



DR. LUIS SANCHEZ MEDAL.

Graduado el año de 1943. Siguió cursos de Hematología en algunas instituciones extranjeras. De acuerdo con su especialidad ha desempeñado cargos en el Hospital General y Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Pasó a ocupar un sitial en la Sección de Hematología, el día 9 de septiembre de 1953, previa lectura de su trabajo.

# GACETA MEDICA DE MEXICO

ORGANO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Registrado como artículo de 2ª clase en la Administración de Correos de México, D. F., con fecha 21 de marzo de 1939

TOMO LXXXIII

NOVIEMBRE-DICIEMBRE DE 1953

NÚM. 6

## LA QUIMIOTERAPIA EN LOS PADECIMIENTOS HEMATOLOGICOS MALIGNOS\*

LUIS SÁNCHEZ MEDAL

Académico de número

La situación estática de la terapéutica de los padecimientos hematológicos malignos, prevalente durante los 45 años iniciales de este siglo, se ha modificado recientemente con la introducción a la clínica de drogas de acción antineoplásica.

Tal estancamiento en el tratamiento de los linfomas y de las leucemias se explica por la inutilidad de la cirugía en estos cuadros —con la excepción de rarísimos casos de linfoma localizado— y porque los avances técnicos e instrumentales de la radioterapia, no han mejorado en forma apreciable los resultados de la misma. Es decir, que las mejorías obtenibles ahora son iguales a las producidas a principios de este siglo por medio de aparatos de bajo voltaje.<sup>1</sup>

La quimioterapia del cáncer no es un nuevo campo de la medicina. Ya en 1865 Lissauer inició el empleo del arsenito de potasio en el tratamiento de las hemopatías malignas; sin embargo, no fué sino en la última década cuando se encontraron nuevas substancias con actividad antineoplásica suficiente para justificar su empleo en la clínica. De 1946 a la fecha, el arsenal terapéutico del hematólogo se ha enriquecido con las alquilaminas, el uretano, los antifólicos y la trietilenmelamina, entre otros.

En la presente comunicación se darán a conocer los resultados obtenidos por medio de estos agentes en enfermos con diferentes tipos de hemopatías malignas, estudiados en su gran mayoría en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Un buen número de éstos estuvieron bajo la dirección médica del doctor José Báez Villaseñor, a quien agradezco que me haya permitido utilizarlos para esta comunicación.

\* Trabajo de ingreso leído en la sesión del 9 de septiembre de 1953.

*Arsenito de potasio.* Se administró por vía oral, en forma de licor de Fowler, a 19 pacientes con leucemia granulocítica crónica, quienes recibieron 23 tratamientos intensivos. Se emplearon dosis iniciales de 18 gotas (1.1 cm.<sup>3</sup>) por día, aumentando progresivamente hasta llegar a 36 y 54 gotas (2.2 a 3.3 cm.<sup>3</sup>).

En 18 ocasiones la respuesta al tratamiento fue satisfactoria. La sintomatología de la leucemia desapareció durante el primer mes de tratamiento; la cifra de leucocitos descendió a valores normales al cabo de 30 a 40 días, independientemente de la magnitud de la leucocitosis o de los años de evolución de la enfermedad (fig. 1).

Durante los primeros 30 días la cantidad de hemoglobina de la sangre no se modificó en cinco casos, descendió un promedio de 2 g. en 6 y ascendió un promedio de 2 g. en los 7 restantes. Posteriormente, el nivel de hemoglobina mejoró en todos.

La esplenomegalia disminuyó progresivamente en todos los enfermos tratados (fig. 2 a 4).

En la medula ósea la proliferación granulocítica desapareció, los índices eritrogranulopoyéticos, inicialmente comprendidos entre 1:14 y 1:48, al final oscilaban entre 1:1, 8 y 1:3.

De los cinco casos restantes, en cuatro el tratamiento fue interrumpido por intolerancia digestiva al medicamento. En el quinto caso la respuesta al arsenito de potasio no fue satisfactoria.

La evolución tardía se desconoce en cuatro de los 18 casos cuya respuesta inmediata fue satisfactoria; cuatro suspendieron el Licor de Fowler al salir del Hospital y continuaron sin síntomas por un promedio de 2,2 meses; y en los 10 restantes, el tratamiento se continuó en forma más o menos regular durante cuatro a 30 meses, con promedio de 12,1 meses. Durante esta etapa los enfermos estuvieron asintomáticos y en condiciones hematológicas satisfactorias.

