

REVISIONES TERAPEUTICAS

TRATAMIENTO ACTUAL DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

M. JIMÉNEZ CASADO.

Clinica Médica del Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Existe una tendencia, plenamente justificada por muchos años de tristes experiencias clínicas, a acoger con pleno escepticismo cualquier publicación o conferencia sobre el tratamiento de una enfermedad tan irremisiblemente mortal como es la leucemia aguda. Desgraciadamente, este adjetivo de "mortal de necesidad" sigue siendo en los días actuales compañero invariable de esta enfermedad, pero muchas experiencias y hechos clínicos han cambiado el desolador panorama anterior y han hecho que empiece a vislumbrarse alguna luz en aquel cerrado horizonte.

En los últimos años hemos asistido a progresos excepcionales que, si aún no han dado frutos prácticos definitivos, han valido para vencer una actitud inhibitoria que a nada podía conducir. Si hoy tenemos que seguir asistiendo con desesperación a la infalible muerte de nuestros enfermos leucémicos con la misma impotencia anterior, siempre nos queda el consuelo, mínimo aún, de haber logrado en ellos remisiones, de haber alargado su vida y de ver cómo el trabajo de miles de investigadores de todo el mundo y el dinero que la humanidad vierte sobre este problema van consiguiendo pasos al frente y auguran una solución que quizá no esté lejana.

Para cualquier médico tiene que ser algo excepcional el ver cómo por primera vez en la historia de la Medicina se ha logrado ver desaparecer, al influjo de unos fármacos, una de las enfermedades catalogadas como neoplásicas malignas y que, aunque la reaparición y trágico fin sea la regla, durante algún tiempo en el enfermo no se encuentre rastro alguno del proceso generalizado que días antes invadía su organismo.

Junto al tratamiento hormonal de las neoplasias prostáticas y mamarias, estas remisiones, conseguidas en innumerables casos de leucemias agudas, deben infundir en nuestro espíritu una confianza ilimitada en el futuro y fortalecer nuestro afán de estudiar y cuidar con el máximo interés estos casos en los que nada definitivo podemos lograr, pero en los que nuestra actuación puede ya, casi milagrosamente, remover sobre su base lo que había sido eternamente inamovible.

Es lógico que nuestro propio afán haga que el progreso parezca extraordinariamente lento, pero no cabe duda que estamos asistiendo al hallazgo de bases firmes sobre las que edificar en un futuro.

CONCEPTOS GENERALES.

El primer hecho de indudable interés con que tropezamos en un estudio de la literatura es con el claro aumento en frecuencia de las leucemias agu-

das. En la revisión de los casos de leucemias agudas estudiadas en esta Clínica del profesor JIMÉNEZ DÍAZ, iniciada por MAZUELOS¹ en su tesis doctoral y ampliada en el reciente trabajo de JIMÉNEZ DÍAZ y PANIAGUA² a 132 casos, se observa con toda evidencia este fenómeno, transformándose el 2 por 1.000 del periodo 1940-48 en el 4-5 por 100 de los años siguientes hasta el 1953. Este hecho había ya sido señalado por LEAVELL³ en sus estadísticas sobre la frecuencia de la enfermedad en Norteamérica en intervalos de tiempo desde 1905 a 1935 y posteriormente ha sido confirmado por innumerables autores (BETHELL⁴, SACKS y SEEMAN⁵, etc.). En este aumento de frecuencia no cabe invocar un mejor diagnóstico en los tiempos modernos, dada su poca dificultad desde que se implantó el estudio sistemático de la sangre periférica y del tejido hemopoietico medular, ni tampoco el consabido argumento del alargamiento de la vida media, dando más oportunidad a la aparición de procesos malignos, al tratarse en la gran mayoría de los casos de niños o sujetos jóvenes.

La causa íntima de este incremento queda fuera de nuestros conocimientos actuales, pero el hecho merece ser señalado e investigada su explicación.

Otro punto de suma importancia que hay que tratar someramente antes de entrar en la revisión terapéutica propiamente dicha es el que concierne a la clasificación de las leucemias agudas. El avance en un problema no puede significar nunca olvido de los conocimientos clásicos y, sin embargo, hoy en día existe la tendencia, especialmente acusada en Norteamérica, de menospreciar la morfología y no tratar de sacar de ella el partido que pueda proporcionar. Bien es verdad que a pesar de los adelantos físicos, de microscopio electrónico y de contraste de fases y del hallazgo de algún nuevo método de tinción, la morfología no ha avanzado al mismo ritmo que lo han hecho otras ramas de la hematología; pero el que esté casi agotada no quiere en ningún modo decir que no nos proporcione datos valiosísimos en el diagnóstico y clasificación de las leucemias agudas permitiéndonos distinguir su naturaleza, lo que, como luego veremos, tiene su importancia a la hora de decidirse por una u otra terapéutica. Es muy común en la actualidad encontrarse con revisiones en que una mayoría de los casos han sido clasificados como "stem cell leukemia" o leucemia de paraleucoblastos, cuando en la realidad cuando se pone interés y pasión en el estudio morfológico son escasos los casos que no pueden catalogarse con mayor especificidad.

Cualquier clasificación tiene que resultar artificiosa; pero mejor que la excesivamente detallada y morfológica de ROHR⁶, preferimos para fines prácticos hacer una mera división en: 1) Mieloides. 2) Linfoides. 3) Monocíticas. 4) Plasmáticas, que son las que realmente presentan rasgos diferenciales más esenciales que los de la pura morfología.

En el primero grupo de mieloides existe un cuadro especial, el cloroma o cloroleucemia, que tenemos que considerar aparte. Sus caracteres clínicos

son diferentes y en su anatomía patológica existe el rasgo diferencial, por el que recibió su nombre, de la existencia de tumores óseos de color verde, que, como AGNER⁷ ha demostrado, está producido por su alto contenido en peroxidasa, sustancia ésta privativa del tejido mieloide.

