

TERAPEUTICA

EL ÁCIDO FÓLICO Y SUS ANTAGONISTAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES NEOPLÁSICAS

Dres. J. B. THIERSCH y FREDERICK S. PHILIPS

Nueva York

HASTA el presente, se ha conseguido poco con los agentes químicos al emplearlos para modificar el curso de las afecciones neoplásicas de los enfermos y de los animales de experimentación. Entre los agentes quimioterápicos con alguna actividad en este sentido se pueden citar el arsénico, el benzol el uretano y las nitrógeno mostazas. Su acción específica sobre las células tumorales está probablemente relacionada con las funciones metabólicas, puesto que las células en división rápida son particularmente sensibles.

Se ha demostrado que algunas vitaminas actúan en función de coenzimas en las reacciones metabólicas, de modo que la reducción en las cantidades disponibles por los tejidos tumorales puede inhibir la evolución en forma más o menos acentuada, según los casos. La eficacia quimioterápica potencial de las deficiencias en varias vitaminas ha sido investigada con algún detalle en los últimos años, sobre todo en lo que se refiere a la evolución de los tumores en correlación con las cantidades utilizadas de ácido fólico. Las investigaciones han podido dar mejores frutos al identificar la fórmula estructural del ácido fólico y la síntesis de los compuestos similares, los cuales se revelan como antagonistas específicos de su acción. No puede afirmarse por el momento si estas sustancias son agentes quimioterápicos activos de los tumores, pero es evidente que, en condiciones experimentales, los antimetabolitos pueden inhibir la evolución tumoral.

El ácido fólico como vitamina. — Varias especies de bacterias acidógenas, protozoos ciliados, larvas de insectos y otros grupos zoológicos, requieren determinada cantidad de ácido pteroilglutámico o fólico (APG) para su crecimiento normal. Los estudios en las aves y mamíferos demuestran que los tejidos en proliferación dependen selectivamente de la presencia de concentraciones normales de APG en los medios nutricios. Como consecuencia, la deficiencia de ácido fólico en los homeotermos equivale al trastorno de la hematopoyesis, con anemia, leucopenia y trombocitopenia. En las ratas alimentadas con régimen purificado, con adición de sulfamidas para evitar la síntesis intestinal de las vitaminas, aparecen pronto los trastornos hemáticos, los cuales ceden con facilidad al administrar el APG. Las formas conjugadas del APG, como los ácidos pteroiltriglutámico, heptaglutámico y diglutámico son tan eficaces como la sustancia original en el tratamiento de la carencia. La administración al hombre normal va seguida pocas horas después de aumento de la concentración de APG en la sangre y la orina. Las concentraciones alcanzadas son similares a las logradas con dosis equivalentes, en comparación molar, de APG no conjugado.

Antagonistas. — Como el APG es un metabolito esencial para el crecimiento de los tejidos hematogénicos, la consecuencia lógica era explorar su interven-

ción en la evolución de los tejidos neoplásicos, en particular en las neoplasias afines al sistema hematopoyético. La restricción del ácido fólico en el régimen determina resultados algo satisfactorios en el curso de algunos tumores experimentales; pero las investigaciones más interesantes se refieren a la posible acción quimioterápica de algunos antagonistas del APG. La posibilidad de utilizar compuestos químicos análogos para enfrentar las acciones biológicas de las vitaminas, se demostró por primera vez en los estudios, actualmente clásicos, sobre el antagonismo del ácido paraaminobenzoico y las sulfamidas en el crecimiento bacteriano, primer compuesto químico análogo al APG que demostró sus propiedades antogónicas en los mamíferos, fué una preparación completa que contenía un sustituto metílico del APG. La adición de este cuerpo al régimen insuficiente, era motivo de rápidos signos carenciales en las ratas, los pollos y los ratones, aunque el síndrome se evitaba o curaba con la administración simultánea o inmediata de grandes cantidades de APG. Los efectos patógenos se observan hasta en especies muy resistentes a la carencia de ácido fólico, como el cerdo, el cual presenta un síndrome similar al esprue, con anemia megaloblástica, leucopenia y diarrea.

Sucesivamente, se han preparado otros muchos antagonistas del ácido fólico. Los derivados de tipo 4-amino-APG se distinguen por su potencia, rapidez de los efectos y acción específica sobre la médula ósea y la mucosa intestinal. La gravedad de las lesiones y la rapidez de su aparición autorizan el término «carencia absoluta» empleado a menudo para describir la acción de estos derivados. El trastorno metabólico correspondiente es tan profundo, que suele provocar la necrosis de las células.

