicación posterior, por no llevar aún bastante tiempo de observación.

PROPIEDADES QUÍMICAS. — Tanto el gas mostaza como las M. N. tienen la propiedad común de reaccionar en los disolventes polares, transformándose en compuestos cílicos con liberación de Cl. Así, en el caso de la bis y de la tris-beta-cloroetilamina, la reacción es la siguiente:



De esta forma, las beta-cloroetil-aminas se convierten en compuestos de etilenomonio, los cuales tienen una gran reactividad y son de los que depende la acción vesicante de estos cuerpos. Poco se sabe en cambio sobre el mecanismo íntimo de la acción de las M. N. sobre las células. La formación del ión amonio tiene, sin embargo, una gran importancia biológica, ya que por su estructura química, muy similar a la de la colina, se puede pensar que actúe como inhibidor de fermentos cuyo substrato sea la colina o los ésteres de la colina, en cuyo caso sería un ejemplo más de competencia por estructura química, como acontece, por ejemplo, entre las sulfamidas y el ácido paraminobenzoico en el metabolismo de ciertas bacterias.

Aunque al principio se estudiaron gran número de M. N., puede decirse que casi todos los estudios, tanto de laboratorio como experimentales y clínicos, han sido efectuados con la metil-bis-betacloroetilamina y con la tris-beta-cloroetilamina. A ellas nos referiremos exclusivamente. Queda abierta la posibilidad de que se estudien en el futuro otros derivados nitrogenados, llegándose a una especificidad de acción ligada a su estructura química, con lo que tal vez se alcancen resultados terapéuticos superiores a los conseguidos hasta ahora.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. — La acción más destacada de las M. N. es el producir la muerte de las células de manera aún no bien conocida. La susceptibilidad de las células está ligada al grado de proliferación de las mismas, lo que explica que sean las del tejido hematopoyético y las mucosas del trácto gastrointestinal las primeramente afectadas. La acción de las M. N. en los órganos hemopoyéticos se traduce en la sangre periférica, tanto en los animales de experimentación como en los sujetos tratados, por linfopenia, granulocitopenia, trombocitopenia y anemia moderada. La gravedad de la respuesta está en relación directa con la dosis administrada.

Los efectos de las M. N. sobre el aparato digestivo son también muy evidentes. A las pocas horas de la administración del compuesto en dosis tóxicas aparecen náuseas y vómitos. A las veinticuatro horas se presenta diarrea, que se hace progresivamente más grave y frecuente, con expulsión de sangre por las heces. Como resultado de la pérdida de agua y electrolitos por el tubo digestivo, se ori-

gina disminución de peso, pérdida de potasio intracelular, todo lo cual conduce a un cuadro de colapso circulatorio, con muerte del animal.

Recientemente, GRAEF y colaboradores³, de la Universidad de Nueva York, han comunicado detallados estudios sobre la acción de las M. N. en animales de laboratorio. En el conejo, animal en el que se efectuaron las principales experiencias, la administración de una dosis mitad de la letal, de M. N. absorbida por la piel y mucosas, produce, durante el primero y segundo días, lesiones en los tejidos linfáticos, observándose que el timo, el bazo y los ganglios linfáticos, involucionan rápidamente con cariorrexis e incluso cariolisis de los linfocitos, tanto en estos órganos como en la sangre periférica. En la médula ósea las células hemopoyéticas sufren lesiones evidenciadas por cambios en la reacción de coloración, con formación de vesículas y fragmentación de los núcleos. Los megacariocitos experimentan también alteraciones nucleares. El epitelio del intestino delgado muestra vacuolización e hinchazón nuclear. Ya al tercer día aparece anorexia, pérdida de peso y diarrea mucosa, que son seguidas de postración y muerte. Durante este tiempo persiste la atrofia linfática, con desaparición progresiva de las células hemopoyéticas de la médula. En la sangre periférica hay una fuerte leucopenia y anemia creciente. El intestino delgado es distendido por los líquidos que se acumulan en él y aparece estasis gástrica, atribuible posiblemente a espasmo pilórico. En todo el intestino delgado aparecen lesiones inflamatorias y degenerativas con hiperemia de las vellosidades.

Los animales que logran recuperarse de los efectos de estas dosis subletales, gradualmente aumentan de peso y muestran regeneración de la médula ósea y del tejido linfático, los leucocitos reaparecen en la sangre periférica, siendo los linfocitos los primeros en regenerarse. La diarrea desaparece y el epitelio intestinal se normaliza.

Cuando se administran grandes dosis de M. N. por vía parenteral aparecen convulsiones, depresión, incoordinación, irritabilidad, temblores, debilidad, disnea y acciones de tipo parásimpático, como salivación y miosis. La muerte se produce dentro de un cuadro de excitación general del sistema nervioso central.

Todos estos efectos tóxicos de las M. N. nada tie-

nen que ver con la llamada "reacción de alarma" de SELYE, como ha sido demostrado por KARNOFSKY y colaboradores¹² al lograr la involución del tejido linfático y destrucción de los linfocitos en animales de laboratorio, a los que previamente se habían extirpado las suprarrenales.

