

*Discurso apertura. Valladolid, 1953-1954.*

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

DR. D. MIGUEL SEBASTIAN HERRADOR

CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS

# La enfermedad leucémica

DISCURSO DE APERTURA DE CURSO 1953-1954

VALLADOLID

1953

# LA ENFERMEDAD LEUCÉMICA

*(Discurso de apertura de curso)*



Disc. Apert. UVA 53/54 BiCe



5>0 0 0 0 3 7 8 5 1 7

5.782

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

DR. D. MIGUEL SEBASTIÁN HERRADOR

CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS

# La enfermedad leucémica

*(Discurso de apertura de curso 1953-54)*



VALLADOLID

1953



---

Talleres tipográficos de la Editorial SEVER-CUESTA. Cantarranas, 16. Valladolid



MAGNÍFICO Y EXCMO. SR.,  
EXCMOS. E ILMOS. SRES.,  
CLAUSTRO UNIVERSITARIO,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

Conviene recordar que uno de los usos más firmemente arraigados en la Tradición Universitaria, nacional y aun universal, es aquél de que en el acto solemne de la Apertura de Curso Académico sea leída una disertación, literaria o científica, según el caso, y con tema afín a las actividades del profesor disertante y en lo posible de interés para cualquier universitario, al igual que para todo hombre culto. La designación del conferenciante se acomoda a un riguroso turno de antigüedad en el profesorado, y con arreglo a él correspondió a mí actuar en la ocasión presente.

Y colocado ya en coyuntura tal, me parece lógico, y aún obligado, que comience por señalar la motivación general del tema elegido. Campo de mi especial interés y dedicación ha sido siempre el de las Enfermedades de la Sangre y Organos Hematopoyéticos, precisamente uno de los más debatidos y rico en temas de actualidad palpitante; decidido en principio a desarrollar uno de estos temas la elección me fué dada por modo casual, o mejor providencialmente, por la lectura de un artículo, correspondiente al número de mayo último de la revista de divulgación médica «Today's Health», de la Asociación Médica Norteamericana, y con el título «My Daughter has Leukemia». Mi hija padece leucemia. Tal artículo, que no vacilo en calificar de plenamente logrado y extraordinario, publicado

sin firma verdadera, y debido, bien realmente, bien por modo figurado, a los padres de la pequeña Mary Rane, leucémica aguda a sus tres años de edad, describe maravillosamente con una forma patética y encantadora a la par, y con un fondo enérgico y vibrante, aun cuando angustioso a la vez, una de las enfermedades más de nuestros días, y vista, claro es, desde la faceta de un hombre culto aunque lego en medicina, juntamente con las angustiosas reacciones y los estados de ánimo que inevitablemente van desarrollándose en todos los seres afectados.

He aquí pues, un tema oportunísimo que, sin vacilar y casi intuitivamente, decidí traer a este momento y lugar; y utilizando la base de un tan excelente y sugeridor guión, tratar de poner un poco de orden y luz en este oscuro campo de nuestra medicina, y sobre todo para sembrar esperanzas allí donde tan frecuente es solo un clima de triste resignación, cuando no de una desesperanza terrible.

De antemano me permito advertir que su tono no será —no puede ser, en atención al selecto auditorio a quien se dirige—, el de una simple divulgación, casi periodística; pero tampoco ha de resultar puramente científico (y no se busquen por ello referencias o citas exactas, etc.), por mucho que pudiera incitarme el hábito ordinario de mi trabajo, sino acomodado al interés y al culto entender de este público, universitario e ilustrado, que honra nuestro acto académico. Que así verdaderamente se logre, y... «plegue a Dios que acierte yo (exactamente como escribía nuestra genial Santa Teresa) a declarar algo de cosas tan dificultosas; que si su Majestad y el Espíritu Santo no menean la pluma, bien sé que será imposible». Y permitidme también, que para vosotros todos pida, afectuosamente, paciencia y muy benévola disposición.

Fijemos bien el punto de partida: el matrimonio Rane, al igual que pudiera serlo otro de sonoro apellido castellano, enfrentase con el hecho tremendo de la enfermedad incurable

de su hija, y paso a paso relata sus vivencias y reacciones afectivas, así como va comentando las actuaciones e ideas de los médicos. He aquí una de las primeras frases del artículo: «Ahora puedo hablar ya acerca de la enfermedad de mi hija Mary. En un principio no me fué posible, me encontraba verdaderamente histérica. Y cómo pudiera no haberlo estado. Mi hijita, de solo tres años, sufría de leucemia aguda, y nada se podía hacer por ella. Ni uno siquiera de los doctores consultados conocía un tratamiento verdaderamente eficaz para tal enfermedad. Una vez hecho su diagnóstico, piadosamente nos enviaban a casa a esperar la segura cita con la muerte».

Sobrecogedor principio en verdad, pero no del todo exacto para nuestros días. Un poco más adelante en el artículo figura el siguiente apotegma, que contrarresta en parte la depresiva situación anterior: «¿Qué puede hacer una madre cuando la enfermedad de su hija es incurable, y aun fatal? Ella puede y debe esperar y luchar, y a la vez saber que otras personas luchan también a su lado». Esperemos pues que esta tesis, mucho más esperanzadora y optimista, pueda impregnar el trabajo todo, al igual que el originario, e ir recibiendo su confirmación a lo largo del mismo.

## NATURALEZA Y ORIGEN DE LA LEUCEMIA

La certeza acerca de la enfermedad de Mary la tienen sus padres cuando el especialista de la ciudad les da cuenta del informe relativo al análisis de sangre —y solamente entonces, nótese bien—; y en este momento se les explica y define la enfermedad, en términos vulgares y de manera irreprochable. «Su sangre muestra una enorme cantidad de células blancas, cuya presencia pudiera indicar una grave infección en su organismo. Pero las células blancas de la sangre de Mary son

peculiares; tienen un carácter maligno, y por él atacan y destruyen a las células rojas. La enfermedad que engendra tales células se conoce con el nombre de *leucemia*, o si se prefiere como *cáncer de la sangre*. Mary tiene además la enfermedad en su forma aguda», y el doctor continúa todavía: «...no puedo hacer nada por ella. La enfermedad puede ser diagnosticada pero no conocemos su esencia ni su origen. Nadie descubrió todavía cual sea su causa, ni nadie un tratamiento verdad para ella». Con estas frases queda planteado, en realidad, el problema científico esencial de esta enfermedad o grupo de enfermedades; el de su naturaleza y origen, y a seguidas el de su mecanismo de producción. Problemas todos de los más discutidos y actuales dentro de la Hematología, y desde luego sin solución definitiva aún.