Estudios sobre los tumores experimentales. — LEUCHTENBERGER y sus colaboradores informaron en 1945 acerca de la regresión completa de 38 cánceres mamarios en un total de 89 ratones tratados con inyecciones diarias de 5 microgramos del factor L. casei. La proporción de regresiones espontáneas era del 1 por 100, muy distanciada, por lo tanto, de la cifra del 43 por 100 obtenida en los grupos de animales tratados. Se consiguieron resultados parecidos en los casos de sarcoma 180. Aunque estos resultados tan satisfactorios no pudieron ser confirmados por otros experimentadores, se iniciaron estudios de extraordinario interés.

Efectos en los tumores humanos. — FARBER y su grupo probaron la diopterina (ác. pteroldiglutámico) y la teropterina (ác. pteroiltriglutámico, APTG) en 90 casos avanzados de carcinoma y de sarcoma de distinta implantación. No se observó efecto favorable después de la administración de dosis medias diarias de 20 mg. durante cinco semanas. En algunos casos se registraron regresiones temporales del tamaño de los nódulos; en otros, más numerosos, mejoría subjetiva y posibilidad de disminución de las dosis de analgésicos y sedantes. Es difícil apreciar hasta qué punto se trataba de efectos sugestivos.

Los informes posteriores mencionan la posibilidad de convertir en crónico el curso de las leucemias agudas mediante administración de derivados del APG durante 4 a 10 semanas, a las dosis de 200 mg. al día. En algunos enfermos se comprobaron cambios en la fórmula hemática y en la actividad de las fosfatasas. El interés despertado por los resultados mencionados decidió al Consejo de Farmacia y Química de la A. M. A. a concretar las posibilidades de este tratamiento. Los datos sometidos al Consejo, sobre 154 enfermos tratados con APTG y 121 tratados con diopterina, llevaron a la conclusión provisional de que estos agentes no ejercen efectos anticarcinogénicos específicos. Habría sido paradójico encontrar que el ácido fólico, libre o en forma conjugada, actúa como inhibidor del crecimiento celular.

Efectos de la deficiencia de APG y de los antagonistas en los tumores expe-

rimentales. — El primer resultado esperanzador obtenido en este campo fué la demostración de la imposibilidad de implantación o evolución del sarcoma de Rous en los polluelos mantenidos con régimen escaso en APG durante los 21 días siguientes a la inoculación del tumor; los animales de comparación, con régimen completo, murieron todos en un plazo de 16 días, como máximo, después de la implantación. La adición tardía de pequeñas cantidades de ácido fólico al régimen, estimulaba el crecimiento de la neoplasia. Los estudios inmediatos demostraron que la administración de 4-amino-APTG y de otros antagonistas pertenecientes a este grupo, inhibía bajo ciertas condiciones, la evolución tumoral. En diferentes tipos de leucemia experimental del ratón, se observó supervivencia más prolongada en relación con los animales tratados, pero no se observó la curación en ningún caso. En otros estudios se comprobó la inhibición marcada del linfosarcoma de Patterson en los ratones y de los sarcomas reticulares en las ratas. El sarcoma R número 39 aparece como particularmente sensible a la acción de los antagonistas del APG. Estos experimentos permitieron determinar la susceptibilidad de diferentes tumores frente a los compuestos antifólicos y avanzar en el conocimiento de la biología de la célula tumoral. Por otra parte, se comprobó que las dosis eficaces, son tóxicas para muchos animales. Las posibilidades abiertas al tratamiento de los tumores humanos, eran confusas, aunque los estudios presentaban indudable interés.

Efecto de los antagonistas del APG en los tumores humanos. — El tratamiento con aminopterina de 16 niños con leucemia aguda, por FARBER y DIAMOND, dió por resultado cierta mejoría pasajera en 10, con disminución marcada de tamaño del hígado, del bazo y de los nódulos linfáticos, además de la reducción del número de células embrionarias en la sangre periférica. La hemoglobina y el número de plaquetas aumentaron en la mayoría de los enfermos. Aparecieron con frecuencia manifestaciones tóxicas, como úlceras gingivales, de modo que, en algunos casos, tuvo que recurrirse a la administración de hígado y de APG, con lo que se desvanecieron a veces los resultados favorables obtenidos con el tratamiento.