En una serie de estudios, resumidos por GILMAN y PHILLIPS¹, se trató de averiguar el mecanismo de acción de las M. N. sobre las células. Se pensó en un principio que estos agentes inhibirían funciones metabólicas esenciales para el mantenimiento de la actividad celular normal. Efectivamente, el consumo de oxígeno y la glicolisis de gran número de células son inhibidos en grado variable tanto "in vitro" como "in vivo" al ser expuestas a las M. N. Efectos semejantes se observaron en cultivos de tejidos tumorales. La glicolisis anaerobia y la respiración celular son inhibidas también en la médula ósea, bazo y timo, así como la glucogenogénesis, por el hígado y la absorción intestinal de glucosa. Estos y otros hallazgos semejantes han hecho suponer que el mecanismo primario en la acción de las M. N. fuera la inactivación de enzimas esenciales para las células. Se estudiaron entonces "in vitro" los efectos de estos cuerpos sobre numerosos sistemas enzimáticos, viéndose que los más sensibles a la acción de las mostazas eran la hexoquinasa, creatina y piruvato-fosfoquinasa, pirofosfatasa inorgánica, deaminasa del ácido adenílico, pepsinasa renal y peptidasa del suero, piel y pulmones. Igualmente la colina-oxidasa y acetilcolina-esterasa aisladas del cerebro fueron inactivadas por la acción de las M. N. En lo que se refiere a estos últimos fermentos, ya indicábamos antes la semejanza en la estructura química de la colina y de los derivados cíclicos de las M. N. y la posibilidad de una competencia de acción por semejanza de estructura química. Sin embargo, aún no hay datos seguros de que esta teoría de la inactivación enzimática por las M. N. sea una realidad, ya que no es lo mismo lo que ocurre en un tubo de ensayo que lo que acontece en el organismo.

Las M. N. inhiben la actividad mitogenética de las células, ya pertenezcan a seres unicelulares o a mamíferos. Así, por ejemplo, la exposición de cultivos de levadura de cerveza a las mostazas produce una reducción inmediata en su crecimiento, que persiste a través de muchas generaciones. Lo mismo ocurre con los huevos de erizo de mar, cuando se sumergen en soluciones de M. N. incluso con concentraciones mínimas. En las larvas de la salamandra, las M. N. provocan la cesación inmediata del crecimiento, solamente en aquellas células que tienen actividad mitogenética, en tanto que en las que terminaron su multiplicación la diferenciación funcional continúa en forma normal. La administración de estas sustancias en cantidades muy pequeñas al ojo intacto de mamífero, bien por contacto o por inyecciones, da lugar a la desaparición de todas las figuras mitóticas de la córnea durante un período de varios días sin alteraciones en el protoplasma ni en el núcleo. Finalmente, la actividad mitótica de las células regeneradas tras la hepatectomía parcial en animales, disminuye considerablemente después de la administración intravenosa de M. N. En cambio, las mismas dosis no provocan ningún cambio en el tejido hepático normal no proliferante.

Se ve, por tanto, que las M. N. son sustancias directamente antimitóticas y que la cuantía de su acción está en relación directa de la actividad mitogenética. El substrato primero de esta acción parece consistir en la provocación de anomalías en la cromatina nuclear semejantes a las originadas por

los rayos X, como ha podido verse en los cromosomas de la "Drosophila melanogaster". No se sabe si tales cambios cromosómicos resultan de una acción química directa entre la cromatina y las M. N. o por inestabilidad estructural de los enzimas nucleares inducidas por las cloroetilaminas. Estudios posteriores arrojarán seguramente más luz sobre estas acciones tan interesantes de los compuestos antimitóticos.

CLÍNICA.—1. *Dosificación y método de administración.*—Casi todos los trabajos clínicos aparecidos en la literatura se refieren al empleo de la forma bis y más raramente a la forma tris de las beta-cloroetil-aminas. Sin embargo, la dosificación y modo de empleo es la misma.

Después de algunos tanteos se vió que la dosis diaria más conveniente es la de 0,1 mgr. por kilogramo de peso, aunque no se debe pasar de 6 mgr. por dosis. La administración se hace por vía endovenosa exclusivamente, durante cuatro días consecutivos. Pasado cierto tiempo, que no ha de ser inferior a ocho semanas, puede repetirse la administración de la droga, según las condiciones que veremos más adelante.

