

ocurrió la meningitis durante el tiempo de observación. Hemos encontrado el bacilo de Koch en el líquido céfalorraquídeo de 5 enfermos; se obtuvo una inoculación positiva al cobayo con el material de una lesión ósea sospechosa.

No hemos observado en ningún caso efectos tóxicos del promizol, si bien todos los enfermos mostraron hipertrofia tiroidea, sin signos funcionales, entre 2 y 5 meses después de empezado el tratamiento. Es claro que el tiempo de observación de nuestros 6 enfermos es muy breve para establecer la conclusión de curación definitiva; pero los resultados son suficientemente satisfactorios si se comparan con el pronóstico habitual de la meningitis tuberculosa, para autorizar la publicación de este informe preliminar. Esperamos el estudio completo de mayor número de enfermos y, por otro lado, que este toque de atención sobre las posibilidades de tratamiento combinado saive la vida de algunos enfermos en el lapso que tome el estudio completo.

### TERAPÉUTICA

#### TRATAMIENTOS RECIENTES DE LOS LINFOMAS, LEUCEMIAS Y AFECIONES SIMILARES (\*)

Dr. LLOYD F. CRAVER

##### Las nitrógeno mostazas

**D**ESPUÉS de la Primera Guerra Mundial se describieron algunos efectos de los gases mostaza en los tejidos hematopoyéticos y en la evolución de los tumores experimentales, pero, sin embargo, hasta comienzos del pasado conflicto se entrevió la posibilidad de que tales agentes pudieran emplearse con fines terapéuticos. La primera noción experimental fué la de que estos compuestos, aparte su acción vesicante, determinaban acciones tóxicas generalizadas, más intensas en proporción al grado de proliferación celular de los tejidos, como el timo, los ganglios linfáticos, el bazo, la medula ósea y la mucosa intestinal. Quedan afectados todos los elementos del sistema hematopoyético; a la linfopenia sigue la neutropenia y, sucesivamente, puede llegarse a la trombocitopenia y a la anemia; las dosis intensas causan la completa aplasia de la medula ósea, efectos que, en general, presentan cierta similitud con los determinados por los rayos X. Estas observaciones sugirieron que los citados compuestos podrían utilizarse para dominar ciertos procesos neoplásicos, particularmente aquellos del sistema linfoideo.

Las primeras pruebas se emprendieron en 1943 por GILMAN y sus colaboradores en el New Haven Hospital, en una serie de 7 cancerosos adelantados. El primer enfermo seleccionado, con un linfosarcoma radorresistente, se trató con inyecciones intravenosas de clorhidrato de *tr*'s (Beta cloroetil) amina. Las dosis elegidas de 0.1 mg. durante 10 días consecutivos, basadas en los resultados hallados en los casos de linfosarcoma experimental de la rata, aunque se apreciaron excesivas, determinaron la rápida regresión lesional y la mejoría subjetiva. Las dos siguientes series del medicamento provocaron leucopenia y trombocitopenia intensas, las cuales, al parecer, apresuraron la terminación fatal.

Algún tiempo después, en el Billing Hospital de Chicago, se experimentaron los efectos de otro de estos compuestos, la metil-*br*'s (Beta-cloroetil) amina, pro-

(\*) "Bulletin of the New York Academy of medicine" Enero 1948.

bada después por nosotros en los casos de enfermedad de Hodgkin resistentes a los rayos X. En 1946, estas substancias, que hasta entonces habían sido restringidas por razones de seguridad bélica, se distribuyeron con libertad y se han experimentado en numerosos centros. Además de los compuestos *bis* y *tris*, según la opinión de GILMAN, hay literalmente cientos de productos similares que teóricamente pueden sintetizarse para su aplicación terapéutica; en el Sloan-Kettering Institute ya se han probado varios de ellos en la enfermedad de Hodgkin, el linfosarcoma, la leucemia mieloide y la leucemia linfoide. Es demasiado pronto para exponer los resultados de estas nuevas substancias; por lo tanto, citaremos los obtenidos después del tratamiento con los compuesto *bis* y *tris*, especialmente con el primero.