FARBER ha descrito también remisiones en casos de enfermedad de Hodgkin, de linfosarcoma y de neuroblastoma. Relata, además, que en 30 de los 60 niños con leucemia aguda, mejoró el cuadro clínico y hematológico mediante el tratamiento con la aminopterina, la ametopterina y otros antagonistas del APG. Las dosis diarias utilizadas fueron de 0,10 a 1,0 mg. para la aminopterina; de 3 a 5 mg. para la ametopterina y de 25 a 50 mg. para el aminoanfol. Se observaron a menudo estomatitis, úlceras bucales, faringitis, alteraciones atróficas del epitelio intestinal y alteraciones aplásticas de la médula ósea; los esfuerzos para contrarrestar estos efectos con extractos de hígado, ácido fólico y complejo B fueron en general poco satisfactorios. La suspensión de los antagonistas durante 4 a 7 días parece más eficaz.

Es difícil la apreciación exacta de los efectos de los antagonistas del ácido fólico sobre las leucemias agudas. El curso de la enfermedad es variable y debe siempre considerarse la posibilidad de remisiones espontáneas. El creciente número de enfermos tratados con antibióticos, transfusiones y hemostáticos, traduce variables desconocidas en las estadísticas antiguas. Sin embargo, la impresión general es que los compuestos antagonistas del ácido fólico obran decididamente en los procesos leucémicos agudos, en particular de los niños. Los estudios experimentales en los polluelos pueden proporcionar orientaciones valiosísimas; se ha observado, por ejemplo, que el crecimiento de las plumas, la pigmentación, la eritropoyesis, la mielopoyesis y el aumento de peso, pueden inhibirse de manera colectiva según el grado de carencia de ácido fólico producido, según el antagonista administrado y las dosis del mismo. Estos resultados

indican que las necesidades en ácido fólico son muy variables según los tipos de tejido, incluso los tumorales. La respuesta variable de los diferentes tipos de tumores, puede ser debida a diferente respuesta hística a la carencia o a la presencia de antagonistas.

No puede formularse por el momento un criterio sobre el valor de las pruebas terapéuticas de la leucemia con antagonistas del ácido fólico; no hay duda, sin embargo, de su actividad en algunos casos y de que se ha abierto un nuevo campo de estudio de extraordinarias perspectivas. Recientemente, se han logrado nuevos resultados favorables en las lesiones esqueléticas de origen leucémico y en la fórmula hemática de los enfermos agudos. En varios casos se han registrado supervivencias superiores a 6 meses. Estos resultados ilustran una vez más la variabilidad del curso «normal» de la leucemia aguda; además, en la mayoría de los niños tratados, se han agregado a los antagonistas de APG los antibióticos, las transfusiones y otros tipos de tratamiento de sostén. Por el momento deberán continuarse los estudios con buenas esperanzas, fundadas en algunos de los resultados conseguidos, sin afirmar que se ha dado un paso definitivo en la quimioterapia de la leucemia aguda.

RESULTADOS TERAPÉUTICOS DE LA CLOROMICETINA Y DE LA AUREOMICINA

Dr. THEODORE E. WOOWARD

DURANTE los últimos 18 meses han aparecido dos nuevos antibióticos cuya acción terapéutica ha extendido las posibilidades de tratamiento en el grupo de las enfermedades infecciosas. Es de interés hacer resaltar que los primeros medicamentos considerados específicos (quinina, mercurio, antimonio y arsénico) ejercían su actividad principalmente sobre los agentes patógenos mayores, como los protozoos y los espiroquetos. Con el advenimiento de las sulfamidas, las bacterias empezaron a ser vulnerables, en especial las de tipo grampositivo y de forma redondeada. Los antibióticos, con la penicilina en primer lugar, extendieron todavía el campo de la medicación específica, sin que, de todos modos, pudiera dominar el extenso campo de los bacilos gramnegativos. La estreptomina invadió la invulnerabilidad de estos últimos agentes infecciosos, pero su efecto es poco manifiesto en los microorganismos más reducidos, esto es, las rickettsias y los virus. Al haberse conseguido el descubrimiento de los dos nuevos antibióticos conocidos como cloromicetina y aureomicina, no sólo se han podido combatir ciertas infecciones humanas importantes causadas por los bacilos gramnegativos, sino que se ha comprobado su especificidad sobre todos los miembros del grupo rickettsiano y con efectos indudables sobre algunos virus.

Cloromicetina. — BURKHOLDER fué el primero que aisló de la tierra los estreptomicines de los que deriva el chloromycetin †, al mismo tiempo que demos-