El medicamento viene preparado en forma de un polvo blanco, cristalino, en el interior de ampollas estériles. La solución se hace momentos antes de ser administrado, disolviendo el contenido de una ampolla (10 mgr.) en 10 c. c. de suero fisiológico estéril e inyectando la cantidad precisa, según el peso del enfermo, pero sin pasar nunca de 6 mgr. Según vemos, cuando las mostazas se colocan en un disolvente polar, como es el caso de una solución acuosa, experimentan una serie de cambios que transforman la alquil-amina primitiva en un derivado de etilenoimonia. Es necesario que dicha transformación se efectúe en el interior del organismo, por lo que la administración del medicamento debe hacerse dentro de los cinco minutos siguientes a su preparación. Para evitar en lo posible la aparición de flebitis en el sitio de inyección se aconseja hacer una infusión continua de suero fisiológico momentos antes de administrar la M. N., la cual se inyecta en el tubo de goma por donde se efectúa dicha infusión. Debe hacerse la inyección lentamente, sin interrumpir el flujo de suero fisiológico, que debe continuar unos minutos después (algunos recomiendan llegar hasta el litro), para evitar el contacto prolongado del medicamento con las paredes de la vena por la que se hizo la inyección. En la clínica del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ éste es el método que seguimos, sin que en ninguna ocasión hayan aparecido fenómenos tromboflebiticos. Deben tomarse las máximas precauciones para evitar el contacto del medicamento con la piel o mucosas del enfermo o del médico.

GOLDMAN⁸ aconseja que la inyección se haga a última hora de la tarde, ya que al día siguiente el apetito suele ser normal, evitando así que el enfermo pase demasiado tiempo sin comer.

Los enfermos sometidos a tratamiento con M. N. deben ser cuidadosamente estudiados, no sólo antes de iniciarse la administración del medicamento, sino sobre todo en el curso y a la terminación del mismo. Son imprescindibles frecuentes análisis de sangre, con recuento de leucocitos y hemáties, fórmula leucocitaria, etc., sin lo cual es una temeridad iniciar esta terapéutica.

Antes de resumir las indicaciones y resultados obtenidos con las M. N., hablaremos de las manifestaciones tóxicas que pueden presentarse.

2. *Toxicidad.*—Se pueden dividir las manifestaciones tóxicas en inmediatas y tardías.

a) *Inmediatas.*—Entre éstas se cuentan las lesiones que pueden producirse por extravasación local del medicamento durante la inyección. Consisten en dolor inmediato e hinchazón difusa y dolorosa de la región, que se resuelve lentamente.

Puede producirse tromboflebitis de las venas inyectadas, pero esto se evita por la infusión continua del suero fisiológico, como ya indicábamos antes.

Son corrientes las náuseas y los vómitos, que suelen aparecer de una a tres horas después de la administración del medicamento y persisten algunas horas más. Su frecuencia de aparición varía de unas personas a otras y se ven más después de la primera o segunda inyección. En algunos casos se presenta anorexia transitoria y a veces diarrea. Si se mantiene al enfermo en ayunas desde la noche anterior y se administra algún barbitúrico como sedante, los síntomas gastrointestinales pueden ser evitados. Otros prefieren la administración a última hora de la tarde, como ya veíamos antes. No hay reacción febril.

b) *Manifestaciones tardías.*—Las más importantes son las producidas sobre los tejidos formadores de sangre, ya que pueden conducir a una completa aplasia de los elementos hemopoyéticos de la médula ósea, con extensa destrucción del tejido linfático. En la sangre periférica se producen cambios con una cierta secuencia cronológica que, resumidos por JACOBSON y col.⁴, son como siguen:

Aparece primero linfopenia, que a veces ya se hace manifiesta a las veinticuatro horas después de la primera inyección, y progresiva durante seis a ocho días. Suelen verse en este periodo algunos linfocitos degenerados, con desintegración de la cromatina nuclear, coloración basófila del citoplasma, aparición de nucleolos, etc. Los valores de linfocitos suelen hacerse normales entre la segunda y tercera semana después de la última inyección. Los monocitos siguen el mismo curso. Aparece también neutropenia, con lo que la cifra total de leucocitos experimenta una disminución durante quince a veinte días. Al cabo de este tiempo la cifra de leucocitos recobra sus valores normales, siendo lo primero en reaparecer, como anuncio de esta recuperación, una monocitosis evidente. En estos momentos suele haber una desviación a la izquierda de los neutrófilos.

Durante la tercera semana que sigue al tratamiento con M. N. hay cierta tendencia, variable de unos sujetos a otros, hacia la trombopenia. Se han visto casos (JACOBSON) en que las plaquetas habían descendido hasta cifras de 20.000 por milímetro cúbico, pero lo usual es que fluctúen entre las 60.000 y 100.000 por milímetro cúbico. Clínicamente este descenso se traduce por una prolongación del tiempo de sangría y de la retracción del coágulo. En algunos casos aparece púrpura.

También la cifra de hematíes en la sangre periférica suele afectarse en la primera y segunda semana después del tratamiento. El descenso está en relación directa de la cantidad del medicamento administrada, pero generalmente no es mayor de un gramo de Hb por centímetro cúbico ni de 300.000 hematíes por milímetro cúbico. En la quinta semana aparece una ligera tendencia a la macrócitosis en relación con la regeneración activa de la médula ósea.