Igualmente, en el segundo grupo de leucemias linfoides va incluida una entidad que, aparte su especial aspecto celular, consideramos tiene una real individualidad por sus rasgos clínicos y su frecuente asociación con tumores tímicos o linfosarcomas ganglionares. Nos referimos a la entidad descrita por JIMÉNEZ DÍAZ, MORALES y PANIAGUA⁸ bajo el nombre de "sarcoleucosis", y de la que llevamos visto más de 30 casos, hasta el punto de que con nuestro criterio actual se ha convertido en la más frecuente dentro del grupo de linfoides.

No cabe duda alguna sobre la individualidad de los otros dos grupos. La leucemia monocítica, objeto también de cuidadoso estudio en esta Clínica⁹, es probablemente la de más peculiar sintomatología (gingivitis, lesiones orofaríngeas necróticas, infiltración anal, predominio de la hepatomegalia, etcétera) que permite su diagnóstico antes de recurrir al estudio hematológico y medular.

La leucemia de células plasmáticas fué primera-

mente señalada por FOA y después ha sido reiteradamente encontrada por diversos autores (MEYER y colaboradores¹⁰, LAWRENCE y cols.¹¹, PANIAGUA¹², etcétera), pero sigue siendo en todas las estadísticas la de menor frecuencia del grupo total.

Todavía habría que considerar un grupo de las inclasificables por los caracteres de indiferenciación de sus células, leucemias "paraleucoblásticas", que como decíamos anteriormente pueden incluirse en su mayoría entre las linfoides o mieloides, aunque lo primitivo de sus blastos haga este encuadramiento sumamente dificultoso en algunos casos.

Veremos que esta clasificación es también válida en cuanto a la respuesta terapéutica a los diversos fármacos, lo que, a nuestro parecer, exige un diagnóstico morfológico definido antes de decidir nuestra actitud terapéutica.

TRATAMIENTO.

Nos parece útil seguir en esta exposición de los diversos remedios con que en la actualidad contamos, el esquema propuesto por MARMONT y FUSCO¹³ en su reciente y completísima monografía, que es como sigue:

Etiopatogenia	Terapéutica	
Agentes leucemígenos	Causal (inexistente)	Física
		<div> <div></div> <div>Roentgenoterapia.</div> <div>Radiumterapia.</div> <div>Isótopos radiactivos.</div> </div>
Hiperplasia leucoblástica ...	Antileucoblástica	Química
		<div> <div></div> <div>Antimetabolitos.</div> <div>S. citostáticas.</div> <div>Otros citostáticos.</div> </div>
		Hormonal
		<div> <div></div> <div>ACTH, cortisona y afines.</div> <div>Hormonas sexuales.</div> <div>Sustancias afines.</div> </div>
		Anemia
		Transfusiones.
Hipoplasia de las células normales	Sustitutiva	Granulopenia (sepsis) ...
		<div> <div></div> <div>Antibióticos.</div> <div>Transfusiones especiales.</div> </div>
		Trombopenia (hemorragias)
		Antiheparínicos.
		Total
		Exsanguino-transfusión.

TERAPÉUTICA CAUSAL.

Como ya indica el cuadro, en la actualidad no se cuenta con ninguna terapéutica causal, ya que tampoco son conocidos los agentes leucemígenos productores del cuadro. Sabemos la etiología de algunos casos, como son los presentados en Japón tras el empleo de armas atómicas, y que han sido objeto de interesantísimos estudios como el de MOLONEY¹⁴, presentado al último Congreso Internacional de Hematología, en el que se observa la estricta relación entre la proporción de leucemias aparecidas en supervivientes y la distancia radial a que se encontraban en el momento de la explosión. Igualmente ha sido reiteradamente señalada la mayor frecuencia de la enfermedad entre los sujetos que por su profesión (radiólogos, empleados de laboratorios radiactivos) reciben crónicamente dosis pequeñas de ra-

diación (MARCH¹⁵). Estos casos, sin embargo, no explican más que una pequeñísima parte del contingente total de leucémicos. La hipótesis de una etiología viral viene siendo defendida por un gran grupo de investigadores, al frente de los cuales va MAGRASSI¹⁶ con sus experiencias de transmisión, al cobaya, con sangre humana de leucémico. Sus resultados, como los de otros muchos, parecen lejos de ser definitivos, como no lo son los que se fundan en la similaridad de cuadros experimentales transmisibles en conejos, cobayas, ratones y topos.

STASNEY y cols.¹⁷ sugieren la existencia de un virus-proteína o de una fracción cromatínica autorreproductora como origen del proceso leucémico y tratan por este camino de encontrar un tratamiento causal de la enfermedad. En este sentido son interesantes los resultados de TURNER y MILLIKEN¹⁸, demostrando la acción antagonista del virus de la

vacuna sobre el sarcoma 180 y de la leucosis Ak en el topo y el antagonismo similar demostrado por GEY y BANG¹⁹ con el virus de la encefalitis equina oriental sobre determinadas células neoplásicas. Quizá el más interesante de estos estudios tras la demostración de la etiología viral de las leucemias es el de SOUTHAM y MOORE²⁰ con el virus Egitto 101, que selectivamente se localiza sobre el tejido neoplásico y que este oncotropismo antagoniza el tumor primitivo.

En resumen, muchos hechos experimentales orientan el pensamiento actual hacia la teoría viral del origen de las leucemias y con ello se abre un nuevo campo a las posibilidades terapéuticas; pero hoy en día no existen datos suficientemente demostrativos, y aunque ambas cosas no se oponen, tenemos que seguir pensando en su evidente carácter de neoplasia, contra la que no existe una terapéutica causal.

