

tumoración, como es ejemplo excelente el empleo de hormonas en el tratamiento del cáncer mamario. Como es bien sabido, la metástasis de este carcinoma puede permanecer latente durante años sin tratamiento, por lo que no será indicado el empleo sistemático de las hormonas, cuya acción es insegura y, en todo caso, sólo paliativa. Es posible que el empleo de estrógenos o de andrógenos active una lesión que, de otro modo, hubiera permanecido detenida.

El mismo argumento puede esgrimirse contra el empleo sistemático de la irradiación después de la cirugía radical. Hasta no disponer de documentación más precisa, parece más prudente esperar la reproducción y tratarla vigorosamente, que emplear a ciegas una ligera dosis de rayos X sin saber el tipo de lesión que se ataca. Además, es posible que las dosis ligeras puedan reactivar la malignidad del tumor.

En resumen, parece que al encontrarnos ante un tumor que escapa a la indicación de irradiarse o de someterse a la cirugía, con la certeza clínica de su escasa actividad y con ausencia de síntomas, es mejor observarlo pasivamente que intentar luchar con él en forma que en todo caso será paliativa. Si la observación revela la presencia de síntomas, se probarán los medios de la irradiación, de la quimioterapia o de la hormoterapia.

En la apreciación de todo método empleado contra el cáncer, se tendrá en cuenta que las regresiones y las detenciones de la evolución pueden ser espontáneas, por lo que no se achacarán al agente empleado hasta que su comprobación se apoye en bastante número de casos.

## PEDIATRIA

### OBSERVACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA CON LA AMINOPTERINA

Dres STEPHEN D. MILLS, J. M. STICKNEY Y ALBERT B. HAGEDORN

De la Sección de Pediatría y la División Médica de la Clínica Mayo Rochester, Minn.

**L**AS publicaciones recientes de FARBER y sus colaboradores acerca del tratamiento de la leucemia aguda infantil, de extenso y creciente interés, han despertado la esperanza de poder mejorar los síntomas de esta enfermedad fatal, con posibilidad de provocar notables remisiones y de hacer más agradable lo que resta de vida a estos pacientes.

En el curso de las investigaciones sobre la leucemia y otros estados similares, de naturaleza neoplásica, FARBER apreció lo que se ha llamado el «fenómeno de aceleración» en la sangre y la médula ósea de los niños leucémicos tratados con el ácido fólico o sus conjugados, como la diopterina (ácido pteridilglutámico) o la preteropterina (ácido pteroiltriglutámico); después de la administración de estas sustancias, se demostró a la necropsia la notable hiperplasia medular, así como en otros puntos interesados por el proceso leucémico. Los autores razonaron que, si el ácido fólico o sus conjugados aceleraban dicho proceso, se podía preparar un antagonista de estas sustancias para retardar la evolución de la enfermedad o hasta detenerla por completo. Pronto se consi-

guieron estos productos, el más importante de los cuales parece ser la aminopterina (ácido 4-aminopterilglutámico), el cual difiere del ácido fólico sólo en la substitución del grupo  $\text{NH}_2$  por el radical  $\text{OH}$  en la posición cuarta del grupo pteridina. De los agentes obtenidos por síntesis, ha sido el más eficaz, aunque también el más tóxico, en su acción sobre el proceso leucémico.

FARBER y sus colaboradores emplearon por primera vez la aminopterina, en el tratamiento de la leucemia aguda infantil, en diciembre de 1947; en junio del año siguiente presentaron las observaciones de 16 niños leucémicos, tratados con el nuevo medicamento. Diez de estos pacientes presentaron la clínica y hematológica confirmación de una mejoría que había durado tres meses en el momento en que se redactó el resumen del estudio. Los autores expusieron varios hechos consecutivos al tratamiento: 1) Los recuentos de los leucocitos tendían a las cifras normales, tanto si estas cifras eran elevadas o bajas al iniciarse el tratamiento; 2) el porcentaje de linfocitos inmaduros disminuyó y las formas fragmentadas desaparecieron de la sangre periférica; 3) el contenido de hemoglobina y los recuentos de glóbulos rojos y de plaquetas se acercaron a la normalidad; 4) en la médula ósea, se precisó la disminución o desaparición completa de las células leucémicas; 5) se notaron variaciones en la médula ósea, desde el aspecto hipoplásico al normal; 6) resultaron frecuentes los efectos tóxicos, como estomatitis o ulceraciones de la boca y del resto del tubo digestivo. Los autores concluyeron que, con el empleo de la aminopterina, se podían obtener remisiones sucesivas en los pacientes que habían respondido a la primera administración.