Como se comprende fácilmente, todos estos efectos de las M. N. sobre los elementos sanguíneos se acentúan considerablemente cuando se emplean dosis mayores, pudiéndose llegar a provocar una ver-

dadera panmielohiperplasia irrecuperable, que termina con la vida del enfermo. En tales casos se llega a un cuadro similar al reseñado antes al hablar de los experimentos en animales. De toda la literatura revisada sólo conocemos un caso, comunicado por EICHENLAUB⁵, de un enfermo en el que después de un segundo tratamiento con M. N. apareció rápidamente leucopenia y anemia, que en pocos días le provocó la muerte. En otros casos, sobre todo en los primeros que fueron tratados con estas drogas, se han visto fuertes leucopenias, que, sin embargo, cedieron más adelante. Con la forma tris de la betacloroetil-amina, son más frecuentes y graves las manifestaciones tóxicas reseñadas. APTHOMAS y CULLUMBINE⁶ la administraron a las dosis usuales en tres enfermos, apareciendo en uno de ellos leucopenia de 200 leucocitos por milímetro cúbico, descenso de la Hb al 30 por 100 y trombopenia de 14.000 plaquetas por milímetro cúbico.

La recuperación de la leucopenia y demás síntomas tóxicos producidos por las M. N., no se influye favorable o desfavorablemente por la administración de pentanucleótidos, hierro, ácido fólico, etcétera. Incluso las transfusiones repetidas de sangre no parecen alterar mucho la recuperación espontánea observada en los enfermos.

Es interesante señalar que las M. N. pueden ser administradas en enfermos con mala función renal o hepática, ya que ésta no se altera, tanto en sentido positivo como negativo por dicho medicamento (JACOBSON y col.⁴).

3. *Resultados terapéuticos.*—Los efectos que las M. N. tienen sobre los tejidos linfáticos y hemopoyéticos, así como su acción selectiva sobre las células en activa proliferación, llevaron desde los primeros momentos al empleo terapéutico de las mismas en distintas afecciones neoformativas de dichos tejidos. Posteriormente su empleo se extendió también a otros procesos tumorales. Resumiremos por grupos de afecciones los resultados obtenidos por distintos investigadores.

a) *Enfermedad de Hodgkin.*—Es seguramente en esta enfermedad donde se han logrado resultados terapéuticos más favorables. Ya en la primera comunicación de GILMAN y PHILLIPS¹ se referían remisiones impresionantes de las linfadenopatías y esplenomegalia, así como gran mejoría del estado general de los enfermos, comparables a las conseguidas con la roentgenoterapia. El tratamiento, sin embargo, era preciso repetirlo varias veces con intervalos variables de uno a ocho meses.

En el trabajo de GOODMAN, WINTROBE, DAMESHEK, GOODMAN, GILMAN y MCLENNAN⁷ se refiere el resultado conseguido en 27 enfermos con enfermedad de Hodgkin. Menos 3, todos habían sido irradiados progresivamente y se encontraban en fases muy avanzadas de su proceso. Los resultados clínicos fueron a veces impresionantes, con desaparición completa o parcial, pero siempre rápida, de las masas tumorales y de la fiebre, con recuperación del apetito, peso, sensación de bienestar, pudiendo en ocasiones el paciente reanudar su vida habitual. Las remisiones variaron de dos semanas a siete meses. En un caso radiorresistente, en el que tampoco la M. N. por sí sola produjo ningún efecto, se logró la remisión completa combinando ambos tratamientos. En otros dos casos, tras el tratamiento con M. N., se restauró la sensibilidad a los rayos X.

A resultados similares llegan JACOBSON y col.⁴. Tratan también 27 enfermos con linfogranulomatosis maligna, obteniendo remisiones hasta de ocho meses de duración. De este grupo, 8 pacientes mu-

rieron por la progresión de la enfermedad, al fracasar la radioterapia y las M. N. Otros experimentaron remisiones rápidas y brillantes de sus síntomas, que les permiten vivir normalmente dedicados a su trabajo habitual durante cuatro a seis meses, al cabo de los cuales reciben una nueva serie de inyecciones, volviendo a desaparecer las adenopatías, la esplenomegalia, fiebre, etc. En esta situación hay enfermos que llevan ya hasta 14 tratamientos, con un período de observación de treinta y tres meses. Sin embargo, y lo mismo que ocurría con la radioterapia, los períodos de remisión suelen ser cada vez más cortos y la respuesta al tratamiento progresivamente menor. Esto mismo ha sido observado por APHTOMAS y CULLUMBINE⁴ en su serie de 21 pacientes con enfermedad de Hodgkin, tratados con M. N. Todos mejoraron después del primer tratamiento. En 13 hubo necesidad de repetirlo tras un corto tiempo de remisión, por haber reaparecido los síntomas, pero sólo 12 respondieron. De éstos, en 4 hubo que efectuar una tercera serie de inyecciones, pero ya solamente 2 mejoraron. En estos casos también el resultado inmediato fué casi teatral, con rápida desaparición de las adenopatías y la fiebre, disminución del tamaño del bazo y recuperación del apetito y del peso.