TERAPÉUTICA ANTILEUCOBLÁSTICA.

a) Terapéutica física.

Este grupo comprende esencialmente el uso de los rayos X, el radium y los isótopos radiactivos, de tan variada aplicación en la medicina moderna. En una revisión de la literatura en seguida se observa que una mayoría de los autores consideran esta clase de terapéutica completamente ineficaz en las leucemias agudas, a diferencia de su indudable utilidad en el grupo de las crónicas y de las policitemias. Sin embargo, hay casos que se beneficiaron de una roentgenoterapia ligera (ROSENTHAL y HARRIS²¹, BAUER y VOGT²²), principalmente en aquellos casos en que existía una localización leucémica definida como vegetaciones nasales o manifestaciones cutáneas, pero estos efectos beneficiosos se acompañaban casi siempre de manifestaciones de intolerancia y recaídas del estado hematológico.

La introducción de los isótopos hizo concebir alguna esperanza sobre su utilidad en esta enfermedad dado el carácter de difusión que su administración confería a la radiación. VAN DER WERFF²³, en su comunicación al III Congreso Internacional de Terapéutica, expuso ya el fracaso del Na²⁴, Au¹⁹⁸ y P³² en los casos por él tratados. Posteriormente, otros muchos han señalado resultados igualmente negativos con el uso, principalmente, del Fósforo 32 (DOAN y cols.²⁴, DIAMOND y cols.²⁵), y solamente VANOTTI y cols.²⁶, en 14 leucémicos, usando dosis mínimas de 0,5 a 1 mc. semanales y sin sobrepasar una dosis total de 4 mc., consiguen remisiones ligeras que no llegan a tener expresión en la médula ósea. Otro trabajo alentador es el de BAYRD²⁷, que consigue una buena remisión en un caso de leucemia de células plasmáticas, pero que él mismo titula como "unusual". OSGORD²⁸, con el empleo también de dosis pequeñas y espaciadas, así como con la irradiación en forma de "spray" o ducha, no consigue resultados comparables, en las agudas, a los conseguidos con la quimioterapia.

En resumen, en el momento actual la terapéutica física tiene poco lugar en el tratamiento de las leucemias agudas, ya que, como se ve claramente en el cuadro que finaliza el trabajo de DAMESHEK y colaboradores²⁹ sobre la quimioterapia actual de las hemoblastosis, sus ventajas son mínimas, sus desventajas abundantes y no resisten la comparación en ningún punto con la terapéutica farmacológica.

b) Terapéutica química.

I) Antimetabolitos (antifólicos y similares).

En este capítulo es en el que, gracias a la histología química y al conocimiento íntimo del metabolismo y de las necesidades celulares, se ha conseguido un mayor progreso y unos mejores resultados terapéuticos. La cadena metabólica de los núcleos purínico y pirimidínico, que acaba en los ácidos nucleicos, ha sido objeto de innumerables estudios que han conducido a una mejor comprensión del proceso de formación y transformación celular. El camino seguido, similar en líneas generales al que condujo al hallazgo de los antibióticos y sulfamidas, es el de tratar de encontrar un antimetabolito, esto es, una sustancia cuya estructura química difiera sólo ligeramente de la de algún metabolito normal (vitamina, aminoácido, precursor del ácido nucleico) y que aprovechando esta similitud pueda entrar en los mismos sistemas enzimáticos que éste, pero que una vez que ha entrado en estos sistemas su diferencia química sea suficiente para impedir la progresión de la reacción.

El primer éxito terapéutico del uso de los antimetabolitos en el tratamiento de la leucemia aguda fue el descubrimiento en 1948, por FARBER³⁰, de la capacidad de un antimetabolito del ácido fólico de producir remisiones en niños con dicha enfermedad. Anteriormente, BURCHENAL³¹ había visto su efecto favorable sobre la leucemia de las ratas, así como ENGELBRETH-HOLM³² sobre otros tumores experimentales.

Su mecanismo de acción parece hoy bastante aclarado. El ácido fólico y el factor citrovorum son vitaminas necesarias para la maduración y el crecimiento del tejido medular normal y para una perfecta regulación de la hemopoyesis; sin embargo, estas sustancias son aún más necesarias para el crecimiento de las células aberrantes que invaden la médula ósea de las leucemias agudas y de ahí su acción beneficiosa en esta enfermedad y también sus peligros por el ataque simultáneo a las células normales. El tratamiento con estas sustancias produce una deficiencia relativa de factor citrovorum generalizada a todo el organismo y bloquea las cadenas enzimáticas, dañando no específicamente, sino principalmente, ciertos tipos de células leucémicas.

Fundándose en el mismo principio se ha iniciado una amplia investigación sobre otros antimetabolitos de los ácidos nucleicos, aparte de los antifólicos, de los que se espera tengan una acción similar y quizá menos efectos de intolerancia. WRIGHT³³ recoge recientemente las investigaciones emprendidas en este sentido con antagonistas de biotina, purina, pirimidina, ácido ribonucleico y glicina, sin que hasta la actualidad se haya visto ninguna acción favorable en clínica, si bien alguno de los compuestos aislados tiene eficacia sobre algunos tumores experimentales.

Los antifólicos más usados hasta la actualidad, y de los que ya existen múltiples publicaciones y experiencias clínicas, son la Aminopterina y la Amethopterina, a los que se ha unido posteriormente la 6-Mercaptopurina, que parece ofrecer algunas ventajas sobre los anteriores.

Aminopterina.