El arsenito de potasio se utilizó, además, en cuatro casos de leucemia aguda, sin que se observara efecto favorable alguno.

Desgraciadamente, la utilización del arsenito de potasio en terapéutica está limitada por la acción irritante del mismo sobre la mucosa del tubo digestivo; tal irritación se manifiesta por anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y cólicos intestinales. En cuatro de nuestros enfermos la magnitud de estos fenómenos obligó a suspender el tratamiento durante la etapa inicial; en 10 casos los síntomas de intolerancia no se presentaron o fueron de intensidad mínima y desaparecieron espontáneamente, y en los nueve restantes la intensidad de los fenómenos de intolerancia fué moderada y ameritaron la dismi-

nución de las dosis de Licor de Fowler o la suspensión temporal del tratamiento.

La intolerancia gastrointestinal al Licor de Fowler cobra mayor importancia en la terapéutica de mantenimiento, ya que ésta ha podido continuarse en forma ininterrumpida solamente en cuatro casos.

En nuestros pacientes no se observó ningún otro síntoma tóxico digno de mención.

El Licor de Fowler constituye el remedio más antiguo de los utilizados en el tratamiento de las hemopatías proliferativas; de uso general a fines del siglo pasado, con el descubrimiento de la roentgenoterapia cayó paulatinamente en desuso.

En los últimos 30 años las publicaciones médicas relativas a esta droga son escasas y poco concretas,<sup>2,3,4,5,6</sup> a tal grado que, como dice Shimkin,<sup>7</sup> es sorprendente que la única base existente para comentar sobre este punto, sea solamente el trabajo de Forkner y Scott (1931) sobre diez casos estudiados por períodos cortos de tiempo.

Nuestros resultados muestran que el Licor de Fowler es capaz de producir una mejoría clínica y hematológica satisfactoria y prolongada, igual a la que se logra con la radioterapia.

El arsenito de potasio tiene algunas ventajas sobre el tratamiento con radiaciones; bajo costo, facilidad para su adquisición y cálculo sencillo de las dosis necesarias. Esto permite que un médico general pueda dirigir correctamente el tratamiento arsenical aun en una zona rural.

*Uretano.* Con este agente se trataron 11 enfermos con leucemia granulocítica crónica y ocho con mieloma múltiple. La dosis diaria inicial fue de 2 g., las dosis posteriores fueron progresivamente mayores hasta alcanzar un máximo de 4 a 6 g.

De los enfermos con leucemia, en siete no pudo justipreciarse la actividad terapéutica del medicamento por la aparición temprana de fenómenos de intolerancia que obligaron a suspender el tratamiento.

De los cuatro casos restantes, solamente en uno se obtuvo una remisión clínica y hematológica satisfactoria. En los otros tres, los resultados fueron medianos o nulos. En uno de éstos el Licor de Fowler había provocado con anterioridad una remisión completa y en otro, la administración posterior de arsenito de potasio produjo resultados satisfactorios.

En cuatro de los casos de mieloma múltiple, se suspendió el tratamiento por intolerancia al uretano; dos mejoraron en forma evidente y en dos el curso clínico de la enfermedad no se modificó.

En nuestros casos, la intolerancia gastrointestinal al uretano fue muy frecuente y acentuada y se manifestó por anorexia, náuseas y vómitos.

Estos fenómenos fueron pasajeros, pero en cambio observamos en uno de nuestros enfermos de mieloma múltiple un cuadro de aplasia del tejido hemopoyético debida al uretano, con terminación fatal; y otro de necrosis hepática que probablemente contribuyó también a la muerte.

Para valorar la actividad de un medicamento sobre las leucemias crónicas es necesario comparar su resultados con los que se obtienen con la radioterapia. Inicialmente este juicio comparativo a propósito del uretano, le fué favorable,<sup>8</sup> pero en la actualidad hay unanimidad de criterio en el sentido de que su acción terapéutica es inferior a la de la roentgenoterapia.<sup>9,10,11</sup> Nuestra corta experiencia está de acuerdo con lo anterior.