Otro grupo fué tratado en el "Wadsworth General Hospital", de Los Angeles, por GOLDMAN y colaboradores⁵. Comprende 17 pacientes, en 15 de los cuales se obtuvo respuesta favorable con la primera serie del tratamiento, con mejoría subjetiva (aumento de apetito, sensación de bienestar, etc.) y objetiva (disminución rápida de las masas tumorales y bazo, remisión de la fiebre, aumento de peso, etc.). En cuatro casos el tratamiento se inició cuando ya se encontraban en fase preterminal, muriendo tres de ellos en breve espacio de tiempo, aunque en uno se logró una remisión sintomática de cuatro meses. Un enfermo con síndrome de obstrucción intestinal por grandes masas tumorales se vió libre de sus molestias mediante el tratamiento con M. N. En otro caso el prurito, que no había respondido a ninguno de los tratamientos efectuados antes, desapareció también con las mostazas nitrogenadas. Uno de los enfermos padecía también tuberculosis pulmonar bilateral en fase de gran actividad, sin que este proceso se viera influido en nada por las mostazas, que produjeron la remisión completa del proceso linfogranulomatoso. La duración de las remisiones en esta serie de pacientes es variable. Por término medio viene a ser de tres a cuatro semanas, habiendo algunos, sobre todo los que iniciaron el tratamiento en las primeras fases de la enfermedad, con remisiones de cuatro meses.

BEN-ASHER⁶ trata 13 enfermos con Hodgkin, 11 de los cuales habían sido sometidos previamente a tratamiento con rayos X. En 11 casos las remisiones duraron desde seis semanas a diecinueve meses. Seguramente es la serie donde se consignan remisiones mayores con esta terapéutica. Así se cita el caso de un individuo de cuarenta y un años, en el que con la radioterapia se consiguieron únicamente resultados pobres, y que con sólo una serie de cuatro inyecciones de M. N. se obtuvo una remisión de más de año y medio, teniendo en cuenta que el enfermo llevaba ya ocho años con su proceso y se había presentado una paraplejia que le tenía completamente inválido. Por el contrario, otros dos enfermos tratados en los momentos finales de la enfermedad, no respondieron al tratamiento, muriendo en poco tiempo. Otros dos enfermos murieron también después de una remisión de ocho a diez meses.

Menos satisfactoria es la estadística que presentan SCHULLEMBERGER, WATKINS y KIERLAND¹⁰, de la Clínica Mayo, en marzo de este año, en la que dan cuenta del resultado conseguido con las M. N. en 18 casos de enfermedad de Hodgkin, todos ellos en fase muy avanzada del proceso y habiendo sido tratados repetidamente con rayos X, a los que ya eran resistentes. De los 18 enfermos, 14 murieron o sufrieron un empeoramiento de su proceso en el tiempo de observación que siguió a la terapéutica con M. N. Cuando se logró alguna mejoría, ésta quedó reducida casi exclusivamente a la disminución del tamaño del bazo y de los ganglios linfáticos, pues las lesiones en otras vísceras, tales como hígado, pulmón y sistema óseo, no respondieron o lo hicieron en grado mínimo.

Ciertamente, los resultados conseguidos por estos últimos autores contrastan en cierto modo con la experiencia de otros grupos, más favorable, como hemos visto. Pero no hay que olvidar que se trataba de casos ya en fases muy avanzadas y seguramente definitivas de la enfermedad.

De todo lo anterior, podríamos sacar la consecuencia de que las M. N., si no curativas, representan una medida terapéutica bastante eficaz en el tratamiento paliativo de la enfermedad de Hodgkin, ya que en la mayoría de los casos se consigue la remisión sintomática del proceso.

b) *Linfosarcoma*. — Los resultados terapéuticos obtenidos con las M. N. en este tipo de procesos son en general menos satisfactorios que en los casos de enfermedad de Hodgkin.

En el trabajo de GOODMAN y col.⁷ se recogen 13 enfermos con linfosarcoma, casi todos ellos en fase terminal, y que previamente (menos 4 casos) habían sido tratados con rayos X, a los que ya se mostraban resistentes. Cualitativamente el resultado fué similar al conseguido en el Hodgkin, con rápida desaparición de las masas tumorales, desaparición de la fiebre, aumento del apetito, sensación de bienestar, etcétera, pero las remisiones fueron más cortas y la ineeficacia del tratamiento se presentó a poco de repetirse las series. En 5 casos no se obtuvo ninguna respuesta a las M. N.

JACOBSON⁴ trata 6 enfermos con linfosarcoma, obteniendo remisiones clínicas evidentes en 4 de ellos, remisiones que varían de tres a ocho meses de duración. En los dos restantes, que se encontraban en fase terminal, la muerte se produjo por diseminación del tumor, muy indiferenciado.

Menos favorables son los resultados obtenidos por GOLDMAN y col.⁸ en 3 enfermos con linfosarcoma y otros 3 con reticulosarcoma, también en fase muy avanzada. Cuatro murieron y sólo en uno se logró una reducción transitoria en el tamaño de las adenopatías. En el otro, con grandes masas tumorales en el abdomen, se consiguió la desaparición de las mismas, junto con los fuertes dolores radiculares que aquejaba el enfermo. A las dos semanas se reprodujeron las masas tumorales, aunque no los dolores radiculares.