Este compuesto, ó 4-amino-pteril-glutámico, fue sintetizado por SEEGER, SMITH y HULTQUIST³⁴ en

1947, siguiendo la línea iniciada en 1946 por AN-GIE³⁵, que consiguió los primeros antagonistas del fólico (diópterina) y fué el primero usado en terapéutica por el citado FARBER, basándose tanto en experiencias anteriores sobre su efecto sobre tumores experimentales como sobre el hecho clínico por él señalado, y no universalmente aceptado, del empeoramiento de las leucemias con la administración de ácido fólico³⁶. Algunos otros hechos experimentales reforzaban los puntos de apoyo de la naciente terapéutica. BETHELL³⁷ demostró en 1946 que los leucocitos de enfermos leucémicos contenían más ácido fólico que los leucocitos normales, y HEINLE y WELCH³⁸ vieron recaídas clínicas y hematológicas en mielosis crónicas por el uso del ácido fólico.

Los primeros resultados de FARBER fueron altamente animadores y en seguida aparecen gran cantidad de publicaciones sobre su uso que, recogidas en un editorial de los *Annals of Internal Medicine*³⁹, son bastante contradictorios, variando las remisiones conseguidas desde el fracaso total del 0 por 100 a un 50 por 100 de claras mejorías. En el Simposio sobre "Antagonistas del ácido fólico en el tratamiento de la leucemia", que tuvo lugar en Boston en marzo de 1951⁴⁰, se observa esta misma discordancia en los resultados obtenidos. FARBER presenta su estadística de 58 enfermos tratados con 33 mejorías; PIERCE, por el contrario, en 35 enfermos sólo consigue siete remisiones completas y tres parciales. La estadística de QUILLIGAN vuelve a ser más favorable (65 por 100 de remisiones hematológicas, 15 por 100 de remisiones clínicas y 20 por 100 sin resultado apreciable). A pesar de esta disociación de resultados, algunos hechos quedan claros tras aquel Simposio, y de ellos el fundamental es que se cuenta con un medicamento capaz de conseguir remisiones clínicas y hematológicas como no habían sido vistas hasta entonces, y que estas remisiones pueden durar hasta ciento veinte días. Las dosis empleadas varían de unos casos a otros, pero en general se puede establecer que en adultos la administración oral de 0,5 a 1 mg. diario hasta la aparición de síntomas de intolerancia o de alteraciones hematológicas de tipo aplásico, disminuida en los niños a 0,25-0,5 mg., corresponde a la dosis más universalmente recomendada.

Los efectos tóxicos de todo este grupo de drogas antifólicas son muy similares, aunque con ligeras diferencias de grado de uno a otro, y por lo tanto serán estudiados conjuntamente al final de su revisión.

Amethopterin.

Este compuesto corresponde a la fórmula 4-amino-metilpterilglutámico, y se diferencia por lo tanto del anterior por la existencia de un grupo metilo en N₁₀ y del ácido fólico por la sustitución del grupo oxhidrilo por un grupo amínico en C₄.

Su empleo en terapéutica se inicia por MEYER y colaboradores⁴¹, consiguiendo tres remisiones en 11 casos de L. A. tratados con dosis intramusculares de 2 mg. Posteriormente fué empleada por varios autores por vía oral, usando una dosis aproximadamente cinco veces superior a la de aminopterina, aprovechando su menor toxicidad, que proviene de la rápida eliminación de la droga, que es detectada en sangre a los 15-30 minutos y desaparece de ella entre las 3 y las 12 horas (BURCHENAL⁴²).

Los resultados obtenidos son también variables,

pero en una revisión parecen ligeramente mejores que los debidos a aminopterina. En el citado Simposio, de un total de 425 niños tratados, se señala una mejoría, con remisiones más o menos completas, de un 65 por 100, y en otra serie de BURCHENAL⁴³ de 119 niños, tuvieron buenas remisiones clínicas y hematológicas 44, mientras que de 36 adultos solamente uno tuvo alguna mejoría.

La pauta de tratamiento a seguir parece ser la administración (en niños) por vía oral de 2,5 miligramos diarios durante tres semanas o más hasta que aparezca una remisión o aparezcan síntomas de toxicidad. Si esto último ocurre, hay que discontinuar la terapéutica por un periodo de 7-10 días, y cuando los signos tóxicos desaparecen volver a comenzar con una dosis ligeramente menor a la últimamente empleada.

6-Mercaptopurina.

Esta sustancia no es en realidad un antifólico, sino un antagonista de las purinas, pero la similitud de su mecanismo de acción nos lleva a incluirla en este grupo. Su síntesis ha venido precedida de largos estudios en búsqueda de un antagonista de los precursores del ácido nucleico emprendidos por HITCHINGS y cols.⁴⁴ y ⁴⁵ y reforzado por la demostración de su efecto no sólo inhibidor de crecimiento, sino también de regresión completa sobre el sarcoma 180 (CLARKE y cols.⁴⁶).

Su dosificación usual es de 2,5 mg. por kilo de peso, diaria y en una sola toma. En estas cantidades tiene muy poca toxicidad; pero su empleo a mayores dosis en niños, o muy continuamente en adultos, puede producir hipoplasia medular y síntomas gastrointestinales.

Los resultados obtenidos con la nueva droga parecen sumamente alentadores especialmente en adultos, en los que el uso de los otros compuestos suele tener poco efecto. Esta es la opinión mantenida en varias revisiones (BURCHENAL⁴², WINTROBE y colaboradores⁴⁷, etc.), mientras J. BERNARD y SELIGMANN⁴⁸, en una serie de 61 leucemias, encuentran 35 por 100 remisiones en las infantiles y muy escasos resultados en los ocho adultos incluidos en la serie.