Si ello es así, caben las hipótesis, en tanto que sean lógicas, y natural es que examinemos las principales. Se ha dicho que la leucemia podría ser: a) una reacción anómala de los órganos hematopoyéticos ante el estímulo de un proceso infeccioso; b) igualmente, que sería una enfermedad debida a un trastorno metabólico celular; c) que en realidad sería el cáncer, el verdadero tumor maligno de la sangre y órganos hematopoyéticos; y d) finalmente, y desde Nâgeli, que se trataría sencillamente de una hiperplasia sistematizada de las células sanguíneas, extraordinaria y desmesurada, y que podría desencadenarse por distintos motivos y agentes.

### **Teoría tumoral.**

Deseamos exponerla en primer lugar, en atención a su preponderancia actual ya que, sin duda, es la defendida por la mayor parte de los autores y por ser también la que tiene un mayor acopio de argumentos, en pro y en su contra. Apitz, uno de los anatomopatólogos modernos que mayor atención ha dedicado a esta enfermedad, la señala como proceso de clara naturaleza tumoral, que define en los términos siguientes: las



leucemias nacen por el crecimiento y desarrollo extremado de una clase determinada de células hemáticas, con tipo infiltrativo dominante y predilección por ciertos órganos; se originan sin causa exterior demostrable, se extienden por medio de metástasis, son capaces de producir tumores y terminan siempre de modo fatal.

Pero ya antes Bard, en el año 1888, consideró a la leucemia como un cáncer de la sangre y tras él análogamente otros autores como Obrastzow y Gilbert; afirmaciones más concretas fueron las de Banti y Ribbert, quienes en el primer decenio de este siglo y sobre la base de unos cuantos casos clínicos, sostuvieron que las leucemias eran en realidad la consecuencia de proliferaciones sarcomatoides primitivas, cuyas células pasaban rápidamente al torrente sanguíneo, para anidar más tarde en ciertos órganos como el hígado, el bazo... y también podían partir de las células primitivas de la médula ósea. Es evidente, que esto mismo es aquello que se observa en todos los casos de leucemia (mielomatosis, leucosarcomatosis, cloromas...), en los que desde el primer momento la enfermedad presenta simultáneamente una o varias tumoraciones —neoplasias auténticas— y la tremenda alteración celular hemática; y evidente asimismo que, gracias a los modernos procedimientos de exploración, puede demostrarse cómo algunas leucemias de tipo vulgar se inician únicamente en un órgano o en una región limitada (por ejemplo, leucemias linfáticas crónicas con afectación exclusiva de un grupo ganglionar) y solamente más tarde toman un verdadero carácter generalizado. Sucedería pues en ellas —lo mismo que en las neoplasias verdaderas— que tendrían origen «monocéntrico», y expansión centrífuga posterior por medio de metástasis.

Todo esto supondría que las «metástasis» serían verdaderamente tales, puesto que las numerosas infiltraciones celulares de las leucemias, mieloides o linfoideas, radican en distintos órganos y vísceras, hemáticos y de otra naturaleza, y en sus acúmulos celulares reproducen el tipo primitivo de las células

madres o iniciales. La célula hemática alterada, es decir la «célula leucémica», tendría en sí misma capacidad proliferativa e invasora, como una maligna tumoral; no sería, pues, simplemente una célula muy joven e inmadura, sino una auténtica célula patológica, específicamente diferenciada.

Ahora bien, este argumento de la difusión por metástasis cae por su base si, cual lo hacen algunos autores de renombre (Hirschfeld, Papenheim...), se niega que tales acúmulos fueran en verdad metástasis. Para estos clínicos y patólogos las infiltraciones leucémicas viscerales se originarían siempre a partir de formaciones celulares preexistentes, autónomas, que en virtud de un determinado impulso patológico —la causa eficiente— experimentarían un desarrollo exagerado y patológico; de esta suerte, las infiltraciones leucémicas mieloides tendrían lugar en el bazo, en la médula ósea, y también en los ganglios linfáticos (órganos de distinto sistema hemático), en la piel y en diversas vísceras, y precisamente a partir de los islotes o de las células aisladas, mieloides y del sistema retículo-endotelial, en ellos existentes; y más fácil todavía, resultaría la explicación de las infiltraciones de naturaleza linfóide a partir de las células de este tipo, ya que las formaciones linfóideas, incluso las mínimas, normalmente alcanzan ya extensión mucho mayor. Para unas y otras formas tienen valor, igualmente, los hemocitoblastos o células primitivas sanguíneas, que se transformarían en unas u otras según el caso; serían pues, más bien metaplasias y no metástasis.

Considérese, por otra parte, que en la mayoría de las leucemias agudas no se encuentran infiltraciones en las vísceras —metástasis, metaplasias— y ello sencillamente porque la evolución resulta tan rápida en el tiempo que no permite el desarrollo celular de las tales infiltraciones; y nótese que las leucemias agudas son siempre las auténticamente irreversibles, y las más parecidas en punto a malignidad y evolución con las mismas neoplasias malignas. El hecho, bien comprobado, de la desaparición temporal o definitiva de las infiltraciones en

algunos casos de evolución francamente favorable, tampoco indica nada en favor de una u otra tesis, ya que en ambos casos pudiera explicarse tal desaparición, si bien más fácilmente en el supuesto de la simple infiltración.

Se estima también argumento a favor de la hipótesis tumoral el cambio en los caracteres morfológicos y estructurales de la célula leucémica, y concretamente en lo que hace al tamaño y estructura del núcleo, a la relación entre protoplasma y núcleo, y por último a las particularidades de los fenómenos mitóticos. En efecto, el núcleo de las células leucémicas es muy grande —como suele serlo el de mayoría de las células tumorales—, y tiene estructura especial con gran abundancia de cromatina y varios nucleolos, con apetencias tintóreas distintas de las habituales, y muestra siempre un enorme predominio de masa sobre el protoplasma celular. En cuanto a mitosis es muy frecuente en los leucémicos el hallazgo —lo mismo en sangre que en médula ósea— de anomalías y aberraciones, tales como mitosis asimétricas y multipolares, desprendimientos de cromosomas, estrellas múltiples, etc..., y tanto más frecuente cuanto más agudo sea el tipo de leucemia (Bernardini y Cioni), en un todo análogas a las mitosis atípicas de las células tumorales.

Finalmente, se ha intentado encontrar nuevas analogías y puntos de contacto en el terreno de la fisiología celular, aunque sin convencimiento pleno, fijándose de modo particular en el estudio del metabolismo celular mediante el aparato y técnica de Warburg. Técnicamente ello entraña dificultades inmensas, sobre todo para separar la médula ósea de la sangre que puede acompañarla, y dentro de ella misma unos de otros elementos celulares y sin dañar a su integridad propia. Así Kempner, en pacientes y cuidadosísimas investigaciones, ha podido demostrar cómo el consumo de oxígeno por parte de linfoblastos y mieloblastos —procedentes de sujetos leucémicos— se encuentra en general aumentado, pero no a nivel superior al que corresponde a las células embrionarias, y desde

luego con características cualitativas distintas de las habituales a las células tumorales. Con posterioridad, estas investigaciones fueron comprobadas por otros autores, de naciones distintas, y en ningún caso resultaron decisivas ni mucho menos.