En la estadística de BEN-ASHER⁶ se recogen 5 pacientes con linfosarcoma tratados con M. N., todos los cuales, menos uno, habían sido radiados previamente. En dos enfermos la respuesta fué buena, ya que una serie de 4 inyecciones produjo remisiones de tres a cinco meses, durante los cuales ganaron peso, desaparecieron las linfadenopatías con sensación general de bienestar. En los otros 3 enfermos no se consiguió ningún efecto favorable, muriendo de dos a cuatro meses después de haberse inyectado la M. N.

Parecidos a los anteriores son los resultados conseguidos por WINTROBE, HUGULEY y CARVALHO¹¹ en 11 enfermos con linfosarcoma.

c) *Leucemias*.—El comportamiento de las M. N. en el tratamiento de estas afecciones varía según se trate de leucemias agudas o crónicas.

GOODMAN⁸ comunica 12 casos de leucemia crónica tratados con M. N., de los cuales 7 eran mieloides y el resto linfoides. En 6 enfermos, que se encontraban ya en muy mal estado por lo avanzado del proceso, no se logró ningún efecto favorable. En los otros 6, los resultados obtenidos son comparables a los que se consiguen con la radioterapia. En los casos en que no se advierte una mejoría clínica manifiesta, se aprecia, sin embargo, una disminución en la cifra de leucocitos, una fórmula leucocitaria más diferenciada, mejoría en los datos del mielograma y mayor eficacia de las transfusiones de sangre.

En siete enfermos con leucemia aguda o subaguda, este mismo autor no encontró ninguna acción beneficiosa con las mostazas.

En las series de JACOBSON y col.⁴ se refieren 15 casos de leucemias crónicas y 2 de agudas. En estas últimas no se logró ninguna mejoría con las M. N. En 15 enfermos con leucemia crónica, 8 linfoides y 7 mieloides, se obtuvieron remisiones variables entre dos y veintiún meses para las linfoides y de seis a doce meses para las mieloides. Sin embargo, la mayoría de los enfermos terminaron por morir después de una o varias series de tratamiento, o tienen que recurrir de nuevo a la radioterapia, con la que ya no se consigue, generalmente, ningún efecto.

GOLDMAN y col.⁸ tratan también a 5 enfermos con leucemia aguda, todos los cuales murieron sin que su proceso se viera afectado sensiblemente por el tratamiento con M. N., aunque en uno se logró una supervivencia de cuatro meses y medio. En 6 enfermos con leucemia crónica, 2 linfoides y 4 mieloides, se obtuvo un descenso en la cifra de leucocitos mucho más marcado en las mieloides, en las que en un caso la disminución fué de 107.000 a 5.000 leucocitos y en otro de 150.000 a 12.000, junto con disminución considerable del tamaño del bazo. La remisión de los síntomas clínicos y hematológicos fué de unos tres meses.

También BEN-ASHER⁹ ha tratado un enfermo con leucemia linfoides aguda, sin ningún resultado, y 10 con leucemia crónica, 5 linfoides y 5 mieloides, con remisiones variables entre seis semanas y siete meses, no respondiendo 5 de ellos al tratamiento.

d) *Policitemias*.—Los efectos de las M. N. sobre los tejidos eritropoyéticos sugirió su empleo en la policitemia rubra. JACOBSON estudió 5 casos, en los que tras una serie de 4 inyecciones del producto experimentan mejorías, que persisten en algún caso hasta diecisiete meses, tiempo que dura la observación. En un caso de GOODMAN, la M. N. no tuvo efecto inmediato, siendo preciso practicar dos meses más tarde sangría abundante, con todo lo cual el enfermo mejoró durante bastante tiempo.

e) *Micosis fungoide*.—Las M. N. han sido ensayadas en las micosis fungoideas por la relación de estas afecciones con las enfermedades de los ganglios linfáticos, admitiéndose en la actualidad por la mayoría de los autores que son un proceso neoformativo originado en el sistema reticuloendotelial de la piel, es decir, se trata de una de las enfermedades agrupadas actualmente bajo el nombre de linfoblastomas, que incluyen, además de la micosis fungoide, a la enfermedad de Hodgkin, leucemia linfática y las distintas formas de linfosarcoma. HENSTELL, TOBER y NEWMAN¹² han tratado 6 enfermos con mi-

cosis fungoide resistentes a la radioterapia, todos los cuales mostraron una respuesta inmediata y sorprendente frente a la droga, variando, sin embargo, la duración de las remisiones, que, según dichos autores, depende de la naturaleza anatomo-patológica de la lesión. Así, 3 enfermos con historia de estado premicótico prolongado e hiperplasia de las células reticuloendoteliales, respondieron muy bien al tratamiento. En cambio, otros enfermos cuyo proceso era de corta duración, con formación temprana de nódulos y ulceraciones, y en los que por biopsia se veían pocas células endoteliales entre el infiltrado, tuvieron una rápida recurrencia, con progresión fatal de la enfermedad, después del tratamiento con M. N.