Otros compuestos antifólicos han sido probados; pero en general con menor fortuna, algunos por su elevada toxicidad y otros por su escaso efecto. MEYER⁴⁹, anteriormente a la comunicación de FARBER, había tratado algunos casos con ácido pteroilaspártico y con ácido metil-pterico, antifólicos suaves, con resultados mejores que los usuales en esa fecha, pero ambos compuestos han sido posteriormente totalmente abandonados en terapéutica. Igual suerte han corrido el amino-anfol, aminopterina, denopterina, dicloro-aminopterina y ninopterina, aunque FARBER⁴⁰ expuso buenos resultados con algunos de ellos, especialmente con el último, con cuyo uso consiguió un 100 por 100 de remisiones en los cinco enfermos tratados.

Toxicidad.

La alta toxicidad de estos fármacos es el mayor inconveniente de su empleo. Las manifestaciones tóxicas se refieren principalmente a las mucosas y al estado hematológico. Los primeros signos de toxicidad son usualmente ulceraciones de la mucosa

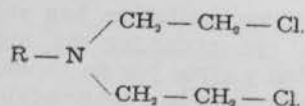
bucal, que en sí no tienen importancia, pero que indican el peligro de ulceraciones más profundas a lo largo del tracto gastrointestinal. Las ulceraciones están recubiertas por un exudado amarillento y rodeadas por un área enrojecida, siendo frecuentemente dolorosas. La gravedad de las ulceraciones intestinales viene dada por la frecuente asociación en estos enfermos con tendencia hemorrágica, lo que en ocasiones da lugar a accidentes difíciles de controlar. Otras alteraciones tóxicas extrahematológicas son la alopecia, señalada en ocho de 59 casos; la sordera (4 de 59) y la enteritis (15 de 59) (STICKNEY y cols.⁵⁰).

En cuanto a las alteraciones hematológicas, vienen dadas por la tendencia aplásica de los elementos normales, simultánea a la caída de los células patológicas. La serie eritropoyética es la menos frecuentemente afectada y en cambio revisten mayor gravedad las depresiones granulopoyéticas, con su secuela de sepsis o infecciones múltiples, y la aplasia megacariocítica con trombopenias intensas periféricas, que al unirse a la lesión capilar (señalada principalmente por BASERGA y MARINONE⁵¹) se traduce en peligrosas hemorragias en cuya génesis también tome parte quizá la alteración de los factores séricos de la coagulación (FREEMAN⁵²).

En una epicrisis final resaltaremos las diferencias de respuesta a estos fármacos por las diversas clases de leucemias.

II) Sustancias citostáticas (TEM, mostazas nitrogenadas).

Este segundo grupo de sustancias antileucoblásticas tienen un mecanismo de acción distinto del supuesto para el anterior conjunto de antimetabolitos. Parece ser que su efecto sobre los tumores en general viene dado por su capacidad de destrucción celular, reconocido desde su empleo en la Gran Guerra en forma de gas mostaza, y perfectamente determinado a partir de las experiencias de FLURY y WIELAND⁵³ en animales. En 1935, WARD⁵⁴ sintetizó el derivado "tris (2-cloroetil) amina", que encabezaría la serie de mostazas nitrogenadas, cuya fórmula general es:



de la que derivan las dos formas más usadas en terapéutica: la metil-bis (2-cloroetil) amina y la tris-beta-cloroetilamina.

Las mostazas nitrogenadas fueron primeramente empleadas en el linfogranuloma de Hodgkin y posteriormente su empleo se fué extendiendo a los otros linfomas, leucemias, neoplasias y posteriormente, en manos de JIMÉNEZ DÍAZ y cols.⁵⁵, en terapéutica de las enfermedades de disreacción.

Su empleo en las leucemias se inició para las formas crónicas basándose principalmente en su efecto leucopenizante, señalado ya por PAPPENHEIMER y VANCE⁵⁶ intoxicando conejos con el gas mostaza.

En uno de los primeros casos tratados, KRAVITZ y colaboradores⁵⁷ señalan en cuatro días una caída de los leucocitos desde 170.000 a 38.000 y un gran aumento de la excreción de ácido úrico por la orina que produjo precipitaciones ureterales del mismo.

En lo que respecta a la leucemia aguda no existen casuísticas suficientemente extensas, salvo la de KARNOFSKY y cols.⁵⁸ del Memorial Hospital, y la del Harlem Hospital, de WRIGHT y cols.⁵⁹, que no parecen ser muy favorables. SILVERBERG y DAMESHEK⁶⁰ han tratado seis casos con muy pobres resultados y otras varias publicaciones señalan resultados similares. Nuestra experiencia en la Clínica del profesor JIMÉNEZ DÍAZ es, sin embargo, bastante favorable con su empleo en casos de leucemia monocítica, en los que se ha conseguido alguna remisión y una mejoría de los síntomas orofaríngeos.

Su dosificación es de 1 mg./10 kg. de peso, pero en la práctica preferimos ajustarnos a una dosis de 4-5 mg. en inyección intravenosa, que se repite cada tres días hasta poner un total de 20-25 miligramos, siempre con vigilancia de la fórmula antes de las últimas inyecciones. Las inyecciones deben hacerse con la dosis disuelta en 30 c. c. de suero, lo que evita el dolor, pero no logra prevenir la trombosis venosa que sigue generalmente. Los efectos tóxicos inmediatos tienen poca importancia y se reducen a vómitos y estado nauseoso, que muchas veces se logran prevenir con la administración simultánea de Largactil. Lo más importante, en cuanto a toxicidad se refiere, es la depresión medular, que se traduce en intensa leucopenia con desaparición de los linfocitos y a veces caída intensa de las plaquetas con aparición de hemorragias, que pueden llegar a ser intensas.