Un segundo grupo de argumentos lo constituyen los de tipo experimental, en animales, que para muchos autores serían de mayor fuerza probatoria. De una parte, la presencia de leucemias espontáneas en buen número de animales, domésticos y salvajes, es bien conocida ya de biólogos y veterinarios. Así por ejemplo, se ha encontrado en un 0,5 por 100 del ganado bovino sacrificado en los mataderos de Alemania del Norte; en mamíferos como las ratas (Storti, Furth...), en el topo; en las aves (Engelbert-Holmes) y de modo especial en las gallinas (Ellerman, Bang ..); y además con la singularidad de que en muchos animales se presenta en forma tumoral, y en otros en la habitual.

De la otra parte, son numerosísimas ya las experiencias de producción artificial y voluntaria, por modo experimental, de leucemias en los animales. Así mediante la inyección de derivados biliares (Bürger y Uiker), de benzol (Lignac), de benzopireno (Storti), de derivados de alquitrán (Bernard), y finalmente, con el empleo de todas aquellas sustancias de probada acción carcinogénica, dibenantraceno, colantreno, etcétera... En todos estos casos, o casi todos, el animal de experimentación preferido ha sido la rata blanca de Laboratorio, después de cuidadosa selección previa a fin de eliminar aquellas estirpes que muestran tendencia natural, bastante frecuente como es bien sabido, a la formación de tumores espontáneos.

Si entre todas detallamos, a modo de ejemplo, las experiencias de Storti, hechas en ratas blancas, veremos cómo la inyección de 1-2-benzopireno, a la dosis semanal de 1 mg. y en el espesor del hueso fémur, daba lugar a la producción de leucemias, mielodeas y linfoides, y de eritremias, aunque más las

primeras. Posteriores experiencias de transmisión demostraron el carácter propio y peculiar, atípico, de la célula leucémica —tumoral quizás— que con vitalidad propia una vez se inyecta intravenosamente en un nuevo animal reproduce en él la leucemia; y cuando se introduce hipodérmica en el tejido subcutáneo engendra un tumor maligno, típico, y con formación posterior de metástasis. De todo esto se puede deducir: 1.º que la inoculación de una sustancia cancerígena puede determinar en el animal de experimentación tanto un síndrome hemático, leucémico, como una tumoración maligna, lo que depende nada más de la distinta vía de introducción; 2.º que resulta posible la transmisión posterior a otro animal de la misma especie, en el que se reproduce exactamente uno u otro cuadro según la vía, y conservando de manera total sus características y especificidad. Parece, pues, que aquí se da un firme argumento a favor de la identidad de génesis y naturaleza de la leucemia y el tumor maligno en en los animales.

El caso de la leucemia aviar, gallinas especialmente, aun cuando análogo resulta distinto, ya que en él interviene, con toda certeza, un ultravirus causante de la génesis y de la posterior transmisión, y por tanto debe quedar para el momento en que se trate de la teoría infecciosa de la leucemia.

Otro de los agentes empleados en las experiencias ha sido el de las radiaciones Roentgen, particularmente las beta y gamma, que debemos examinar. Se ha comprobado reiteradamente que la irradiación artificial de los animales de experimentación puede dar lugar a la producción de leucemias de marcha muy rápida e incluso aguda (Krebs, Nielsen y Wagner), así como también reforzar la acción nociva de las sustancias químicas inyectadas (Furth), aumentando de este modo el porcentaje de leucemias provocadas. De otra parte, es bien conocida la frecuencia, relativamente elevada, con que suelen darse los síndromes leucémicos entre el personal de los servicios radiológicos — en los Hospitales y centros de tratamiento, así como en los Laboratorios de Física y en la industria de las

radiaciones— y cómo modernamente, desde la aparición de la energía atómica, se ha podido comprobar en superior escala también en las víctimas supervivientes de las explosiones atómicas (ciudades de Hiroshima y Nagasaki, en las que el porcentaje de leucemias desarrolladas posteriormente fué, según Sturgis, veinte veces superior al de la población media japonesa), o en los afectados por los accidentes sufridos en los grandes centros atómicos industriales. En todos estos casos las alteraciones hemáticas son de las más destacadas, y aun cuando dominan las de tipo deficitario, también se observan muchas leucémicas, sobre todo tardíamente.

Ahora bien, la transmisión de todos estos datos de la observación y la experimentación animal a la biología y la clínica humana ni es concluyente ni en muchos casos siquiera posible. Por ejemplo, no existe prueba irrefutable de la transmisibilidad de la leucemia humana, dentro mismo de la especie hombre, y además su irreversibilidad ha de ser entendida de manera distinta a la de la leucemia experimental del animal. En el hombre nunca son evidentes los casos mixtos de leucemia y tumor del mismo origen, y frecuentes en cambio los de transición entre la leucemia propiamente tal y una neoplasia maligna; o entre reacción leucemoide y leucemia, y también entre simple hiperplasia de un sistema hemático y las neoplasias malignas. De aquí que un buen número de autores contemporáneos —batiéndose en retirada, verdaderamente— consideren mas bien a las leucemias como expresión de un estado patológico preneoplásico o pretumoral —precanceroso en frase de Rössle—, o también como tumores benignos de tejido hematopoyético que, en determinadas circunstancias, podrán pasar a adquirir malignidad real (Möeschlin, Wisseman). En esta forma, por tanto, la teoría tumoral ya no se mantiene pura sino desvirtuada y en retroceso.

## **Teoría infecciosa.**

La tesis de la leucemia enfermedad infecciosa es anterior, y con bastante, a la hipótesis tumoral. Precisamente su separación —como entidad nosológica y lesional aislada— hubo de hacerse con la piemia, o sea con una infección general muy intensa y violenta; y ya numerosos clínicos de los comienzos del siglo presente como Krehl, Sternberg, Arnet..., la aceptaron como de naturaleza y origen infeccioso, dada la gran semejanza de su cuadro clínico con el de una infección en muchas ocasiones, y especialmente en las leucosis agudas en las que el diagnóstico diferencial puede resultar muy difícil.