Por el contrario, la introducción del uretano en la terapéutica del mieloma múltiple ha constituido un avance importante, ya que, a diferencia del tratamiento con radiaciones, el uretano puede producir remisiones clínicas y hematológicas completas,<sup>12,13</sup> por lo que en la actualidad se le considera como el tratamiento de elección en esta enfermedad.

El uso del uretano tiene riesgos importantes que no deben olvidarse, derivados de su acción tóxica sobre medula ósea y sobre hígado<sup>14</sup>, la que puede determinar la muerte, como ocurrió en los dos casos mencionados antes.

*Antifólicos.* Se trataron tres enfermos con linfoma de Hodgkin y 13 con leucemia aguda. Las drogas empleadas fueron: amino-an-fol en los linfomas y aminopterina o ametopterina en las leucemias.

En ninguno de los casos de Hodgkin se observó modificación apreciable en el cuadro clínico atribuible al antifólico empleado.

En cinco de los casos de leucemia aguda, la droga se usó por un plazo inferior a dos semanas, período durante el cual no se notó efecto alguno. En los ocho restantes, el tratamiento se prolongó por más de tres semanas; en ningún caso se obtuvo la remisión completa y sólo un enfermo mejoró clínicamente durante 15 días. Excepto uno, todos los enfermos de leucemia aguda fueron adultos.

En el 60 por ciento de los casos que recibieron ametopterina o aminopterina por más de una semana, aparecieron manifestaciones tóxicas, que cedieron espontáneamente en forma más o menos lenta. En tres de los enfermos la administración del factor citrovorum (Lederle) o del ácido folínico (Lilly), aceleró la recuperación.

Un paciente falleció con hemorragias generalizadas como consecuencia de la toxicidad del antifólico.

El interés de los antifólicos radica en el hecho de que fueron los primeros agentes terapéuticos capaces de producir una remisión clínica y hematológica en las leucemias agudas. Esto, prácticamente, sólo se observa