*Dosis y procedimiento de administración.* El clorhidrato de metil *bis* (Beta cloroetil) amina es un polvo blanco, cristalino, preparado en ampollas cerradas con tapón de hule, cada una de las cuales contiene 10 mg. de la substancia pura. Inmediatamente antes de emplear el producto inyectar en la ampolla 10 c. c. de solución fisiológica, la cual se agita hasta lograr la solución completa, de concentración equivalente a 1 mg. por c. c. La dosis para una inyección es de 0.1 mg. por kilo de peso del enfermo; se recomienda que la inyección intravenosa se introduzca antes de pasados 5 minutos de la preparación, para evitar la disminución de la potencia del medicamento a causa de su rápida hidrólisis.

Ciertos experimentadores se valen del método de inyectar la solución activa rápidamente al enfermo; las razones que se emplean para este procedimiento son las de evitar la tromboflebitis química. Aunque es cierto que debe evitarse con todo cuidado que el líquido salga de la vena, si la inyección es cuidadosa, puede introducirse directamente. La dosis, como hemos dicho, es de 0.1 mg. por kilo de peso corporal, una vez al día durante cuatro a seis días consecutivos.

*Efectos tóxicos.* La salida de la más mínima cantidad de la nitrógeno mostaza fuera de la vena, causa dolor local, hinchazón, induración y enrojecimiento; el consiguiente endurecimiento de los tejidos puede persistir durante varias semanas. Con alguna frecuencia se forma un pequeño trombo en el lugar de la inyección pero, por lo común, dicho efecto se debe a técnica defectuosa, especialmente en el caso del compuesto *bis*.

La náusea y el vómito lo sufren casi la mitad de los pacientes durante algún tiempo después de la inyección, pero invariablemente, están dispuestos al día siguiente para continuar el tratamiento. La piridoxina, inyectada media hora antes es bastante eficaz para aliviar estas molestias. Hay que reconocer que el vómito intenso, en los enfermos con propensión hemorrágica, es un riesgo que debe tomarse en cuenta. Además, si estos vómitos persisten durante el curso entero de las inyecciones, aparecerá pérdida de peso y signos de deshidratación. Sin embargo, después de las inyecciones y una vez pasadas las molestias de la intoxicación, el enfermo adquiere buen apetito, por lo que la pérdida de peso sólo suele ser temporal.

Los efectos tóxicos en el sistema hematopoyético se observan con regularidad, incluso en los casos de administración correcta de las nitrógeno mostazas. El recuento leucocitario baja desde los primeros momentos, seguido luego por la granulocitopenia. Sin embargo, aunque no se citan casos de úlceras u otras manifestaciones de agranulocitosis, hemos adoptado el procedimiento de administrar penicilina como profiláctico, así que los glóbulos blancos desciendan por debajo del millar.

La anemia no es tan marcada con esta terapéutica, sin duda a causa de la vida más prolongada del eritrocito. En algunos casos, la acción tóxica se manifiesta por la disminución del tenor de hemoglobina. JACOBSON encontró en ciertas circunstancias especiales, aumentó significativo de la excreción total del

urobilinógeno. El número de plaquetas desciende muy bajo en otros casos, fenómeno asociado a lesiones purpúricas más o menos marcadas.

*Enfermedad de Hodgkin.* Nuestra serie comprende 43 casos de este síndrome, con resultados que, al principio, se apreciaron como descorazonadores porque deliberadamente escogimos entonces determinados pacientes que habían sobrepasado el momento de fracaso ante los rayos X; algunos presentaban sus lesiones tan avanzadas, con núcleos indurados y resistentes, que hubiera sido milagro que cualquier agente determinara beneficio alguno. Sucesivamente seleccionamos otros casos en los cuales la radioterapia pudiera haber sido más favorable.

De acuerdo con nuestra experiencia, decididamente no recomendamos las nitrógeno mostazas como tratamiento de elección en las localizaciones primitivas de la enfermedad de Hodgkin o en el comienzo de su generalización, cuando no se sufren síntomas constitucionales marcados; dichos casos, por lo común, se tratarán con mayor eficacia con la radioterapia, con probabilidad de resultados más duraderos y reacciones tóxicas menos intensas.