Otros autores, en distintas series de experimentos, han comprobado remisiones aproximadamente en un tercio de los pacientes tratados, también con los mismos fenómenos tóxicos y hematológicos. STICKNEY citó la aparición de megalo-blastos y de núcleos hiperlobulados en los neutrófilos de la médula ósea.

Otro estudio de FARBER se presentó en 1949, con los casos de otros 60 niños afectados de leucemia aguda, tratados durante tres semanas, como mínimo, con aminopterina o con dos nuevos antagonistas del ácido fólico, conocidos con los nombres de ametopterina (ácido 4-amino-metilpterilglutámico) y aminoanfol (ácido 4-amino-pterilaspártico). La mitad de los pacientes presentaron mejoría clínica y hematológica; dos de ellos vivían después de un año y medio y de dos, respectivamente, a contar del principio del tratamiento.

Después de concluir los estudios, sólo se conjetura la manera de actuar de estos medicamentos. La experimentación se ha proseguido todavía en 21 niños leucémicos, de edades comprendidas entre los 16 meses y los 11 años y medio, con duración del proceso desde 8 días hasta 8 meses antes de acudir al tratamiento. El tipo de leucemia se clasificó como del tipo linfático agudo por la apariencia morfológica de la sangre y de la médula ósea. Algunos de estos pacientes habían sido tratados previamente con transfusiones, penicilina, y otras substancias, con el intento de mejorar su anemia.

Se empleó el siguiente procedimiento: se dispuso el examen físico completo y las investigaciones hematológicas de rigor. El período de tratamiento osciló entre 11 días y 12 meses. El mejor resultado se obtuvo con una administración prolongada a un niño que aun vive y parece estar bien clínicamente. La duración promedio del tratamiento se apreció en 3 meses.

Los efectos tóxicos fueron las úlceras de la lengua y de la boca en la mitad de los pacientes, aunque raras veces aparecieron si la dosis total de aminopterina no alcanzaba a los 10 mg. La hemorragia de la mucosa intestinal se encontró con frecuencia a la necropsia, tal vez por el proceso de infiltración del intestino. La diarrea y el dolor abdominal también fueron frecuentes. La alopecia ocurrió en 6 niños. La hipoplasia de la médula ósea y la intensa leucopenia aparecieron después de administrar el medicamento a dosis elevadas y seguidas.

Dieciocho de los 21 pacientes presentaron varios signos de toxicidad, más o menos intensos, durante el curso del tratamiento. En todos los casos, con la excepción de los terminales, fué posible interrumpir el empleo del medicamento y permitir al enfermo que se repusiera de los efectos de su administración. En varios casos se comprobó un segundo efecto benéfico, tan marcado como el primero, al reemprender el tratamiento después de haberlo interrumpido.

En la mayoría de los niños se empezó con dosis de 0,5 a 1 mg. de aminopterina al día, en inyección intramuscular, las cuales se continuaron hasta que el recuento leucocitario descendió mucho o hasta que aparecieron lesiones orales de suficiente extensión para causar dolor o para impedir la alimentación. Los estudios hematológicos se practicaron a días alternos, de modo que la dosis se pudiera alterar de acuerdo con los resultados. Fué casi siempre posible continuar el empleo del medicamento a dosis reducidas (0,5 mg), pero si la toxicidad apareció muy acentuada, la interrupción completa durante 10 días permitió que se atenuaran los efectos tóxicos para permitir luego reemprender el tratamiento.

Muchos de los niños no se quedaron en el hospital una vez establecida la dosis de mantenimiento, excepto en las fases terminales de la enfermedad; por lo tanto, se trataron como pacientes externos que acudían al dispensario en días alternos para las inyecciones y los estudios hematológicos.

Las dosis toleradas variaron en gran manera según los enfermos; algunos pudieron tomar la aminopterina a la cantidad diaria de 1 mg. durante un mes, en tanto que otros sufrieron la ulceración oral así que se llegó a los 10 mg. en total. En los casos de respuesta favorable, se pudo notar muy pronto la disminución marcada del tamaño del hígado, del bazo y de los ganglios linfáticos. La dosis máxima total administrada fué la de 86 mg., en una niña que durante dos meses de tratamiento pareció apenas recibir beneficio.