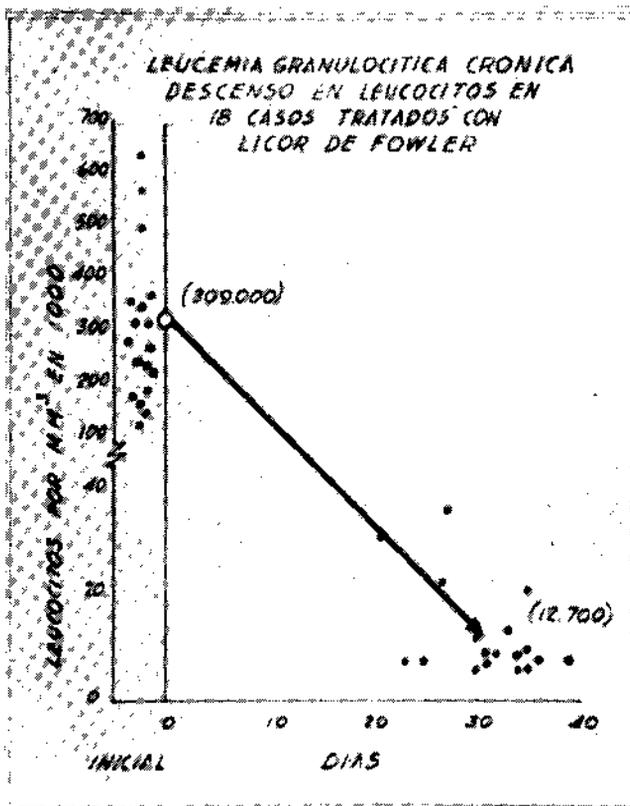


Figura 1

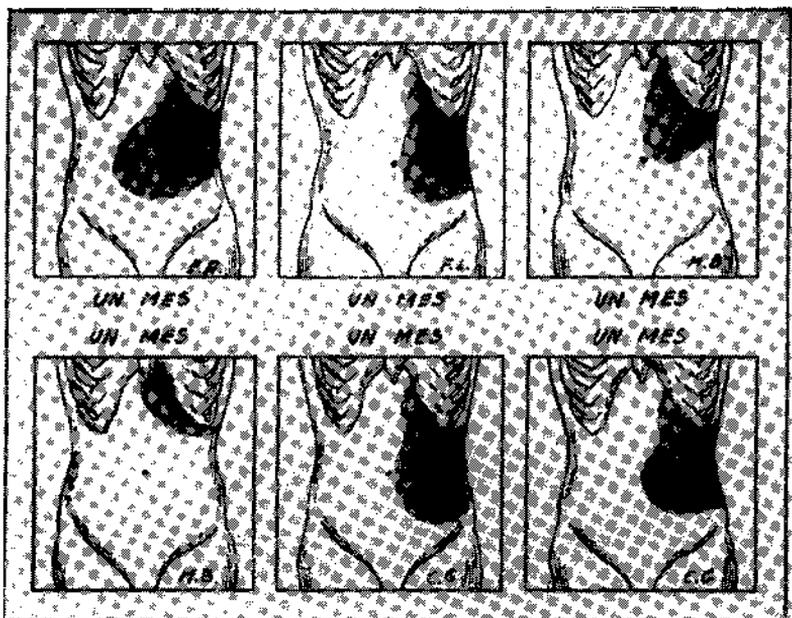


Figura 2

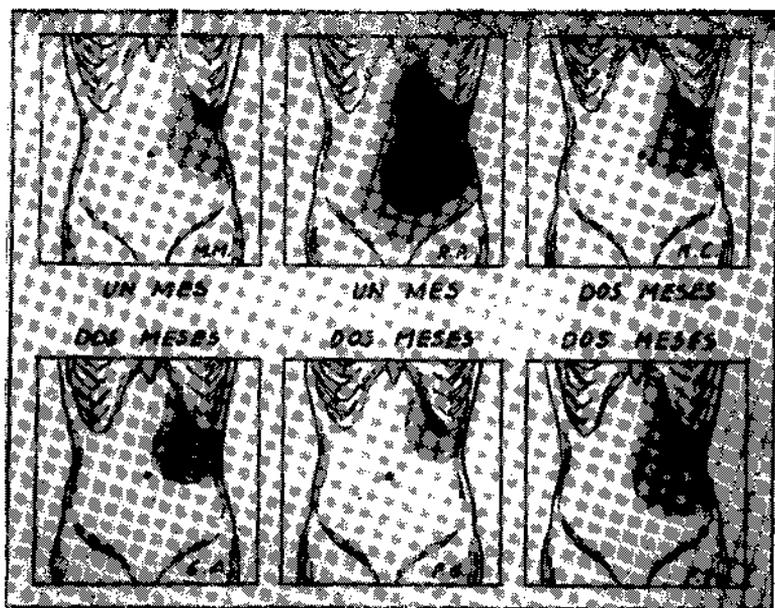
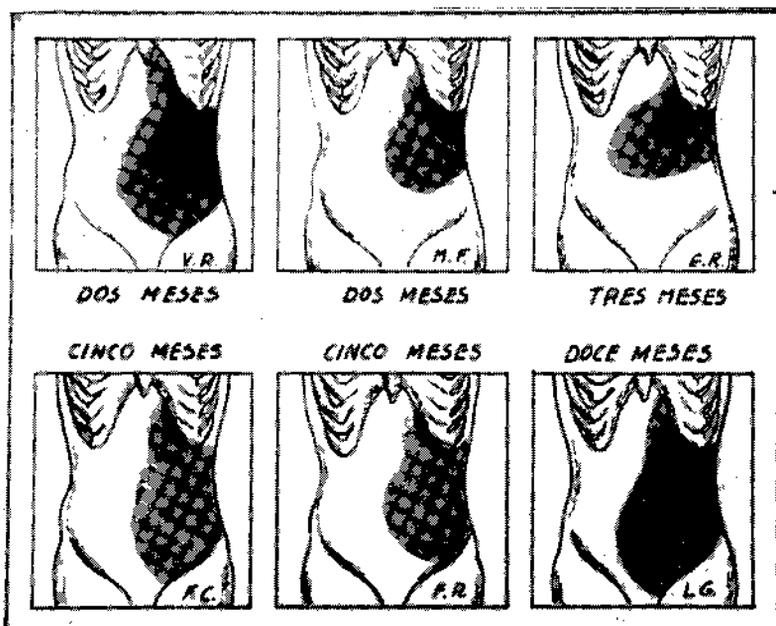


Figura 3



*Figura 4*

En las figuras 2, 3 y 4 se presentan las modificaciones en el tamaño del bazo observadas en los 18 casos de leucemia granulocítica crónica que respondieron satisfactoriamente al arsenito de potasio. La magnitud de la esplenomegalia al iniciar el tratamiento está representada por la zona gris. La zona negra representa el tamaño del bazo al cabo del tiempo especificado inmediatamente arriba o abajo de cada uno de los esquemas.

en los niños. En los adultos, si acaso, produce mejorías. La razón de esta diferencia en su actividad es desconocida, aun cuando se ha llegado a suponer que sea de naturaleza hormonal.