La elección entre uno y otro método de tratamiento se presenta en las circunstancias de enfermedad de Hodgkin con signos generalizados, como fiebre, sudor y prurito; parece comprobado que la mayoría de estos enfermos, con tal de que su estado general sea lo suficientemente bueno y mantengan elevadas sus cifras de leucocitos y de hemoglobina, lograrán remisiones rápidas con las nitrógeno mostazas, aproximadamente en una semana, en tanto que requerirían de tres a cuatro semanas con los rayos X, a base de sesiones diarias durante este tiempo. Parece ser que la depresión hematopoyética es menos duradera con los agentes ensayados que con la irradiación. Respecto a la duración de las remisiones, aunque la impresión es que son más cortas con las nitrógeno mostazas, no puede asegurarse de modo decidido por la variabilidad en el curso de las afecciones de este grupo. En general, los resultados consisten en la reducción parcial de los nódulos, en la disminución de los depósitos pulmonares de la hepato y de la esplenomegalia y en la desaparición de la fiebre; el prurito y las lesiones óseas, en cambio, no han respondido particularmente bien.

*Linfosarcoma.* Este grupo tratado comprende 27 casos. En general, aquellos tumores que podríamos llamar agresivos no responden ni a las nitrógeno mostazas ni a los rayos X; ambos medios pueden provocar ligera remisión de los nódulos neoplásicos pero, en general, no modifican el curso rápido de la afección. En los casos menos intensos, si las dosis se llevan a sus límites máximos se obtiene alivio de algunos meses, comparable al logrado en la enfermedad de Hodgkin. En los síndromes clasificados como linfocitosarcoma (linfosarcoma con fórmula hemática leucémica) se han obtenido remisiones de varios meses. En el linfoma folicular, los resultados no pasan de mediocres.

*Leucemia linfática.* Se han tratado 14 efectos de este tipo de lesión. En algunos casos crónicos se ha observado la disminución de los leucocitos y la reducción del tamaño y consistencia del hígado, del bazo y de los ganglios, pero no se ha logrado la modificación de la fórmula leucocitaria ni la regeneración de los glóbulos rojos.

*Leucemia mielógena.* Las remisiones obtenidas en 6 pacientes tratados no han durado más de dos meses. En las leucemias agudas, en general, hemos obtenido resultados poco satisfactorios.

*Micosis fungoides.* Se han tratado sólo 3 pacientes de micosis fungoide. Uno de ellos, con tumores cutáneos generalizados y ya muy aparentes, se obtuvo una regresión que se apreció en un 75 por 100; la recaída, sin embargo, fué igualmente rápida. Tampoco en los otros dos los resultados pasaron de transitorios.

*Resumen.* En el estado actual de nuestros conocimientos, el tratamiento con las nitrógeno mostazas puede juzgarse del modo siguiente:

1. Los compuestos llamados «nitrógeno mostazas» empleados hasta ahora, no han curado, ni han indicado la posibilidad de que puedan curar, ninguna forma de linfoma o de leucemia.

2. Los dos compuestos ensayados poseen efectos paliativos, especialmente en la enfermedad de Hodgkin, en cuyos estados generalizados se obtienen efectos desintoxicantes más rápidos que con la irradiación.

3. Las remisiones, en conjunto, son cortas; si se llega a ciertas dosis elevadas con el fin de prolongarlas, los riesgos aumentan proporcionalmente.

4. Los rayos X son superiores en los linfomas reducidos o que comienzan su generalización, así como sobre las masas leucémicas o los tumores linfomatosos de gran volumen.

5. La posibilidad de nuevos compuestos en este grupo hace esperar mejores resultados en la leucemia.

Es de interés una observación reciente en la cual se obtuvo con las nitrógeno mostazas la reducción de la cuadriplejía en un caso adelantado de enfermedad de Hodgkin, lo cual no se había comprobado más que con la irradiación intensiva de la medula.

### **Estilbamidina y pentamidina**

Las últimas comunicaciones de SNAPPER han revelado la certeza de aliviar el dolor en los enfermos de mieloma múltiple, por medio de inyecciones intravenosas o intramusculares de 150 mg. de estilbamidina, en serie de 20, o con dosis de 100 mg. de pentamidina, con tal de que el enfermo se mantenga a base de régimen bajo en proteínas animales.