GOLDMAN y col.⁸ comunican dos casos. Uno en el que tras una primera serie de M. N. se obtuvo una remisión completa durante dieciocho meses, siendo en posteriores tratamientos menos sensible. En el segundo caso, la respuesta fué también muy favorable después del primer tratamiento, con desaparición completa de las lesiones infiltrativas. APTHOMAS y CULLUMBINE⁶ comunican un caso en el que no se logró ninguna mejoría. OSBORNE y col.¹⁴ obtienen resultados magníficos inmediatos en dos casos, aunque las recidivas y la insensibilidad a la M. N. se presentaron posteriormente. WEISS¹⁵ ha tratado también un enfermo con micosis fungoide, con remisión completa durante más de tres meses.

d) *Otras afecciones*.—Las M. N. han sido ensayadas también en otros procesos neoplásicos e incluso puramente inflamatorios. Así, en diversos casos de carcinoma bronquial, cáncer de mama, de útero⁹, simpatoblastomas, mieloma múltiple⁴, etc., se obtuvo escaso o nulo efecto favorable.

En dos casos de úlceras cutáneas, resistentes a todo tratamiento, la aplicación de M. N. por vía intravenosa, durante seis días seguidos, permitió a ALESANDROWICZ¹⁶ la curación de las mismas. Este mismo autor¹⁷ encuentra que las M. N. ejercen cierta acción bacteriostática sobre el bacilo tuberculoso, empleándola en 23 casos de tuberculosis ósea, asociada con abscesos fríos y fistulas. El efecto terapéutico favorable pudo apreciarse ya desde las primeras series del tratamiento, ya que los abscesos disminuyeron de tamaño y su contenido purulento se hizo serosanguinolento y más escaso. Posteriormente las fistulas curaron, disminuyó la fiebre y la velocidad de sedimentación de los hemáties se hizo normal.

Muy interesante, en nuestra opinión, es el empleo de las M. N. en un caso de lupus eritematoso (OSBORNE¹⁴), en el que la droga se administró pensando que se trataba del estado premicótico de una micosis fungoide. Con la inyección de tres cuartas partes de la dosis habitual se logró la desaparición de todas las lesiones que no habían recidivado un año más tarde, cuando se hizo la publicación. Esto no sugiere el empleo de las mostazas en el tratamiento de diversos estados crónicos inflamatorios, pero si abre un camino a la investigación de las posibles acciones de estos compuestos sobre diversos gérmenes aún no influenciables por los antibióticos y especialmente sobre los virus.

RESUMEN.

Si hiciéramos una recapitulación de todo cuanto antecede, podríamos decir que las M. N. tienen su indicación más concreta en la enfermedad de Hodgkin. Las remisiones logradas en la mayoría de los casos suelen acompañarse casi siempre de un efecto

teatral por la rápida disminución de las tumoraciones, el descenso de la fiebre y la pronta mejoría del estado general del enfermo, como se ha visto en los casos recogidos. Es lógico que se trate de comparar los resultados obtenidos con las mostazas nitrogenadas y aquellos que se consiguen con la radioterapia. En este sentido creemos que las mostazas tienen cierta superioridad, no ya sólo por su mayor comodidad de aplicación, sino por ser útiles en algunos casos resistentes. Ciertos autores, como APTHOMAS y CULLUMBINE⁶ opinan que la duración de las remisiones son menores con las M. N. que con la roentgenoterapia, pero no hay que olvidar que un elevado número de los enfermos tratados con esta droga estaban en fase terminal y ya se mostraban insensibles a los rayos X. Seguramente cuando se empieza a tratar pacientes con enfermedad de Hodgkin en estadios menos avanzados, las remisiones tendrán más o menos la misma duración con ambos procedimientos. Por otra parte, hay algunos enfermos con infogranulomatosis maligna, en los que sin conocerse la causa no responden al tratamiento con M. N.

En enfermos con linfosarcoma, los resultados no son ya tan constantes, aunque, como hemos visto, se obtienen en ocasiones, incluso cuando se trata de fases preterminales, remisiones muy beneficiosas. En otros casos se modifica favorablemente la resistencia establecida frente a la roentgenoterapia.

En las leucemias crónicas, los efectos terapéuticos no parecen superiores a los de la radioterapia, uretano o fósforo radioactivo. En las leucemias agudas, las M. N. son totalmente ineficaces. Tampoco tienen valor en el tratamiento del mieloma múltiple, carcinoma de distintas localizaciones y otros procesos tumorales.

Sobre su empleo en las policitemias, micosis fungoide, lupus eritematoso y algunas afecciones crónicas inflamatorias, es necesaria una mayor experiencia para juzgar de su valor efectivo.

Puede afirmarse que el empleo de las M. N. no ofrece grandes riesgos, si se tiene cuidado en la dosificación, técnica de administración y examen frecuente y detenido de la sangre, sobre todo en los días en que se practican las inyecciones.