Los antifólicos, de gran interés teórico general, no parecen constituir un avance en el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia aguda.

*Alquilaminas.* Se administraron 49 series de inyecciones de mostaza tipo bis-amina a 29 pacientes con linfoma maligno, de los cuales 19 correspondieron a la variedad de Hodgkin, cinco a la de células reticulares, tres a la linfocítica y dos a la linfoblástica.

Todos los casos tratados con este agente químico fueron enfermos con procesos muy difusos, con importante sintomatología general, frecuentemente en condiciones físicas precarias y, algunos de ellos, "resistentes" a la radioterapia.

Las dosis empleadas fueron, en general, de 0.1 mg. por kilo de peso y por inyección, con un total de 4 a 6 inyecciones por serie.

Los resultados se expresan en el siguiente cuadro.

CUADRO 1

RESULTADO TERAPÉUTICO DE 43 CURSOS DE NITRÓGENO DE MOSTAZA (METIL-BIS) APLICADOS A 29 ENFERMOS CON LINFOMA MALIGNO

	0	I	II	III	D	Total
L. Hodgkin.....	8	14	6	0	4	32
L. Cels. reticulares, linfocítico y linfoblástico.....	4	2	2	1	2	11
Totales.....	12	16	8	1	6	43

O.—Ningún efecto.

Mejoría clínica apreciable, de grado variable, con duración:

- I. Inferior a 2 meses.
- II. De 2 a 6 meses.
- III. Superior a 6 meses.
- D. Desconocida.

Las manifestaciones tóxicas inmediatas predominantes fueron náuseas y vómitos, observados en el 70 por ciento de los casos; además, tres pacientes presentaron diarrea; uno ulceraciones bucales y otro tuvo un cuadro de colapso. Dos enfermos fallecieron horas después de una inyección de alquilamina; la muerte probablemente se debió a la droga, cuando menos en un caso.

Como fenómenos tóxicos tardíos, dos pacientes presentaron un cuadro hemorrágico por plaquetopenia, del que se recuperaron.

La utilidad de las alquilaminas está restringida a enfermos en quienes lo difuso del padecimiento o la magnitud de la sintomatología sistémica, permiten esperar poco efecto de la radioterapia. Los resultados que se consiguen por medio de las mostazas nitrogenadas en ocasiones son verdaderamente notables por lo que, indudablemente, tienen un lugar en la terapéutica de los linfomas malignos.

*Trietilenmelamina.* Con esta droga se trataron 27 pacientes con los padecimientos y resultados que se expresan a continuación.

## CUADRO 2

### RESPUESTA A LA TRIETILENMELAMINA

---

Mieloma múltiple:	ningún efecto	1/1.
Leucemia aguda:	ningún efecto	5/5.
Leucemia granulocítica crónica:	ningún efecto	1/4.
	Mejoría notable y duradera	1/4.
Leucemia linfocítica crónica:	ningún efecto	1/4.
	Mejoría notable y duradera	3/4.
Linfoma de células reticulares:	ningún efecto	3/4.
	Mejoría ligera y transitoria	1/4.
Linfoma de Hodgkin:	ningún efecto	4/9.
	Mejoría ligera y transitoria	2/9.
	Mejoría notable y duradera	3/9.

El numerador indica el número de casos que presentaron el efecto señalado, y el denominador el número de casos tratados.

---

Ocasionalmente los enfermos se quejaron de náuseas después de la ingestión de la T E M.

Debido a lo bajo de las dosis empleadas y a las precauciones que se tomaron al utilizar la T E M, no se observó la acción mielodepresora del medicamento en forma franca, más que en un caso que falleció con un cuadro de aplasia medular.