Ulteriores experiencias han dado lugar a otros compuestos, de los que el más interesante es la tetracetil-melamina o TEM, cuya real indicación está en las leucemias linfáticas crónicas y otros linfomas, pero que ha empezado a ser empleado en las leucemias agudas con resultados variables. Su efecto leucopenizante es quizá más potente que el de la mostaza. La casuística más amplia de la literatura corresponde a RUNDLES y BARTON⁶¹ con 143 casos tratados con un bajo porcentaje de remisiones ligeras y de corta duración. En la Reunión sobre TEM en 1952, en Nueva York, BAYERS y MEYER⁶² presentaron 12 leucémicos tratados, siete de los cuales mejoraron ostensiblemente, mientras que en otros tres casos se produjo una aplasia medular grave, de la que falleció uno de ellos. Otros autores presentaron experiencias diversas, de las que las principales conclusiones nos parecen ser la extrema variabilidad individual de respuesta y la gran diferencia en las dosis necesarias para producir remisiones de unos casos a otros. La dosis más frecuente de comienzo es la de 2,5 mg., dosis que se repite tres días, y dan ciclos similares según la respuesta. La vía oral fué preferentemente usada, pero se señalan casos en los que fué necesaria la administración parenteral para conseguir efectos apreciables.

Ultimamente, según la comunicación de CARDINALI y cols.⁶³ al Congreso Internacional de Hematología, parece que la acción de estos medicamentos citostáticos viene dada por su efecto de inhibición enzimática de la glucogénesis, que ha podido ser observada principalmente en los leucocitos y en el tejido hepático. La impresión dominante en la actualidad es que esta propiedad debe ser usada preferentemente en las formas crónicas y linfomas, mientras que las leucemias agudas reciben poco beneficio de su empleo, que debe reservarse para casos resistentes a las otras terapéuticas.

c) *Terapéutica hormonal.*I) *ACTH y cortisona.*

Constituye este grupo el último añadido al arsenal terapéutico contra las leucemias agudas. Su empleo proviene de los trabajos de DOUGHERTY y colaboradores⁶⁴, demostrando el efecto linfólítico de la hormona corticotropa hipofisaria en animales de experimentación y la producción de linfopenia circulante en su uso para el tratamiento de otras enfermedades (REINHARDT y LI⁶⁵). Posteriormente, aquellos mismos autores demostraron que este efecto no se conseguía en animales suprarrenalectomizados⁶⁶, lo que influyó para que se iniciaran al tiempo las experiencias clínicas con el ACTH y con cortisona en el tratamiento de las hemopatías. Más tarde se ha visto que sus efectos sobre el sistema hemopoyético no se reducen a esta acción linfólítica, sino que presentan la misma acción sobre los mieloblastos y las células plasmáticas mientras tienen una acción estimulante sobre los granulocitos maduros y las plaquetas, lo que ha conducido a su empleo en las agranulocitosis y trombopenias.

El mecanismo íntimo de estas acciones ha sido estudiado histoquímicamente por FRANZINI⁶⁷, que ha demostrado un aumento de los polisacáridos y lípidos celulares con localizaciones anormales de aquéllos en las células patológicas, alteraciones que desaparecen tras el tratamiento con ACTH paralelamente a la mejoría del cuadro clínico.

En los casos de leucemia aguda tratados con estas hormonas, parece que se consiguen efectos superiores con el ACTH que con la cortisona, probablemente por desencadenar aquél la liberación y sobreproducción de otros esteroides que también tienen una acción beneficiosa sobre el proceso.

Los resultados publicados con su empleo son uniformemente buenos, especialmente en los casos linfoides, aunque también en algunas mieloblásticas, solas o asociadas a los antifólicos, se obtienen buenos resultados. En la II Reunión sobre ACTH, FARBER⁶⁸ presentó su casuística en la que de 23 casos tratados con ACTH sólo consigue siete remisiones completas y otras siete parciales, mientras que de 14 tratados solamente con cortisona dos remitieron clínica y hematológicamente y nueve incompletamente, sin encontrar mejoría de estos porcentajes con su asociación a los antifólicos. BURCHENAL y colaboradores⁶⁹ consiguen 32 remisiones en 86 casos tratados y PIERCE y cols.⁷⁰ logran un 50 por 100 de remisiones en 40 casos infantiles.

Las dosis medias empleadas de ACTH son de 60 a 100 mg. en niños y de 100 a 200 mg. en adultos, diarias, repartidas en cuatro inyecciones, en dos si se trata del tipo gel "prolongatum", o dosis menores de 25 a 50 mg. si se administra por el método de gota a gota intravenoso.

La cortisona, bien por vía oral o intramuscular, debe ser dada en dosis similares, que oscilan entre los 25 a 100 mg. diarios.

Su toxicidad es bien conocida, dado su amplio empleo en diversas enfermedades, y no merece por lo tanto insistir aquí sobre sus efectos edematosos, alcalósicos e hipopotasémicos, hiperglucémicos, hipertensivos, alteraciones psíquicas, etc.

II) *Hormonas sexuales.*

A partir de su empleo en los tumores malignos endocrinos, algunos autores han tratado de encon-

trar algún beneficio con la administración de estas sustancias en las leucemias agudas; sin embargo, los resultados publicados son absolutamente negativos y no nos parece adecuado analizarlos más profundamente.

c) *Terapéutica sustitutiva.*

Se trata aquí de una terapéutica puramente sintomática que tiende a evitar o paliar las consecuencias de la generalización leucémica sobre las células hemopoyéticas normales. La tríada anemia, leucopenia (o mejor, granulopenia) y trombopenia, es combatida con los remedios clásicos, al frente de los cuales va la transfusión sanguínea en forma de sangre total o enriquecida, así como los modernos métodos de transfusión de plaquetas.