Recuérdese además, que si existe un factor determinante del aumento reactivo del número de leucocitos, y consiguientemente de la leucocitopoyesis, este es el factor infeccioso. No son raras las infecciones que provocan leucocitosis de 20.000, 50.000 y más leucocitos, y en algunos casos de excepción pueden superar los 100.000. Estos aumentos son, muy a menudo, selectivos para un tipo o variedad determinada de células blancas sanguíneas, y así hablamos en clínica de linfocitosis, de monocitosis, de polinucleosis, etc., aceptando la perturbación dominante de uno solo de los sistemas celulares sanguíneos. Claro está que las cosas se complican, y esta semejanza pierde valor en el momento que se considera, por haber sido plenamente demostrado ya, que en las leucemias no sólo importa el número exagerado de células, sino también y en mayor grado la alteración o desviación «cualitativa» de los mismos; es decir, la aparición de las células inmaduras y patológicas claras.

Se ha intentado la demostración de los agentes infectantes en los sujetos leucémicos, y en efecto, las investigaciones bacteriológicas probaron muchas veces que gérmenes distintos se encontraban en la sangre y vísceras de tales personas, pero aun cuando pudieran ser tenidos por los agentes causantes de

la enfermedad, nunca se logró tal comprobación. Luego se pensó, con criterio más lógico y consecuente, que estos gérmenes y la infección a que daban lugar debieran ser «efecto o consecuencia» y no «causa» de la enfermedad leucémica. Es decir que dado lo grave de la situación que para un organismo representa todo cuadro leucémico, con su intensa repercusión general; el brusco descenso de las defensas inmunitarias, incluida la celular y leucocitaria ante todo —puesto que de factor defensivo primordial del organismo se cambia en francamente agresivo y perjudicial— fácil es suponer que la infección pueda ser secundaria y favorecida por el mismo cuadro leucémico. La infección faringo-amigdalal, la dentaria, la de diversas mucosas o la piel... y aun la misma sepsis generalizada serían, pues, posteriores a la eclosión del síndrome leucémico, quizás oculto o larvado anteriormente.

Años más tarde pasó a ocupar el primer lugar la infección vírica. Los daneses Engelbreth-Holmes y Frederiksen demostraron que la leucemia de las gallinas era determinada por un ultravirus, y que además podía ser transmitida de uno a otro animal; que este mismo virus era capaz de provocar la proliferación de determinadas células, y tras ello dar lugar a la producción de tumores de tipo papilomatoso o sarcomatoso. Posteriormente, el italiano Storti pudo probar en la leucemia de ciertos mamíferos como la rata, la existencia de un virus y también la posibilidad de su transmisión; directamente, de uno a otro animal, e indirectamente después de un paso por la alantoides del huevo en germinación, mas una sola vez, ya que al segundo intento desaparecía.

Nada extraño, pues, que también se pensara en esta posibilidad etiológica para la leucemia humana, y es que si «ambas leucemias, la aviaria y la de la rata, son enteramente análogas —tanto por su hematología, como por su histopatología— a la humana, no tiene razón de ser una etiología distinta». Desde este momento comienza a admitirse el origen vírico y son muchos los autores, clínicos sobre todo, que se convierten en



partidarios y defensores de tal hipótesis. El Profesor Bañuelos entre nosotros es uno de los más decididos partidarios de esta tesis, y admite que tales virus tienen un carácter específico de especie, es decir, que cada virus «solamente es capaz de determinar la enfermedad en su propia especie, pero no en otras».

Ahora bien, faltaba la comprobación objetiva y experimental que en el hombre no había sido lograda hasta hoy, y esto parece llegar, o estar a punto de ello, merced a las investigaciones del hematólogo español Mas y Magro. Justo es, pues, que con todas las reservas debidas, en atención al carácter provisional de sus investigaciones, dediquemos unas líneas a las ideas y trabajos de este autor, merecedoras de difusión a fin de que puedan ser debidamente comprobadas, si es que el caso llega, y exactamente enjuiciadas. He aquí una exposición sucinta de sus experiencias e interpretaciones.

En contraposición a la serie de fracasos sufridos en las experiencias de transmisión de la leucemia humana a los animales (de autores italianos, germanos y sajones especialmente) el Doctor Mas y Magro parece haberlo conseguido por vez primera en el verano de 1950. Partió de dos cepas de mielosis aguda —una de tipo mieloblástico y otra granulocítica— y ambas produjeron en los cobayas inoculados leucemias mieloides, granulocíticas las dos, y con evolución aguda, rapidísima y fatal (de 9 a 28 días); a partir de este momento continuó sus investigaciones, diciendo haber logrado la transmisión positiva en más de un centenar de casos, y no solamente a partir de nuevos casos o cepas leucémicas, sino también de unos a otros cobayas, en serie ininterrumpida y con la particularidad de que cada nuevo pase, da lugar a una forma clínicamente más grave; parece como si estos pases determinaran un aumento en la virulencia del virus correspondiente.

Las experiencias se hicieron también partiendo de cepas de leucemia linfóidea —linfoblástica y linfocítica— y con el mismo resultado favorable y constante. Finalmente, se intentó la transmisión de la leucemia de tipo crónico, tanto de la mieloides

como de la linfoide, e igualmente con éxito franco en todos los casos, provocándose en los animales inoculados enfermedades leucémicas típicas, de la misma clase que las correspondientes humanas originarias, y con datos hematológicos bien característicos.

Para este autor español, por lo tanto, es evidente la «transmisibilidad» de la leucemia del hombre a los animales, y de éstos entre sí; ello podría constituir una prueba de su producción por un virus específico —mejor, y para usar sus propios términos, de un antígeno-virus— que podría tener dos variantes, la mieloide o mielotropa, y la linfoide o linfotropa, y dentro de cada variante sería el mismo para las formas agudas y crónicas, sin que todavía pudiera determinarse el por qué de una u otra forma evolutiva.

Ahora bien, aparte de la necesaria comprobación de todos estos asertos por otros investigadores, científicamente es necesario dar un paso más adelante, y tratar de hallar y aislar tal ultravirus específico, o cuando menos las señales ciertas de su presencia en el organismo afectado. En esta etapa nos encontramos y merece también unas breves palabras. En estos mismos años Chevallier en Francia ha estudiado las células leucémicas con el microscopio electrónico, y ha señalado en las mismas la presencia de ciertas granulaciones especiales, que sin embargo otros autores (Bricka y Basis) dicen encontrar también en las células sanguíneas normales. Oberling, su compatriota, niega también el carácter de virus a tales formaciones y les atribuye simplemente la significación de condriocentes, es decir, de formaciones protoplásmicas enteramente normales.