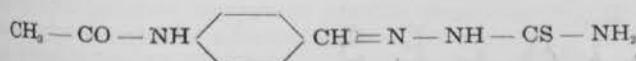
Desgraciadamente, las M. N. no tienen un efecto curativo, sino simplemente paliativo, sobre los distintos procesos en que han sido empleadas. Se ha dado un paso muy importante en el tratamiento de diferentes afecciones neoformativas, pero aún se está muy lejos de haber conseguido algo definitivo y satisfactorio. Esto seguramente se conseguirá si se persiste en la búsqueda y experimentación de nuevas sustancias afines a las estudiadas.

BIBLIOGRAFIA

1. GILMAN, A. y PHILIPS, F. S.—Science, 103, 409, 1946.
2. RHOADS, C. P.—Journ. Am. Med. Ass., 131, 656, 1946.
3. GRAEF, I., KARNOFSKY, D. A., JAGER, V. B., KRICHESK, B. y SMITH, H. W.—Am. Jour. of Path., 24, 1, 1948.
4. JACOBSON, L. U., SPURR, CH. L., GUZMÁN BARRON, E.—Journ. Am. Med. Ass., 132, 263, 1946.
5. EICHENLAUB, F. J.—Journ. Am. Med. Ass., 135, 1128, 1947.
6. APTHOMAS, M. I. R. y CULLUMBINE, H.—Lancet, 1, 899, 1947.
7. GOODMAN, L. S., WINTROBE, M. N., DAMESHEK, W., GOODMAN, M. J., GILMAN, A. y MCLENNAN, M. T.—Journ. Am. Med. Ass., 132, 126, 1946.
8. GOODMAN, R., EGERBERG, R. O., WARE, E. R., EVANS, E. R. y FISHKIN, B. G.—Arch. Int. Med., 82, 125, 1948.
9. BEN-ASHER, S.—Am. Jour. Med. Sci., 217, 162, 1949.
10. SHULLENBERGER, C. C., WATKINS, CH. H. y KIERLAND, R. R.—Journ. Am. Med. Ass., 139, 773, 1949.
11. WINTROBE, M. N., HUGULEY, CH. M., MCLENNAN, M. T. y CARVALHO, L. P.—Ann. Int. Med., 27, 529, 1947.
12. KARNOFSKY, D. A., GRAEF, I. y SMITH, H. W.—Am. Jour. Path., 24, 275, 1948.
13. HENSTELL, H. H., TOBER, J. N. y NEWMAN, B. A.—Blood, 2, 564, 1947.
14. OSBORNE, E. D., JORDON, J. W., HOAK, F. C. y PSCHIERER, F. J.—Journ. Am. Med. Ass., 135, 1123, 1947.
15. WEISS, R. S.—Journ. Am. Med. Ass., 135, 1128, 1947.
16. ALEKSANDROWICZ, J.—Am. Jour. Med. Sci., 216, 275, 1948.
17. ALEKSANDROWICZ, J.—Lancet, 1, 547, 1949.
18. SPURR, CH.—Journ. Am. Med. Ass., 135, 1127, 1947.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Quimioterapia de la tuberculosis con tiosemicarbazona (T. B. I. 698).—En 1946 publicaron DOMAGK y sus colaboradores comunicaciones sobre la acción tuberculostática de la tiosemicarbazona (T. B. I. 698), cuya fórmula es:



La droga ha sido empleada en un gran número de casos de distintas afecciones tuberculosas. Su acción es escasa en la tuberculosis miliar y en la meningitis tuberculosa. Por el contrario, en opinión de HEILMEYER ("Dtsch. Med. Wschr.", 74, 161, 1949), sería de una extraordinaria utilidad en la tuberculosis cutánea y de las mucosas y en algunos casos de tuberculosis pulmonar, especialmente sus formas exudativas e hiperérgicas. La tuberculosis renal no sería influenciable por la droga. AUE y SAAME ("Dtsch. Med. Wschr.", 74, 215, 1949) refieren los resultados obtenidos en 7 enfermos con tuberculosis ósea fistulizadas, tuberculosis pulmonar, intes-

tinal y laringea y cutánea, logrando en todos una curación sostenida, a pesar de que durante muchos meses y años habían resistido a otros tratamientos (dos fistulas tuberculosas no curaron completamente). La droga se administra en grageas que contienen 0,125 gr. de tiosemicarbazona y 0,125 gr. de Eleudron, comenzando por media o una gragea y aumentando, según tolerancia, hasta tres grageas diarias, dosis que se mantiene durante muchos meses. No son raras las manifestaciones tóxicas del medicamento, especialmente diarreas, náuseas, anorexia, exantemas, conjuntivitis, granulocitopenia, anemia hemolítica, alteraciones hepáticas, etc., las cuales se evitan generalmente con dosis iniciales pequeñas e incrementadas muy lentamente.

Dramamina para el mareo.—GAY y CARLINEP, del Hospital John Hopkins, han realizado experiencias profilácticas y curativas en 400 pasajeros de un barco, en viaje accidentado, del efecto de la dramamina (éster 8-cloro-teofilinico del beta-diaminoetilbencidrilo). Menos del 2 por 100 de los que reci-