Con la introducción de la T E M en el tratamiento de los linfomas y de las leucemias, se tuvo la esperanza de que se evitarían algunos de los inconvenientes de la terapéutica con mostazas nitrogenadas. Los más importantes de estos inconvenientes son: 1) El que sólo puedan usarse por vía endovenosa. 2) Las náuseas y los vómitos severos que con frecuencia

siguen a su administración. 3) El escaso margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica.

La T E M ha eliminado los dos primeros, pero, por el contrario, el margen entre las dosis terapéutica y tóxica es aún más estrecho con esta droga, lo que no permite prever las dosis adecuadas ya que se han observado aplasias de la médula ósea, fatales, con dosis tan bajas como 10 mg.<sup>16</sup>, mientras que en algunos enfermos no se obtiene efecto terapéutico o tóxico alguno con dosis de 35 mg. y aun mayores. Este aspecto imprevisible de la toxicidad del medicamento limita notablemente su empleo, el que parece quedar restringido al tratamiento de enfermos con leucemia linfocítica crónica, en quienes puede producir efectos benéficos no igualados por ningún otro de los recursos terapéuticos actualmente en uso.

#### COMENTARIO

De todo lo anterior se desprende que cada una de las drogas estudiadas parece tener acción preferente sobre alguno de los diferentes tipos de hemopatías malignas. Así, en la leucemia granulocítica crónica, nuestros resultados señalan al arsenito de potasio como una de las drogas de elección. Resultados igualmente satisfactorios han sido observados con el nitrógeno de mostaza<sup>18</sup> y más recientemente con el "myleran" compuesto químico de acción parecida a las mostazas nitrogenadas, pero con margen mayor entre las dosis terapéutica y tóxica, el cual se administra por vía oral<sup>19,20</sup>.

En la leucemia linfocítica crónica los mejores resultados han sido obtenidos con la trietilenmelamina, los cuales inclusive pueden ser superiores a los que se consiguen con la radioterapia<sup>21,22</sup>. En este padecimiento, una vez que ocurre el ataque a la médula ósea por infiltración linfocitaria de la misma, con depresión de las tres series citológicas medulares, cualquier forma de irradiación es ineficaz<sup>22</sup>. Por lo contrario, en algunos casos con esa situación, tal como fue observado en los nuestros, la T E M puede producir una regresión del proceso infiltrativo, con evidente mejoría global del paciente.

En las leucemias agudas, la quimioterapia a base de antifólicos, de efecto notable en la mitad de los niños tratados, se vuelve ineficaz en el adulto. La leucemia aguda del adulto constituía la única situación patológica en la que la quimioterapia no había reportado ningún beneficio, hasta el descubrimiento reciente de una nueva droga, la 6-mercaptopurina<sup>23</sup>, con la cual se han producido algunas remisiones en estos enfermos.

La actividad antineoplásica del uretano fué descubierta en relación con la leucemia crónica. Sin embargo, esta actividad antileucémica ha pasado a segundo término. Por el contrario, el uretano ha mostrado ser la mejor arma terapéutica en el mieloma múltiple, en donde, mediante su uso, no solamente puede mejorarse la condición clínica del enfermo, sino producirse la remisión completa de las alteraciones citológicas y plasmáticas características de esta enfermedad.

Las mostazas nitrogenadas conservan el importante papel observado desde un principio en el tratamiento de los linfomas. Indudablemente no son substitutos de la radioterapia, sino sus auxiliares valiosos, que pueden en algunos casos proporcionar resultados altamente satisfactorios.

En la presente comunicación no se ha hecho mención de la terapéutica con cortisona ni con la hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis. En rigor, el tratamiento hormonal no debe incluirse en la quimioterapia.

El aspecto clínico de la quimioterapia en las hemopatías malignas no puede despertar exagerado optimismo. No obstante, es indudable que tampoco debe menospreciarse, no sólo porque en ocasiones constituye la única medicación recomendable, sino porque en algunos padecimientos puede producir una desaparición completa de las alteraciones clínicas y anatómicas de la enfermedad. Así, por medio de diferentes drogas, la sangre y la médula ósea pueden regresar totalmente a la normalidad en casos de mieloma múltiple y de leucemias de diverso tipo citológico.