El doctor Mas y Magro, mediante observación microscópica habitual, ha encontrado en las células patológicas de la sangre y la médula ósea de las leucemias —de la humana y de la experimental transmitida al cobaya— unas inclusiones intraprotoplásmicas, hiperbasófilas, que parecen tener carácter específico, y quizás reaccional del virus, y que curiosamente

aparecen también en las células dérmicas, histiocitarias, correspondientes a las líneas de escarificación de la piel del cobaya, hechas para la inoculación de la sangre desecada, si bien en este caso solamente durante los dos primeros días. Señalemos como hecho importante y aclaratorio, que los intentos de transmisión por vía endovenosa, subcutánea e intraperitoneal, han fallado siempre, de manera habitual y sistemática; en tanto que la vía epidérmica, por líneas de escarificación, se muestra siempre eficaz, y del mismo modo que sucede en el caso de otros procesos patológicos provocados ciertamente por virus patógenos (herpes labialis, zona, poliomiélitis...). Quizás esta fuese la causa de que la leucemia resulte transmisible experimentalmente y en cambio sólo muy excepcionalmente contagiosa, o sea transmisible de manera espontánea, por precisar de modo necesario esta vía de inoculación.

Tal singularidad de inoculación hace muy plausible la idea de que la transmisión espontánea de uno a otro animal —como se ha probado en el caso de las gallinas, y como también parece aceptarse para el cobaya y aún para algunos mamíferos superiores— requiera la intervención de un ectoparásito, que se sospecha pueda ser un pulcideo (pulga), el «*Ceratopsyllos gallinae*» para los primeros, y el «*Ceratopsyllos canis*» en los otros casos, ambos hematófagos en estado adulto que por picadura directa transmitirían el virus leucémico, si bien puede admitirse a la par la erosión espontánea, etc. En la actualidad se realizan investigaciones con estos insectos y con sus larvas, que viven libres y se alimentan de detritus orgánicos. Todo esto, de confirmarse, abre nuevas vías al tratamiento, de las que oportunamente nos ocuparemos.

Para el hematólogo levantino la penetración del virus en estas células de la dermis —de una manera artificial, recuérdese— haría posible una especie de acomodación, o de interreacción entre virus y organismo, que le permitiría adquirir resistencia para las defensas antivirales de sangre y

tejidos, y por lo tanto explicaría la invasión posterior, general del organismo. Nada de ello sería posible por las otras distintas vías, en las que los virus sucumben rápidamente bajo la acción de las defensas orgánicas. Finalmente las finísimas granulaciones hiperbasófilas podrían ser el mismo virus, y las inclusiones hiperbasófilas, de mayor tamaño ya, una formación constituida por la asociación del virus con la reacción protoplásmica.

Ahora bien, Mas y Magro considera que la verdadera prueba y señal de la presencia del virus leucémico en las células sanguíneas correspondientes (mieloblastos, linfoblastos...), es otra distinta del hallazgo de las granulaciones e inclusiones hiperbasófilas, a saber: «la degeneración vacuolar núcleo-plasmática», que si aumenta de intensidad llega a determinar la lisis y muerte subsiguiente de las células leucémicas, y que para este autor sería una lesión celular totalmente específica. Esta lesión no se encuentra, en el sentir del hematólogo español, nunca fuera de los casos de leucemia, y tiene un solo antecedente analógico en las degeneraciones vacuolares que alguna vez aparecen en los monocitos sanguíneos de pacientes con enfermedades debidas también a virus (gripe, sarampión, neumonitis virásicas...), pero únicamente en el protoplasma y nunca en el núcleo.

Si tratamos de resumir ahora, en un breve juicio crítico, estos estudios de nuestro compatriota, forzosamente hemos de señalar que necesitan de comprobación reiterada, pues aún pecan de inconsistencia; la tesis de la existencia de un virus específico, productor de la leucemia humana y de la de muchos animales —tal vez el mismo para unos y otros, tal vez distinto en cada caso— es lógica y razonable, pero sin duda alguna necesitada de pruebas evidentes.

### **Teoría metabólica.**

Otro grupo de ideas toma como base la posible existencia de alteraciones metabólicas u hormonales. En el año 1944

Miller y Turner, dos autores americanos, demostraron que de la orina de los enfermos leucémicos podían ser extraídas ciertas sustancias que al ser inyectadas luego a los cobayas provocaban en estos la proliferación exagerada, y el aumento por lo tanto, de los tejidos mieloide o linfoide y con carácter específico; de tal suerte, que la extraída del enfermo de leucemia mieloidea estimula el tejido mieloideo, y la del linfoide sólo hace aumentar a las formaciones linfoideas. Estas sustancias nunca son halladas en la orina de las personas sanas, o de las no leucémicas, pero muy probablemente sí que podrían encontrarse en la sangre de todos los hombres, y contribuirían equilibradamente, y mediante una especie de interacción mutua y recíproca, a la regulación de las funciones de regeneración celular sanguínea.

En este punto se hace preciso recordar la teoría de Rohr acerca de las funciones parciales que pueden distinguirse dentro de la general de la regulación hemática, que cabe atribuir a la médula ósea: a) la división celular mediante carioquinesis activa; b) la maduración celular, que conduce a las células desde su etapa primitiva e inmadura hasta las finales de la célula adulta, totalmente desarrollada y madura; c) el pase de los elementos formes de la médula al torrente sanguíneo. Ahora podrá entenderse mejor la manera de actuar de estas sustancias, a las que genéricamente se denomina «mieloestimulante y linfoestimulante», y que por suponerse de naturaleza ácida se han denominado más recientemente «ácidos mielocéntrico y linfocéntrico».

La mieloestimulante activaría y favorecería la multiplicación de las células mieloideas primitivas, pero sería incapaz de madurarlas, siendo la sustancia linfoestimulante la encargada de esta segunda función de maduración, que suele acompañarse de un freno o inhibición de la multiplicación. De modo inverso, la sustancia linfoestimulante sería la activadora de la multiplicación de las células linfoides, aunque incapaz de estimular su posterior desarrollo y maduración,

a cargo ahora de la sustancia mieloestimulante. Según esto, cada una de las dos sustancias tendría, por tanto, una función estimulante de la reproducción de sus propios elementos celulares, y a la par activaría la maduración de las células de la otra serie. Del equilibrio de ambas sustancias, y de su interacción resultaría el cuadro normal de los glóbulos blancos. Por su perturbación podría nacer la leucemia, que de esta suerte tendría origen humoral o metabólico. La leucemia mieloide sería debida al aumento grande de la sustancia mieloestimulante, con agotamiento rápido de la linfoestimulante (las células mieloideas aumentarían de modo rápido y quedarían inmaduras), en tanto que la linfoidea sería debida a la sobreproducción de sustancia linfoestimulante con agotamiento de la mieloestimulante; y lo mismo sería en el caso de las formas agudas que en el de las crónicas.

