

2. *Psitacosis.*

a) Aureomicina. Un paciente con ornitosis respondió rápidamente a la aureomicina, administrado en el séptimo día de su evolución, caracterizada por neumonitis bilateral e intensa cefalalgia. El diagnóstico había sido comprobado por la demostración de los anticuerpos fijadores del complemento al título de 1/128.

3. Neumonía atípica primitiva. Esta entidad patológica se concede ser debida a ciertos tipos de virus que pueden invadir el ser humano. Determinadas neumonitis de tipo similar se han observado en el curso de enfermedades de distinta etiología, como la gripe, la psitacosis, la ornitosis, la tularemia y las infecciones rickettsianas, especialmente la fiebre de Queensland. Por lo tanto, en un estudio de la neumonía atípica, deberá precisarse el diagnóstico. Contamos con tres series de pacientes, en los que se han cumplido las exigencias diagnósticas. En estas series los resultados del tratamiento con aureomicina han sido muy favorables, con descenso de la temperatura hasta la normalidad dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento. Un paciente con evidencia radiológica de la enfermedad respondió también al empleo de cloromicetina.

QUIMIOTERAPIA EXPERIMENTAL EN LAS AFECIONES NEOPLÁSICAS

Dres. MICHAEL B. SHIMKIN y HOWARD R. BIEMAN

Del «National Cancer Institute», «National Institute of Health» y del Servicio de Sanidad
Pública de los Estados Unidos

AUNQUE es lógico suponer que la solución posible del problema del cáncer llegará, gracias al conocimiento de la carcinogénesis y de la naturaleza de la célula cancerosa, se ha dedicado buena parte de la investigación, sin embargo, al examen de numerosos agentes químicos con influencia sobre la evolución neoplásica. Este enfoque, casi empírico, ha dado ya sus resultados en forma de compuestos con cierta acción sobre las neoplasias, lo que induce a suponer que se encuentre algún agente terapéutico eficaz antes de que la verdadera naturaleza del cáncer derive de los estudios fundamentales.

No obstante las sumas de muchos millones ahora destinadas a la investigación de los tumores malignos, el hombre de ciencia se enfrenta todavía con numerosas dificultades de orden teórico. Hasta la fecha, no se ha conseguido aun obtener un agente químico curativo de las enfermedades neoplásicas, las cuales deberán tratarse quirúrgicamente o por la irradiación. Los medicamentos químicos hasta el presente ensayados, tales como las mostazas amínicas, los andrógenos, los estrógenos y el uretano, han demostrado, de todos modos, sus acciones específicas, aunque temporales, sobre determinados tipos de afección maligna. Estas acciones son demasiado definidas para ser consideradas sólo

como paliativas. Desde el punto de vista de sus efectos, las sustancias empleadas en la carcinoterapia pueden agruparse en tres categorías: (a) agentes o procedimientos curativos, cuya acción es anular radicalmente el proceso neoplásico; (b) agentes de detención, los cuales modifican de modo preciso y objetivo la naturaleza de la neoplásica, con remisión temporal de la sintomatología cancerosa; (c) agentes o procedimientos paliativos, los cuales no influyen ni en la neoplasia ni en el curso de la afección, pero con facultad de aliviar algunos de los síntomas de la misma.

El arsenito potásico en la leucemia

El agente quimioterápico más antiguo que aun se conserva en la práctica clínica, es el arsenito potásico, introducido en 1865 en el tratamiento de la leucemia mielocítica. Este elemento se administra en forma de solución de Fowler, de la cual se toma 0,3 c.c. tres veces al día, con aumento de 0,1 c.c. y regresión sucesiva hasta alcanzar la dosis inicial, continuada durante períodos prolongados.

En la leucemia progresiva crónica se observa el descenso progresivo del número de los glóbulos blancos, así como la desaparición de los elementos inmaduros durante 15 a 20 días; el bazo disminuye de tamaño, y mejora el estado general del paciente.

Los efectos secundarios de esta medicación son la pérdida del apetito, la náusea, diarrea y descamación cutánea. Como en toda medicación que inhibe la función de la médula ósea, el paciente deberá ser vigilado con toda atención, a causa del posible trastorno del sistema hemopoyético.

No se cuenta con extensas estadísticas acerca de este procedimiento, por lo que sería de interés reunir las notas sobre los casos observados durante largo tiempo. Con el arsenito potásico se han obtenido algunos resultados favorables en las leucemias linfocíticas crónicas y en ciertos linfomas no leucémicos.