Punto aparte merece en esta cuestión la práctica, algo abandonada en la actualidad, de la exsanguinotransfusión, que sin embargo sugiere un punto interesante en cuanto al concepto patogénico de la enfermedad. El hecho de que en manos de algunos autores (BESSIS⁷¹, PINEY⁷², etc.) produzca remisiones duraderas, no achacables a la mera sustitución sanguínea, parece indicar que el plasma normal aporta sustancias anti o que neutralizan otras proleucémicas (JIMÉNEZ DÍAZ y PANIAGUA).

Las otras terapéuticas sintomáticas (antibióticos, antianémicos, vitamina B₁₂, etc.) no merecen aquí una mayor atención y sólo citaremos el empleo de los antiheparínicos tipo Protamina para combatir la diátesis hemorrágica preconizado por ALLEN y colaboradores⁷³, fundado en la frecuente existencia de sustancias anticoagulantes heparínicas en la sangre circulante de estos enfermos.

CONSIDERACIONES FINALES.

No hemos citado otros medicamentos que nos parecen de dudosa utilidad y de antiguo conocidos (arsénico, uretano) o medidas terapéuticas de nula utilidad práctica, como las directrices dietéticas propugnadas por WRIGHT⁷⁴ con limitación de nucleoproteínas en las l. mieloides, de proteínas extrañas en las linfoides y de lípidos en las monocíticas.

Tras una revisión de la literatura, no parece haber duda de que contamos con medicamentos capaces de conseguir remisiones con mucha mayor frecuencia de lo que podría achacarse a las remisiones espontáneas señaladas por diversos autores, que en ocasiones llegan a alcanzar cifras del 10 por 100 (DIAMOND⁷⁵) y hasta del 20 por 100 (ZNELZER⁷⁶).

La respuesta de las diferentes clases de L. A. a estos fármacos es diferente. Nuestra experiencia actual indica que las de tipo mieloides responden preferentemente a los antifólicos solos o asociados a las hormonas, que a su vez son el tratamiento de elección, junto con el TEM en algunos casos, de las linfoides, mientras que las monocíticas obedecen mejor a las mestazas nitrogenadas y son adversamente influenciadas por los antimetabolitos; finalmente, las raras leucemias de células plasmáticas pueden ser objeto de terapéutica física con el P³² o tratadas con hormonas, pero en general responden mal a todas las medidas.

Quisiéramos acabar como empezamos, manifestando cómo aún, con la total ausencia actual de remedios definitivos, debemos sentirnos optimistas y

pensar que el futuro nos traerá una curación de esta trágica enfermedad y quizá por este camino la de las restantes entidades neoplásicas.