Ahora bien, las cosas aparecen más complicadas si se piensa que con posterioridad se ha podido demostrar cómo el ácido mielocéntrico puede transformarse en el linfocéntrico, mediante un proceso de reducción, y viceversa obtenerse la mielocéntrica mediante la oxidación del linfocéntrico. Otras investigaciones, posteriores, han llegado a la conclusión de que tales sustancias en realidad no serían los verdaderos agentes causantes de las leucemias, sino tan solo expresión de un trastorno metabólico o humoral que habitualmente se observa en las mismas; en realidad, se trataría de un «efecto» de la leucemia, y cuando más —en opinión de Mas y Magro— causa eficiente de una parte solo de la sintomatología leucémica, a saber: las metaplasias e infiltraciones a distancia.

La leucemia pues sería un trastorno mucho más serio y profundo, antecedente, que provocaría la perturbación del órgano hematopoyético; y esta perturbación, a su vez, daría lugar al aumento de inerción de tales sustancias —mielo o linfoestimulantes— que secundariamente originarían las metaplasias, y en el animal de experimentación a una parte de

los síntomas leucémicos, pero no a la propia y verdadera leucemia en su totalidad. Todo esto resulta ya bastante distinto —la interpretación— de las primitivas de los autores americanos y en realidad pruebas que todas estas ideas carecen de la consistencia suficiente para formar teoría independiente.

### **Teoría hiperplásica.**

Y finalmente, la hipótesis de la simple hiperplasia sistematizada, la primitiva de Nâgeli a la que también se va volviendo hoy —lógicamente, y ante la insuficiencia de pruebas de las anteriores— que cuando menos representa una tesis de trabajo bastante más amplia, y seguramente fructífera. Dentro de ella la enfermedad leucémica probablemente se desdibuja un poco, perdiendo precisión y nitidez, pero en cambio se explica totalmente en cualquiera de sus variantes y particularidades.

En esta hipótesis la leucemia representa siempre la consecuencia o resultado de una respuesta intensa, tumultuosa y exagerada, de los órganos hematopoyéticos (en una de sus partes, linfoide, mieloide, monocítica, etc...), de un organismo, que constitucionalmente se muestra inclinado o dispuesto a ello. Es decir, que según ella habría organismos con potencia o posibilidad de hacerse leucémicos, en tanto otros no llegarían a serlo nunca y justamente por faltarles esta determinada predisposición constitucional. Sobre esta disposición, actuarían luego unos u otros factores —que tendrían así carácter de etiológicos— y aquí se pueden considerar cuantos fueron enunciados al correr de las páginas anteriores y todavía algunos más: la infección por germen corriente o por ultravirus, determinados productos químicos, propios o extraños al organismo (benzol, derivados del colantreno...), las radiaciones, los traumatismos en alguna rara ocasión, etc. Justamente, este factor exógeno o añadido sería el que podría explicar la posibilidad y aún la facilidad de producción de las leucemias experimentales, y así mismo el hecho de la transmisión

de las mismas, supuesta siempre la indicada constitución favorable.

Sería preciso, sin embargo, puntualizar un poco cuáles fueran las peculiaridades de esta disposición leucémica, cuáles sus rasgos y su génesis. Ya el mismo Nägeli apuntó la muy probable intervención del sistema endocrino, mediante su fórmula hormonal, que de manera precoz en la vida del hombre determinaría el desarrollo mayor de uno de los sistemas hematopoyéticos, y posteriormente influiría sobre la regulación de los distintos elementos celulares. De igual suerte Ziegler, más tarde y un buen número de hematólogos italianos, abundaron en estas mismas ideas, y además probaron que algunas glándulas endocrinas, como el tiroides y las gonadas sobre todo, poseen una verdadera acción estimulante, puesto que la ablación o supresión de las mismas determina una segura disminución de los cuadros leucémicos. Las mismas sustancias mieloidea y linfoestimulante, citadas anteriormente, habrían de encontrarse en relación con estos desequilibrios hormonales.

La existencia de factores somáticos, hereditarios, es evidente también, y lo mismo en el hombre como en los animales de experimentación. Bastará citar, entre los primeros los casos bien significativos y conocidos de Cameron —con producción de la leucemia en la abuela, en dos nietos, y en dos biznietos, hijos los dos de uno de los nietos leucémicos—; el de Hirschfeld de dos hermanas afectas de leucemia linfática; el de Green con tres hermanos afectos de leucemia de forma mieloidea; otro muy famoso de Weissy y Decastello, en el que solamente a lo largo de dos generaciones enfermaron seis miembros de la familia con leucemia linfática crónica, y otros más. Asimismo, algunos casos gemelares como el de Jelke, que describió dos gemelos univitelinos muertos los dos por leucemia linfática aguda, y ambos a la edad de cinco meses; el caso de Cooke, de Sant Louis (EE. UU.), muy reciente y también de enorme interés, dado que los gemelos no eran en



este caso univitelinos sino bivitelinos, y que en ellos la similitud de presentación, síntomas, curso, etc., fué también completa.

En cuanto al mundo animal de la experiencia, es bien sabido que mediante cruzamientos apropiados entre consanguíneos Mc Donnell ha conseguido en Norteamérica la producción de una estirpe de ratones, en la que el 90 por 100 de los mismos presenta la leucemia de una manera espontánea; en cambio, este porcentaje de leucosis varía inmediatamente cuando se cruzan parejas de leucémicos con otros ratones sanos, resultando solamente el 43 por 100 de los descendientes en el caso de que sea la hembra la enferma y el 20 por 100 en el supuesto de que lo sea el macho. Ello mismo resulta así confirmación de la tesis de la célebre investigadora americana de Genética Miss Maud Slye según la cual la leucemia se hereda, por vía constitucional, y de acuerdo con las leyes mendelianas al parecer con carácter recesivo.

De otra parte, solamente dentro de esta hipótesis es como pueden explicarse, cabalmente, muchos de los aspectos clínicos de la leucemia, y de una manera especial las «reacciones leucemoides», las leucemias inaparentes u ocultas, y las numerosas transiciones y formas de unión entre las leucemias y otros síndromes hemáticos.

Por «reacciones leucemoides» se entiende de una manera general una intensa y exagerada leucocitosis, comparable a la que puede hallarse en una leucemia verdadera —es decir de 100.000 leucocitos y aún más— que se presenta en el curso de una enfermedad determinada, y puede acompañarse de alguno de los restantes síntomas, hemáticos y de otra naturaleza, típicos de las leucemias verdaderas. Se añade, además, que su característica principal es la de la «reversibilidad», en contra de la irreversibilidad tan típica de las leucemias; ello entrañaría una supuesta benignidad, en su naturaleza y en su evolución probable, que desgraciadamente no siempre se confirma, puesto que muy a menudo la enfermedad base, en

la que se producen, infecciosa, tóxica, etc., es de carácter agudo y gravísimo, y termina con la muerte de los pacientes. Fácilmente se comprende, por lo tanto, que su distinción en la práctica clínica es difícilísima las más de las veces, y que igual sucede en el terreno conceptual de la Nosología. Es decir, ¿se trataría de procesos patológicos distintos en verdad, o más bien, nada más, de diferentes grados o variantes de una misma alteración anatomoclínica?