El uretano en la leucemia

El uretano (etil carbamato) fué empleado por primera vez en Londres, como consecuencia de haber observado su efecto inhibitor sobre el crecimiento del carcinoma en la rata; los resultados en la enfermedad humana fueron negativos, pero se observó que esta sustancia provocaba la disminución de los leucocitos en algunos pacientes, por lo que se inició el ensayo en ciertos casos de leucemia.

Las pruebas recogidas indican que el uretano puede agregarse al tratamiento de la leucemia mielocítica crónica. La dosis recomendada por vía oral es de 1 gm. tres veces al día en forma de cápsulas entéricas. A las dos o tres semanas se observa la reducción marcada de la leucocitosis, así como de la hepatomegalia y de la esplenomegalia. El paciente se siente mejorado.

De 57 casos de leucemia mielocítica crónica, excluidos los pacientes en período terminal, se consiguió la respuesta satisfactoria en 49. En el tipo crónico linfocítico, se registraron 21 respuestas favorables en 43 sujetos tratados con uretano.

Esta medicación no tiene efecto sobre la enfermedad de Hodgkin o sobre el linfosarcoma. Uno de los pacientes de mieloma múltiple, tratado con uretano por ALWALI, respondió con desaparición de las células mielomatosas, detención de las anomalías hemáticas, y mejoría general que se prolongó 8 meses. En cambio, este medicamento no ha tenido valor alguno en los casos tratados de leucemia aguda.

El uretano provoca trastornos gastrointestinales, casi nunca tan intensos

que impongan la interrupción de la terapia, aunque sí la reducción de las dosis. Como depresor hemopoyético, debe esperarse la posible aparición de leucopenia, trombocitopenia, anemia y hemorragia. Se han citado algunos casos de muerte causadas por el uretano.

Es de interés señalar que, en las ratas inyectadas con uretano, evolucionan tumores pulmonares; sin embargo, no hay datos que indiquen efectos carcinogénicos en el hombre.

Debe considerarse, de todos modos, que el uretano no tiene ventajas sobre el arsenito; es menos seguro en el tratamiento de las leucemias que la irradiación. No está demostrado que el uretano, cualesquiera que sean los resultados, influya en la prolongación de la vida en los sujetos con leucemia crónica.

Acción de las mostazas nitrogenadas

Las mostazas amínicas (metil bis o metil tris (beta cloroetil) amina) conocidas respectivamente por HN_2 y HN_3 , se han empleado desde hace unos 5 años. Los resultados obtenidos en varios miles de pacientes son los de haber detenido la sintomatología en algunos linfomas, sobre todo en la enfermedad de Hodgkin, y, por excepción, en otras afecciones neoplásicas.

Estos medicamentos se inyectan por vía intravenosa a las dosis de 0,1 mg. por Kg. de peso, varias veces al día (de 4 a 6). La mejor manera de inyectar es indirectamente en el tubo de goma por el cual pasa una solución salina a la vena, precisamente para evitar la tromboflebitis.

Las mostazas amínicas provocan reacciones tóxicas intensas si el paciente no está en buenas condiciones hemáticas. Los fenómenos agudos son la náusea, el vómito y la diarrea, así como cefalalgia, nistagmo y vértigo. A las dos semanas de haber empezado las inyecciones, y en proporción a la cantidad administrada, se observa la reducción de los glóbulos blancos, tanto en la médula ósea como en la sangre periférica. También estos medicamentos pueden ejercer efecto adverso sobre los mecanismos de la coagulación; en nuestra serie de 67, se lamentó la muerte de 3, debida a complicación hemorrágica. En alguna circunstancia, el azul de toluidina, a la dosis de 1 mg. por Kg. de peso, puede ser útil para el tratamiento de esta complicación. En relación con el estado hemático del paciente, la terapia con las mostazas puede repetirse a las 8 semanas, sin que hasta ahora se hayan citado efectos de acumulación, ni incluso después de 10 series de tratamiento.

En una serie de 200 casos de enfermedad de Hodgkin, tratados con las nitrógeno mostazas, se ha demostrado que se puede esperar la remisión de la enfermedad en el 90 % de los pacientes en buen estado físico, y sin haber sido tratados con rayos X. Obtienen buen resultado, después de administrarles estos preparados, el 70 % de los enfermos tratados previamente con los rayos X y que respondieron a la irradiación. Sólo el 50 % de los enfermos responde a las mostazas, si éstos ya no consiguieron beneficio de la radioterapia, si la enfermedad tiene más de tres años de duración, y, sobre todo, si se hallan en malas condiciones generales.