Dicho autor, al encontrar modificaciones en las nucleoproteínas del citoplasma de las células mielomatosas en aquellos enfermos tratados con la estilbamidina, las interpretó como precipitados de ácido riboso nucleico, con la conclusión de que el medicamento detiene el crecimiento de las células tumorales. En algunos casos se observó la recalcificación parcial y la curación de las lesiones óseas.

SNAPPER, sin embargo, advierte que estos medicamentos únicamente detienen la enfermedad, sin conseguir curarla.

### **Uretano**

HADDOW y sus colaboradores han concluido, según sus estudios, que los carbamatos y, en especial el uretano, determinan leucopenia, lo que les decidió a su empleo en ciertos casos de leucemia. Los ensayos clínicos han puesto en evidencia que en un tercio de los casos de este síndrome se ha conseguido la disminución del número de glóbulos blancos, la reducción de la hepatomegalia y alivio de los síntomas generales. Estos resultados sólo se logran si se prolonga el medicamento durante un mes, a la dosis diaria de 3 gm., la cual provoca signos moderados de toxicidad manifestados por vómitos y soñolencia.

### **Irradiación**

En los años recientes, la irradiación de los linfomas y de las leucemias se ha intentado por vía externa con los rayos X o por vía interna con los isotopos radioactivos, entre los cuales se cuentan el radiosodio, el radiofósforo y el radio-

manganeso. De ellos, el más empleado ha sido el radiofósforo por su duración, que permite su traslado a grandes distancias sin que pierda su radioactividad.

El radiofósforo ( $P^{32}$ ), conseguido en el ciclotrón por medio del bombardeo del fósforo por deuterones (núcleos pesados del hidrógeno), se llama así para indicar que su átomo, en vez de una masa de 31 adquirió la de 32 por la adición de un neutrón a su núcleo. Se exponen cuatro argumentos para indicar que este compuesto se acerca al ideal de tratamiento de la leucemia y de los linfomas por irradiación:

1. La atracción selectiva del fósforo por las células de crecimiento rápido de la leucemia o del linfoma, de tal modo que tales células se convierten en una fuente secundaria de radiación.

2. Distribución total en el organismo de esta irradiación selectiva interna.

3. La duración de su actividad, aproximadamente de dos semanas, que se ejerce durante un período suficiente sobre las generaciones de células, sin que dure demasiado como sucedería, por ejemplo, con el radium.

4. Su único tipo de radiación, compuesta de rayos beta, con energía promedio de 0.6 millones de electrón voltios. Dichas partículas beta penetran los tejidos hasta un promedio de unos 3 mm.

Desgraciadamente, estas consideraciones teóricas no se han mantenido ante la práctica, la cual ha demostrado que el radiofósforo no curaba la leucemia, únicamente aliviaba el linfosarcoma y apenas es eficaz en la enfermedad de Hodgkin. La razón parece ser que el elemento radioactivo no tiene suficiente selectividad, de modo que, incluso a dosis que causan grave lesión de las células de la médula ósea, el proceso maligno sigue su evolución.

Las conclusiones obtenidas por el grupo de experimentadores de St. Louis indican que el radiofósforo es el mejor agente terapéutico en los casos de policitemia. En los casos de leucemia mielógena crónica señalaron tan buenos resultados con el radiofósforo como los obtenidos con los rayos X. En la leucemia mielógena aguda o subaguda los resultados fueron casi nulos. Lo mismo puede decirse de la leucemia linfática y del linfosarcoma. La leucemia monocítica, la enfermedad de Hodgkin, la micosis fungoide y el mieloma múltiple, aunque responden al elemento radioactivo, se tratan mejor con la irradiación externa.

En resumen, los casos siguientes parecen los más indicados para intentar el tratamiento con el radiofósforo:

1. La policitemia. En el caso de que haya demora en el alivio, es mejor practicar la flebotomía en el enfermo que la requiera.