A este interrogante se responde diversamente, con arreglo al criterio y la posición de las personas o las escuelas, sin que apenas haya coincidencias de detalle, exceptuando el carácter de reversibilidad o irreversibilidad. Mas señalemos, antes de detallar esto, los casos en que tales reacciones suelen observarse: se han descrito en las infecciones graves específicas y en la tuberculosis, particularmente en las formas de evolución aguda (miliares y tifo-tuberculosas), en las sepsis agudas, en determinadas intoxicaciones como son las debidas al óxido de carbono, algunas mercuriales, la urémica y la diabética, y particularmente si se llega al estado de coma diabético, en un buen número de tumores malignos, carcinomas de asiento visceral diverso y sobre todo en el sistema óseo; y finalmente, acompañando a otros síndromes hemáticos, como algunas anemias hemolíticas y perniciosas, ciertas aplásticas, en linfogranulomatosis, durante las fases regenerativas de la agranulocitosis; e incluso en las mismas leucemias, pero afectando entonces al otro sistema, por ejemplo al linfoideo en las leucemias de naturaleza mieloide, etc.

Unos autores han buscado la solución al problema anterior en el examen de las modificaciones anatómicas, idénticas o no para uno y otro caso. Para Wienbeck existe realmente la distinción, y no sólo cuantitativa sino cualitativa; en el caso de la reacción leucemoide, el examen histológico de la médula ósea muestra una perfecta conservación de la estructura y disposición normal de la misma, si bien a la par con intensa hiperplasia del tejido específico y predominio de los elementos

celulares inmaduros, es decir con fuerte desviación hacia la izquierda. En la leucemia verdad, por el contrario, se produce un crecimiento exuberante y desordenado, invasor de las restantes estructuras a expensas del tejido mieloideo; también en ella son mucho más claras y evidentes las metaplasias, a distancia y en la misma médula ósea.

Mediante el examen del líquido de punción esternal Duncan e Hill encuentran también diferencias claras. Mientras que en las reacciones leucemoides, lo mismo las células sanguíneas maduras que las inmaduras mantienen individualmente su morfología normal, en las leucemias (mieloides especialmente) aparecen células más jóvenes todavía, no maduras, y sobre todo con su estructura manifiestamente alterada. Cosa análoga puede señalarse en el caso de las formas linfocíticas. Sin embargo, otros autores no participan de este criterio, apoyándose en las dificultades existentes todavía hoy para una correcta interpretación y valoración de la citología sanguínea y medular. El verdadero nudo del problema radica en realidad en la decisión acerca de si la célula leucémica es totalmente patológica y distinta en cuanto a su estructura de las células no maduras de la médula ósea (mielocito, promielocito, mieloblasto, hemocitoblasto...), o bien si es sencillamente una de ellas.

Recordemos en este momento, por juzgarlo oportuno, unas ideas fisiopatológicas, bien conocidas desde hace tiempo, y que no por viejas resultan menos valiosas en nuestros días, precisamente por ser perennes. Cualquier irritación o estímulo determinado, al actuar sobre una célula viva de un organismo, puede determinar efectos distintos según cual fuere su intensidad: las irritaciones moderadas y débiles suelen determinar una respuesta característica de hiperfunción, y con mucha facilidad también de hiperplasia; si la intensidad aumenta puede llegarse a la distasia o formación tumoral, cambiando ya la disposición recíproca de las células y aun la misma estructura celular; y finalmente cuando la intensidad es muy grande, y todavía más si extraordinaria, puede llegarse a la

destrucción de la célula individualmente considerada, con anulación y aun desaparición del tejido en su conjunto. Pensamos que muy probablemente es en estas ideas básicas donde se encuentra en verdad la explicación correcta para estos diversos síndromes y estados de la patología de los órganos hematopoyéticos, y cuando no al menos la posibilidad de un planteamiento plenamente correcto del problema.

## ASPECTOS CLINICOS DE LAS LEUCEMIAS

El problema clínico más importante, hoy por hoy, es sin duda alguna el del diagnóstico. El cuadro clínico de una leucemia bien desarrollada ya, aguda o crónica, resulta ordinariamente claro y fácilmente diferenciable, descansando, como es bien sabido, sobre dos grupos u órdenes de síntomas: los orgánicos generales y los hemáticos y medulares, o sea los de índole citológica.

En el primer grupo, que de ordinario es muy extenso y variado, verdaderamente polimorfo, merece ser citado el mal estado general de los pobres enfermos, que acusan una pereza y astenia, un cansancio verdaderamente tremendos; la febrícula quizás, la palidez como expresión de la anemia siempre acompañante; las variadas alteraciones de los aparatos digestivo y circulatorio; y finalmente el aumento del tamaño de bazo e hígado o de los ganglios linfáticos, según el caso, así como las frecuentes infiltraciones a distancia en los tegumentos o en los parénquimas viscerales.

En las formas agudas, que ordinariamente suelen estudiarse en conjunto, conviene señalar su tremenda analogía con el cuadro de una infección aguda grave. Tal su comienzo brusco y repentino, la fiebre elevada y en forma de agujas, el intensísimo malestar general, los síntomas buco-faríngeos que simulan una angina grave, las infiltraciones viscerales, y además, con carácter predominante casi siempre, el síndrome

hemorrágico muy grave y localización preferida en piel; para evolucionar todo ello de manera muy rápida y con un curso total de solo semanas, terminando inexorablemente con la muerte del enfermo.

Mas volvamos ahora a nuestro guión. Nada más expresivo con seguridad que la descripción clínica de la enfermedad de la pequeña Mary, tal y como fué vista y vivida por su padres. «... Pocas semanas antes de la Navidad Mary cayó enferma con varicela (viruela loca). Pero ni Pablo ni yo nos sorprendimos, ya que la viruela loca es algo que puede siempre esperarse en un pequeño. Pero Mary tuvo un caso francamente grave, con gran temperatura y su cuerpo cubierto totalmente por manchas. No quería comer, y prácticamente estuvo viviendo sólo a expensas de leche. Algunas noches la oíamos gritar durante su sueño, cual si tuviera dolores, y además se hizo caprichosa e impertinente; por vez primera, desde su nacimiento, supimos lo que era un niño caprichoso.