La acción de detención de las mostazas amínicas en la enfermedad de Hodgkin, se manifiesta por la regresión pronta de la fiebre, de la adenopatía, de la esplenomegalia y de la hepatomegalia, además del aumento del peso y el bienestar; este período de remisión suele durar unos tres meses, aunque se han comprobado casos excepcionales de remisiones de más de un año. No se ha logrado la evidencia de que estos agentes prolonguen la duración de la vida a los efectos de la enfermedad de Hodgkin, aunque el resto de la existencia se les haga mucho menos penosa.

Se han obtenido también algunos resultados, con remisiones menos prolongadas, en el linfosarcoma, la micosis fungoide, la sarkoidosis, el sarcoma de EWING, el meduloblastoma y el carcinoma embrionario del testículo; en otros tipos más comunes de carcinoma, no se ha observado el más ligero signo de mejoría con estos preparados.

La elección de esta terapia depende de los casos. El linfoma limitado deberá tratarse quirúrgicamente; si la enfermedad es limitada pero sin posibilidad de extirpación radical, la preferencia se inclina a la radioterapia; en caso de afección generalizada, sin respuesta favorable a los rayos X, se impondrá el empleo de las mostazas.

Acción de los cultivos bacilares

La regresión espontánea de las neoplasias malignas en el hombre es un fenómeno excepcional, casi siempre comprobado después de una infección estreptocócica grave. Apoyado en esta noción, COLEY dispuso, hace 50 años, de toxinas mixtas con algunos resultados favorables. Recientemente, SHEAR aisló determinado material activo de los cultivos del *Bacillus prodigiosus* (*Serratia marcescens*), con acción hemorrágica en los tumores de la rata. Este material se ha empleado en la clínica, hasta el punto de que se han citado unos 20 casos. El producto provoca fiebre alta, leucocitosis y descenso brusco de la presión sanguínea. Se ha observado la mejoría subjetiva y la disminución del tamaño del tumor. Este material tiene interés porque su acción parece ser primitivamente dirigida al vulnerable riego sanguíneo de la masa tumoral.

La estilbamidina en el mieloma múltiple

La estilbamidina fué introducida en el tratamiento del mieloma múltiple por SNAPPER, a causa de que su hipérglobulinemia tiene cierto parecido con la del kala azar, en cuya afección el medicamento ha demostrado su valor. El medicamento, disuelto en agua, se inyecta en las venas o en los músculos a las dosis de 50 a 150 mg., a días alternos, hasta llegar a unas 25 inyecciones. Es preferible la vía intramuscular, por haberse observado el colapso periférico y la isquemia cardíaca después de la inyección endovenosa. Otra reacción de esta substancia es la evolución de neuropatía del trigémino. Uno de los hallazgos interesantes, es la presencia de cuerpos basófilos de inclusión en las células mielomatosas después de la terapia estilbamidínica.

KARNOFFSKY ha dado el resumen de los resultados obtenidos en 186 casos de mieloma múltiple tratados con la estilbamidina. El 25% de los pacientes consiguió alivio completo del dolor, en tanto que otro 38% consiguió sólo alivio parcial. En 30 pacientes evolucionó la neuropatía descrita. El efecto, por lo tanto, debe considerarse únicamente como paliativo. Este medicamento es ineficaz en otras neoplasias.

Derivados pteroilglutámicos en la leucemia aguda

Cierto número de conjugados pteroilglutámicos, especialmente el ácido (te-ropterin), se han ensayado clínicamente en 90 casos de afección neoplásica por FARBER y sus colaboradores, sin que los resultados hayan sido muy convincentes. Es interesante el hecho de que estas pruebas se apoyaron en los experimentos, según los cuales, el ácido fólico determinaba regresiones de los tumores mamarios de la rata. En nuestros experimentos clínicos con esta substancia y con el conjugado diglutámico (diopterin) no hemos obtenido el más mínimo resultado.

Las recientes observaciones sobre la acción del antagonista del ácido fólico (aminopterina) en las leucemias agudas de los niños, parecen más interesantes. En 10 de los 16 pacientes inyectados con 1 mg. diario durante una semana, se observó la remisión aparente de la enfermedad, manifiesta por la disminución de tamaño del bazo y del hígado, normalidad de los glóbulos blancos en la sangre periférica y en la médula ósea, así como bienestar general. El resultado, desde luego, no es curativo. Se requieren más observaciones para ser de valor clínico.

La castración y los estrógenos en el carcinoma prostático

Los resultados más sobresalientes en el carcinoma diseminado se han obtenido con la castración o la estrogenización de los pacientes con cáncer de la próstata. En la serie de HUGGINS, de 20 pacientes tratados con la orquiectomía, 18 presentaron respuesta favorable; después de 5 años, 4 no presentaban señales de malignidad y 1 sufría una lesión de progreso lento. Los efectos secundarios, aparte la impresión psíquica, pueden dominarse con facilidad con los estrógenos.