2. La leucemia mieloide crónica sin marcada hipertrofia del hígado o del bazo.

3. La leucemia linfática crónica con mínimo de adenitis y de esplenomegalia.

4. Los casos que requieran alguna medida de sostenimiento entre las series de rayos X.

5. El linfosarcoma radiosensible puede obtener beneficios parciales del radiofósforo, en el sentido de que la parte esencial de reducir los grandes depósitos lesionales se encomiende a los rayos X.

Para resumir los progresos alcanzados en el tratamiento de los linfomas y de las leucemias, debemos considerar: 1) lo que se ha conseguido hasta ahora; 2) lo que parece lícito esperar del futuro.

Respecto a lo que se ha conseguido, enumeraremos: 1) perfección de los resultados paliativos, apreciados en el alivio de los síntomas y en las estadísticas de supervivencia en la enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma y leucemia linfática crónica, como consecuencia de la radioterapia, dirigida con más precisión

al descubrimiento de lesiones y a su tratamiento; 2) nuevos métodos de alivio a base de las nitrógeno mostazas en la enfermedad de Hodgkin, en algunos casos de linfoma y de leucemia. También se han conseguido alivios con el uretano en las leucemias y con la estilbamidina en el mieloma múltiple.

Los resultados que se esperan del futuro se resumen así: 1) posibilidad de curación de algunos casos de la enfermedad de Hodgkin y de linfoma, en la circunstancia de que el diagnóstico se precise con prioridad suficiente para poder irradiar energicamente las lesiones primitivas o extirparlas por actos quirúrgicos; 2) la posibilidad de perfeccionar la técnica y los medios de ataque de la terapia con los isotopos radioactivos; 3) la posibilidad de descubrir agentes quimioterápicos de acción más específica.

## LA MENINGITIS DEBIDA A H. INFLUENZAE. TRATAMIENTO SIN USO DE LA VIA INTRATECAL (\*)

Drs. ARCHIBALD HOYNE y ROWINE H. BROWN

Chicago

**D**URANTE los últimos cinco años se han publicado numerosos informes acerca de la meningitis causada por el H. influenzae, considerada antes como de pronóstico fatal aunque modernamente se obtengan bastantes curaciones. A pesar de que se aplican constantemente en el tratamiento compuestos sulfamídicos, suero específico y estreptomina, no se ha fijado una técnica precisa de administración. En general se recomienda la vía intratecal, sin profundizar en el fundamento de esta recomendación, ya que en la literatura se afirma repetidamente que, sin ser necesaria la punción lumbar, aumenta los riesgos del tratamiento. Sería muy prolijo el análisis completo de la bibliografía, pero puede afirmarse sin lugar a dudas, que la necesidad de aplicación intratecal, para cualquiera de las tres medicaciones eficaces, es por lo menos discutible. Y lo mismo puede decirse para las punciones lumbares repetidas, practicadas con finalidad de eliminar el líquido purulento, o con el objeto de seguir el curso de la afección.

Nuestra estadística comprende 28 enfermos de meningitis por influenza, observados en el Hospital Municipal de Enfermedades Contagiosas y en el Hospital de Aislamiento del Condado de Cook. Entre estos 28 enfermos se registraron dos defunciones: la de una niña de 7 semanas de edad, llevada al hospital con tos ferina muy intensa, y la de un niño de un año, internado con fiebre de 42.3 grados, en tal estado desesperado, que murió a las trece horas de su ingreso después de haberse confirmado el diagnóstico de meningitis por influenza; a este último enfermo se le inyectaron 50.000 microgramos de estreptomina por vía intratecal y 600.000 por vía intramuscular. La niña presentó fiebre y protrusión de la fontanela anterior, a las cuatro semanas de hospitalización; en ella pudo confirmarse por cultivo la existencia de meningitis, con líquido c. r. de aspecto lechoso, contenido de 13.000 células por mm. c. y muy elevada proporción de polinucleares; durante treinta días se le inyectaron por vía intramuscular 100.000 microgramos de estreptomina cada tres horas y, al principio del tratamiento, ocho inyecciones intraventriculares de 50.000 microgramos; se com-

(\*) "J. A. M. A.", feb. 28, 1948.