*Resumen.* Se presentaron y comentaron los resultados obtenidos en enfermos con leucemias y linfomas de diferentes tipos, y con mieloma múltiple, por medio del Licor de Fowler, del uretano, de los antifólicos, del nitrógeno de mostaza y de la trietilenmelamina.

#### SUMMARY

Results obtained with the usage of Fowler's liquor, urethane, antifolics, mustard nitrogen and tri-ethyl-enmelamine in patients of leukemias and lymphomas of several types, and multiple myeloma, are hereby presented and discussed.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Forkner, C. E.: Leukemia and allied disorders. The Mac Millan Co. N. York. 1938.
2. Piney, A.: Treatment of chronic myeloid leukemia. Blood 3: 885, 1948.
3. Moeschlin, V. S.: Die therapie der leukämien mit roentgen, arsen und urethan. Helvetica Med. Acta A 15: 107, 1948.

El Autor agradece a los Laboratorios Lederle, Merck de Norteamérica, Merck-México y Lilly, el haberle suministrado los agentes quimioterapéuticos empleados en este estudio.

4. Tropeano, L.: L'arsenite di potasio nella Terapia della mielosi leucemia cronica. II Brog. Med. 5: 353, 1949.
5. Florijn, E.: On the action of arsenite and urethane in leukemia and polycythemia. Acta Hemat. 3: 268, 1950.
6. Forkner, C. E.: The administration of potassium arsenite in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Med. Clin. North Am. 15: 1057, 1932.
7. Shimkin, M. B. y Bierman, H. R.: Experimental chemotherapy of neoplastic disease. Radiology 53: 518, 1949.
8. Paterson, E., Haddow A. y colabs.: Leukemia treated with urethane, compared with deep X-ray therapy. Lancet I: 677, 1946.
9. Libansky, J., y Trojan, J. A.: Treatment of leukemia with urethane. Casop. lek. ces. 88: 1037, 1949. abst. en Blood 5: 978, 1950.
10. Cooper, T., y Watkins, C. H.: Ethylcarbamate (urethane) in the treatment of chronic myelocytic leukemia. Results of a three-year study. M. Clin. North Am. 34: 1205, 1950.
11. Hansen, P. B.: Urethane therapy in leukemia. Proc. 3rd. Congress Intern. Soc. Hematology-Grune & Stratton, N. York Pag. 349. 1951.
12. Loge, J. P., y Rundles, R. W.: Urethane therapy in multiple myeloma. Blood 4: 201, 1949.
13. Moloney, W. C., y Harrington, W. J.: The treatment of multiple myeloma with urethane: experience with 25 cases.—Proc. 3 rd. Congress Internat. Soc.—Hematology.—Grune & Stratton, N. York, 1951.—Pag. 359.
14. Ohler, R. L., Houghton, J. D. y Moloney, W. C.: Urethane toxicity. Report of a case of hepatic necrosis apparently due to urethane. N. Engl. J. Med. 243: 984, 1950.
15. Sánchez Meda, L. y J. Maisterrena: La hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis y la cortisona en hematología. Estado actual. Rev. Invest. Clínica 3: 387, 1951.
16. Stipyan, A.: Unusual toxicity of Triethylenemelamine in a case of chronic myelogenous leukemia. Ann. Int. Med. 38: 331, 1953.
17. a) Bichel, J.: Chemotherapy of cancer. Acta Rad. 36: 437, 1951.  
b) Bichel, J.: Chemotherapy in leukemia. Hodgkin's disease and allied disorders. Acta Rad. 30: 49, 1948.
18. Gardicas, C., y J. F. Wilkinson: Alkylamines in the treatment of leukemia. The Lancet II, pág. 161, 1952.
19. Haddow, A., y S. M. Timmis: Myleran in chronic myeloid leukemia. Chemical constitution and biological action. Lancet I, pág. 207, 1953.
20. Galton, D. A. G.: Myleran in chronic myeloid leukemia. Results of treatment. Lancet I, pág. 208, 1953.
21. Meyer, L. M., S. O. Schwartz y colabs.: Treatment of lymphomatous diseases with triethylene melamine. Acta Med. Scand. Vol. 144, Supl. 272, 1952.
22. Rundles, R. W. y B. Bartin: Triethylene melamine in the treatment of neoplastic disease. Blood Vol. 7: 483, 1952.
23. Sloan-Kettering Institute for Cancer Research: Progress report. May. New York. 1953.