Estos últimos han dado resultados semejantes; el mismo HUGGINS, en 200 pacientes de carcinoma prostático tratados con dietilestilbestrol, obtuvo el 75% de regresiones de la lesión primitiva y el 45 % de regresiones de las metástasis. La supervivencia promedia aumentó considerablemente siendo de 8 meses en las estadísticas anteriores, y de 4 años después de este tratamiento.

No parecen ser necesarias dosis intensas de estrógenos. La cantidad de 5 mg. diarios de dietilestilbestrol hasta notar la sensibilidad en el pezón, y la dosis de sostenimiento de 1 a 2 mg. diarios, parecen las más adecuadas. Puede emplearse, con la misma eficacia, el etinil estradiol a las dosis entre 0,1 y 0,5 mg. También hemos encontrado ventajas en la implantación subcutánea de pellets de 25 mg., suficientes para mantener los efectos constantes durante 3 meses.

La castración deberá considerarse el procedimiento de elección en el carcinoma prostático diseminado, hasta la posible rectificación después de haber estudiado los resultados, pasados los 5 años con los estrógenos. Se añadirán éstos a los beneficios de la castración si la orquiectomía no consigue ya detener el progreso de la enfermedad. También se indica la estrógenoterapia en el carcinoma prostático limitado como preparación para la cirugía, pues está demostrado que este procedimiento previo reduce el tamaño de la lesión local.

Estrógenos y andrógenos en el carcinoma mamario

Se han aplicado al carcinoma mamario gran número de productos con propiedades andrógenas y estrógenas. Se ha recomendado, en particular, el propionato de testosterona, administrado por vía intramuscular, tres veces por semana durante 10 semanas a la dosis de 100 mg., y seguido de la metil testosterona por vía oral a la dosis de 60 mg. diarios — sobre todo a las mujeres premenopáusicas. Se indica con especial interés en presencia de metástasis óseas, en cuya contingencia la mejoría subjetiva alcanza al 50 %, en tanto que la prueba objetiva de recalcificación y regresión lesional se aprecia en el 25 %. Esta mejoría, nate a las 3 semanas, dura de 2 a 6 meses. Las reacciones secundarias son la masculinización, la amenorrea y el aumento de la libido; las pacientes con hipercalcemia deberán vigilarse, puesto que ésta puede alcanzar concentraciones peligrosas con la terapia con la testosterona.

Los estrógenos, sobre todo en forma de dietilestilbestrol, por vía oral a las dosis de 5 a 20 mg. diarios, tienen efecto de detención de los carcinomas mamaros inoperables de las mujeres postmenopáusicas. La indicación particular de

esta terapia es la presencia de metástasis en los tejidos blandos. El procedimiento no está indicado en las mujeres más jóvenes, en quienes parece que los estrógenos pueden acelerar la evolución neoplásica.

Según nuestra opinión, la radioterapia es el tratamiento de elección en las metástasis del carcinoma mamario. La terapia con andrógenos o con estrógenos puede servir como ayuda, siempre que la extensión de las lesiones impida la aplicación adecuada de los rayos X.

Conclusión

Debe admitirse que los resultados de la quimioterapia del cáncer han sido hasta la fecha poco brillantes, aunque no puede negarse que se ha progresado. Los compuestos químicos con alguna eficacia sobre los tejidos neoplásicos pueden dividirse en cuatro grupos: (a) los que atacan fisiológicamente alguna función normal, todavía mantenida por la célula cancerosa, como por ejemplo, la fijación del yodo en el carcinoma tiroideo; (b) los que alteran el substrato bioquímico del tumor, el cual todavía mantiene una dependencia relativa con los tejidos vecinos, como es el caso de los estrógenos y los andrógenos en el carcinoma mamario; (c) el gran grupo de los agentes destructores o inhibidores de los tejidos linfoides o mieloides, como son el arsénico, el uretano y las nitrógeno mostazas; (d) los agentes que atacan el sistema circulatorio de la masa tumoral, como el polisacárido del *Bacillus prodigiosus*. Es de considerable interés observar que bastantes agentes que afectan adversamente algunas neoplasias, como el uretano, el arsénico, los estrógenos y los rayos X, también tienen propiedades carcinógenas.

Para terminar, no obstante la aparente insolubilidad del problema, debemos apuntar una nota de optimismo, con la plena convicción de que no tardarán en encontrarse preparados completamente eficaces contra las enfermedades neoplásicas.