El plan general fué el de dar el tratamiento sin interrupción, con dosis variables según las indicaciones clínicas y el estado hematológico. Se dió de momento la cantidad suficiente para iniciar la respuesta favorable, y se continuó hasta que aparecieron los efectos tóxicos de suficiente intensidad para aconsejar la interrupción. Se comprobó que la acción favorable persistió varias semanas en algunos casos en que se cesó de emplear el medicamento.

Las remisiones se caracterizaron por mejoría, en el sentido de bienestar, por disminución del tamaño del hígado, del bazo y de los ganglios linfáticos, por el alivio del dolor en los huesos causado por la infiltración leucémica, y, finalmente, por la acción sobre la sangre, de modo que mejoró la anemia, decreció la tendencia hemorrágica, disminuyó el número de células inmaduras, y aumentó el de neutrófilos. La médula ósea presentó disminución de la cantidad de células inmaduras y aumento notable de la regeneración eritroidea, con aparición de megaloblastos en alguna circunstancia. Se apreciaron, en un paciente, tres remisiones sucesivas, de dos a cuatro meses de duración, en tanto que los nueve enfermos restantes sólo pudieron beneficiarse de una, con duración de uno a tres meses.

Los pacientes recibieron transfusiones de sangre total si la anemia o la tendencia a la hemorragia las indicaban. La penicilina se utilizó en algunos casos de neutropenia o de infección patente.

Es interesante saber la duración de la enfermedad en estos pacientes, para formarse una idea de la eficacia del tratamiento. En esta serie, la duración varió entre un mes, en el caso más agudo de leucemia, a más de un año, en dos pacientes. Desde luego, se requieren más observaciones para fijar el valor de un nuevo agente en una afección que puede remitir espontáneamente, incluso sin tratamiento.

En resumen, durante los últimos 12 meses se ha empleado la aminopterina en el tratamiento más o menos prolongado de 21 niños con leucemia aguda. Este medicamento se ha encontrado con toxicidad de grado variable, según el sujeto y las dosis empleadas. Se convino que los resultados pudieron contarse como buenos en 10 de los 21 niños tratados. Como esta proporción es mejor que la obtenida a base de otras medicaciones, señalamos la necesidad de proseguir los estudios con la aminopterina.

## REUMATOLOGIA

### PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS DEFORMIDADES EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Dres. DONALD F. HILL y W. PAUL HOLBROOK

Tucson, Arizona

EL tratamiento más importante de la artritis reumatoidea es, al presente, la prevención de la deformidad y la conservación de las funciones. Tal vez por el hecho de que se habla tanto de nuevos descubrimientos y de que el mercado se haya llenado de miles de remedios contra la artritis, los fundamentos de evitar la invalidez y la incapacidad se olvidan con más frecuencia. Puede afirmarse que ni un 1 por 100 de los pacientes artríticos sigue en la actualidad las reglas convenientes para protegerse las articulaciones y conservar su función, más de extrañar aún si se compara lo que se hace a este respecto en la poliomielitis.

Lo primero que debe considerarse, es aconsejar al paciente que se valga de reglas de descanso y evite los esfuerzos innecesarios a las articulaciones. La inflamación de éstas remitirá si se inmovilizan y se impide el esfuerzo. Es un dicho muy repetido que «deben seguir andando o, de lo contrario, no podrán andar ya más». El pánico del artrítico de quedarse inmovilizado en la cama se disipa si el médico se toma la molestia de explicarle que el descanso y los ejercicios funcionales son los únicos medios que le darán movimiento y energía.

La mala postura y la marcha en esta forma provoca más esfuerzo sobre las articulaciones que soportan el peso del cuerpo y, con el esfuerzo aumentado, seguirá más irritación. La posición erecta en postura correcta, con el cuerpo bien equilibrado con muletas, pero no encorvado sobre ellas, es factor favorable para impedir el esfuerzo y la irritación. Sin los consejos convenientes, el enfermo tiende a permanecer en la cama en posiciones de flexión, lo que ayuda a que evolucionen más contracturas. La cama adecuada ha de ser plana y resistente, con tablas por debajo de los colchones, para evitar hundirse y permitir que el paciente pueda descansar en actitud correcta, con las articulaciones extendidas. La cama se elevará en conjunto por medio de calzos, con lo que se conseguirá la manipulación más fácil del paciente y que éste pueda abandonar la cama y volver a ella sin tantas molestias. Una rodilla rígida, con torsión y caída del