BIBLIOGRAFIA

1. J. MAZUELOS.—Tesis doctoral. Madrid, 1948.
2. C. JIMÉNEZ DÍAZ y G. PANIAGUA.—Prog. de Patol. y Clin., 1, 1, 1954.
3. B. S. LEAVELL.—Amer. J. Med. Sci., 96, 329, 1938.
4. T. H. BETHELL.—Ann. Int. Med., 18, 757, 1943.
5. M. S. SACKS e I. SEEMAN.—Blood, 2, 1, 1947.
6. K. ROHR.—Médula ósea humana. Edit. Janès, Barcelona, 1952.
7. K. AGNER.—Suppl. Act. Phys. Scand., núm. 8, 1941.
8. C. JIMÉNEZ DÍAZ, M. MORALES y G. PANIAGUA.—Rev. Clin. Esp., 38, 89, 1950.
9. PANIAGUA, M. MORALES y C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 41, 153, 1951.
10. L. M. MEYER, J. RALPHERN y F. N. OGDEN.—Ann. Int. Med., 22, 585, 1945.
11. J. N. LAWRENCE y H. C. FORKNER.—Arch. Pathol., 52, 384, 1951.
12. G. PANIAGUA.—Comunic. a la Soc. Med. Int. Madrid, 1952.
13. A. MARMONT y F. FUSCO.—Il problema terapeutico della leucemie acute. Pavia, 1953.
14. W. C. MOLONEY.—Comunic. al V Congr. Int. de Hematol. París, 1954.
15. H. MARCH.—Amer. J. Med. Sci., 220, 282, 1950.
16. F. MAGRASSI, G. LEONARDI, G. NEGRONI y A. TOLU.—Act. Hematol., 6, 38, 1951.
17. J. STASNEY, A. CANTAROW y K. PASCHKIS.—Cancer Res., 10, 775, 1950.
18. J. C. TURNER y B. MILLIKEN.—Cancer, 3, 354, 1952.
19. O. GEY y F. B. BANG.—Cancer Res., 10, 219, 1950.
20. C. M. SOUTHAM y A. E. MOORE.—Cancer, 5, 1,025, 1952.
21. ROSENTHAL y W. HARRIS.—J. A. M. A., 107, 2,025, 1936.
22. R. BAUER y A. VOGT.—Erg. Inn. Med., 61, 586, 1942.
23. J. TH. VAN DER WERFF.—III Cong. Inter. Terap. Madrid, 1952.
24. C. A. DOAN, B. K. WISEMAN, C. S. WRIGHT, J. H. GEYER, W. MYERS y J. W. MYERS.—N. Y. St. J. Med., 42, 551, 1952.
25. H. D. DIAMOND, L. F. CRAVER, H. R. WOODWARD y G. H. PARKS.—Cancer, 3, 779, 1953.
26. A. VANNOTTI.—Lo Stetoscopio, 2, 3, 1952.
27. E. D. BAYRD y B. E. HALL.—Blood, 3, 1,019, 1948.
28. E. E. OSGOOD.—Arch. Int. Med., 83, 329, 1950.
29. W. DAMESHEK y M. L. BLOOM.—Blood, 4, 168, 1949.
30. S. FARBER, L. K. DIAMOND, R. D. MERCER, R. F. SYLVESTER y J. WOLFF.—N. E. J. of Med., 238, 787, 1948.
31. J. H. BURCHENAL, S. F. JOHNSTON, J. R. BURCHENAL, M. N. KUSHILA, E. ROBINSON y C. C. STOCK.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 68, 377, 1948.
32. J. ENGELBERTH-HOLM.—Act. Mematol., 3, 118, 1950.
33. L. D. WRIGHT.—Vit. & Horm., 9, 131, 1951.
34. D. R. SEEGERS, J. M. SMITH y HULTQUIST.—J. Amer. Chem. Soc., 69, 2,567, 1947.
35. ANGIE.—Cit. PERIANES en Orientaciones terapéuticas actuales.
36. S. FARBER.—Science, 106, 619, 1947.
37. F. W. BETHELL y M. D. SWENSEID.—J. Clin. Invest., 25, 917, 1946.
38. R. W. HEINLE y A. D. WELCH.—J. Clin. Invest., 27, 539, 1948.
39. EDITORIAL.—Ann. Int. Med., 31, 1,129, 1949.
40. II CONF. ON FOLIC ACID ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF LEUKEMIA.—Suppl. Blood, 1952.
41. L. M. MEYER, F. R. MILLER, M. J. ROWEN, G. BOCK y J. RUTZKY.—Act. Hematol., 4, 157, 1950.
42. J. H. BURCHENAL.—Bull. N. Y. Acad. Med., 30, 429, 1954.
43. J. H. BURCHENAL.—Act. Hematol., 7, 193, 1951.
44. G. H. HITCHINGS, G. B. ELION, E. A. FALCO, P. B. RUSSELL, M. B. SHERWOOD y H. V. DER WEFER.—J. Biol. Chem., 183, 1, 1950.
45. G. B. ELION, E. BURGI y G. H. HITCHINGS.—J. Amer. Chem. Soc., 74, 411, 1952.
46. D. A. CLARKE, F. S. PHILIPS, S. S. STERNBERG y S. S. STOCK.—Cancer Res., 1, 42, 1953.
47. M. M. WINTROBE, G. E. CARTWRIGHT, P. H. FESSAS, A. HANT y S. S. ALTMAN.—Ann. Int. Med., 41, 447, 1954.
48. J. BERNARD y M. SELIGMAN.—Sem. des Hop., 30, 3,141, 1954.
49. L. M. MEYER.—Comunic. N. Y. Acad. Scien., 10, 99, 1948.
50. J. M. STICKNEY.—II Conf. Folic Acid antagonists. Suppl. Blood, 1952.
51. A. BASERGA y G. MARINONE.—Medicina, 2, 215, 1951.
52. G. FREEMAN.—II Conf. Folic Acid antagonists. Suppl. Blood, 1952.
53. F. FLURY y H. WIELAND.—Zth. f. d. Ges. Exper. Med., 13, 367, 1921.
54. K. WARD.—J. Amer. Chem. Soc., 57, 914, 1935.
55. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Algunos problemas de medicina interna. Ed. Paz Montalvo. Madrid, 1953.
56. A. W. PAPPENHEIMER y M. VANCE.—J. Exper. Med., 31, 71, 1920.
57. S. C. KRAVITZ, H. D. DIAMOND y L. F. CRAVER.—J. A. M. A., 146, 1,595, 1951.
58. D. A. KARNOFSKY, J. H. BURCHENAL, G. C. ARMISTEAD, C. M. SOUTHAM, J. L. BERNSTEIN, L. F. CRAVER y C. P. RHODES.—Arch. Int. Med., 87, 477, 1951.
59. L. T. WRIGHT, J. C. WRIGHT, A. PRIGOT y S. WEINTRAUB.—Arch. Int. Med., 89, 387, 1952.
60. J. SILVERBERG y W. DAMESHEK.—J. A. M. A., 148, 1,015, 1952.
61. R. W. RUNDLES y W. B. BARTON.—Blood, 7, 483, 1952.
62. M. R. BEYERS y L. M. MEYER.—Act. Hematol., 8, 117, 1952.
63. G. CARDINALI, G. CAPRINO y N. PISCATELLI.—Comunic. al V Congr. Inter. Hemat. París, 1954.
64. T. F. DOUGHERTY y A. WHITE.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 53, 122, 1943.
65. W. O. REINHARDT y C. H. LI.—Science, 101, 360, 1945.
66. T. F. DOUGHERTY y A. WHITE.—J. Lab. & Clin. Med., 32, 584, 1946.
67. C. FRANZINI.—Comunic. al V Congr. Inter. Hemat. París, 1954.
68. S. FARBER, V. DOWNING, B. H. KENNEDY, H. SCHWACHMAN y R. TOCH.—Blood, 5, 778, 1950.
69. J. H. BURCHENAL, R. A. LESTER, J. B. RILEY y C. P. RHODES.—Cancer, 1, 399, 1948.
70. PIERCE, M.—II Conf. on Folic Acid antagonists. Suppl. Blood, 1952.
71. M. BESSIS y R. BENARD.—Le Sang., 19, 45, 1946.
72. A. PINEY.—Act. Hematol., 3, 1, 1950.
73. J. G. ALLEN, G. BOGARDUS, L. O. JACOBSON y C. L. SPURR.—Ann. Int. Med., 27, 382, 1947.
74. C. S. WRIGHT.—Amer. J. Roent. & Rad. Therap., 65, 433, 1952.
75. L. K. DIAMOND y L. A. LUHBY.—Amer. J. of Med., 10, 236, 1951.
76. T. ZNELZER.—Federation Proc., 10, 1,245, 1951.