La enfermedad se prolongaba mucho y entonces avisamos al doctor para que atendiera a Mary. Este después de examinarla nos dijo: los niños son así siempre. Un día asustan mucho, y parecen estar muy gravemente enfermos, y al siguiente corretean ya a nuestro alrededor como si no hubieran tenido nada. En uno o dos días Mary podrá levantarse. Ahora bien, cuidenla y protéjanla un poco pues indudablemente ha perdido mucha fortaleza. En tanto hablaba de esta suerte sus ojos se encontraban muy fijos en la niña, y no en nosotros, pero entonces no reparamos en ello. Cuando ahora lo pienso nuevamente creo que nuestro médico ya sospechó entonces se trataba de algo muy serio, y que tal vez no quiso manifestárnoslo pensando que no podría hacer nada por nuestra hija;

En efecto, Mary se levantó dos días después, pero ya no era la misma de antes de la enfermedad, como nosotros habíamos esperado. Su apetito no mejoró; no quería correr, saltar o jugar, andaba cansinamente, a veces hasta rígidamente, como si le resultara muy costoso el mover sus rodillas;

y además no volvió a cantar. Casi todo el tiempo permanecía quieta, sentada en el sillón de su padre, mirando libros o adormecida, muy apagada.

Una noche, días después, resbaló desde el mismo regazo de su padre, sobre cuyas piernas acostumbraba a sentarse mientras Pablo leía, cayendo al suelo, cosa que nunca había sucedido hasta entonces. La caída fué muy pequeña, pero la niña gritó y se quejó mucho como si se hubiese dañado fuertemente; y al levantarla en seguida, observamos unas feas manchas sobre su piel. En tanto Pablo buscaba al doctor, desnudé yo a la pequeña, y pude observar un gran número de pequeñas manchitas, violadas y como de sangre, sobre su espalda y ambas piernas; su aspecto no me gustó nada, y por vez primera tuve el presentimiento de que nuestra hija tenía una seria y muy grave enfermedad. Naturalmente yo no la quería para mi hija, como tampoco madre alguna, y de ahí nuestra satisfacción cuando el doctor nos aseguró que las manchas sólo fueron debidas a la caída y al gran susto, sin ninguna otra importancia, «pasado mañana ya se habrán borrado, esto apenas importa. Lo esencial es que no se rompió ningún hueso en su caída, pero... mirando a su cara nos añadió: esta niña tiene aspecto lánguido y enfermizo, conviene mucho que tome un tónico». En verdad, que estas frases nos animaron más que todas las explicaciones anteriores, y esperanzada volví a pensar que nada serio sucedía a nuestra hija.

Ahora bien, el tónico no sirvió de nada a nuestra Mary; los tónicos no ayudan a los niños con leucemia. El día de Navidad fué particularmente penoso para todos nosotros; ninguno de los tres se encontraba contento o feliz y ni siquiera animado; ninguno bromeó o cantó, ninguno prestó atención a los regalos. Incluso la comida extraordinaria y el rico pastel, tan apetecido siempre por Mary, quedaron intacto sin ser tocados; y todo ello ya que Mary se encontraba particularmente triste y malhumorada. Finalmente cayó desvanecida sobre la mesa y hubo de ser rápidamente llevada a la cama.

Poco después, sentados frente al árbol de Navidad, surgió inevitable el comentario. Pablo me dijo: «no me gusta nada la marcha y el aspecto de nuestra hija, está demasiado pálida y delgada; muy débil, demasiado seria y triste, no es la misma niña de antes. Voy a proponer a Doc, nuestro médico, si le parece bien que llevemos a la niña a consultar con un especialista de la ciudad».

Y unos días más tarde, en la ciudad, después de examinada la niña se tomaron muestras de su sangre, y al final el especialista habló a mi marido diciendo: «su pequeña tiene una de estas dos cosas. O bien tiene escorbuto o —haciendo una pausa durante segundos— una enfermedad de la sangre. Espero que será lo primero, pero no puedo afirmarlo hasta conocer el análisis de la sangre».

Si ahora, desde un punto de vista médico y científico, ya sintetizamos este bosquejo clínico, resulta clarísimo que en él pueden distinguirse tres síndromes o cuadros clínicos distintos: primero, una enfermedad infecciosa al comienzo con características de gravedad anómala o extraordinaria; segundo, un síndrome asténico y de debilidad general, con anemia y manifiesta repercusión sobre la totalidad del organismo; y por fin el cuadro hemorrágico grave que es descubierto con ocasión del súbito traumatismo. La reunión de estos dos últimos es lo que hace sospechar, en verdad, la posible presencia de la leucemia, y lleva a dar unos pasos más en el diagnóstico: el examen de sangre periférica, suficiente en los más de los casos, y el de médula esternal, para confirmación y mayor precisión, que se realiza ya en un medio debidamente acondicionado para ello, el hospitalario.

En efecto, en este segundo grupo de síntomas la precisión es mucho mayor. Tanto los correspondientes a sangre como los de médula ósea son los que hacen posible el diagnóstico de certeza para todos los casos, aún supuesta la duda desde el punto de vista clínico. En sangre periférica los datos esenciales a obtener son: a) El enorme aumento del número de

leucocitos, alrededor de 100 000, y que puede llegar a cifras bastante más altas, excepción a esto son únicamente las formas aleucémicas, en las cuales es bajo o bien permanece sin modificación. b) El predominio enorme de un tipo celular sobre todos los restantes, que cambia así las proporciones recíprocas normales —los linfocitos en la forma linfoidea, los granulocitos en la mieloidea, etc.—. c) Aparición de formas jóvenes de la serie correspondiente, inmaduras, que de modo normal no pueden encontrarse en la sangre periférica, y además con cifras muy altas: mielocitos y promielocitos, linfoblastos y mieloblastos, etc..., e incluso las células primitivas u originarias sanguíneas, hemocitoblastos. d) La disminución o reducción de las formas intermedias y de tránsito con lo que permanecen solamente las inmaduras de una parte, y de la otra las ya muy viejas, próximas a la destrucción, que es lo que constituye el llamado desde Nâgeli «Hiatus leucemicus», o sea salto o laguna leucémica. e) Finalmente, y no para todos los autores, la presencia de células sanguíneas blancas, distintas de las de la serie normal de que se trate, es decir, francamente patológicas, y lo mismo en su tamaño que en su estructura, y en sus características de tinción, etc., es decir, células leucémicas «sensu strictu». Este es precisamente el carácter esencial en los casos de leucemias agudas, en los que las células, siempre de las más primitivas, presentan tales desviaciones y atipias que muchísimas veces resultan de imposible valoración, y de aquí que bastantes clínicos se nieguen a distinguir tipos diversos, mieloide, linfoide, monocítico, .. y defiendan, por el contrario, la existencia de una sola forma de leucemia aguda, con personalidad evidente y en la que sobrarían tales divisiones o distinciones.

Por parte de los glóbulos rojos la alteración fundamental es siempre una fuerte disminución de su número, o sea la anemia; generalmente de tipo hipocrómico, y con tendencia aplásica o arregenerativa. No parece sino que el predominio excesivo de los glóbulos blancos excluya la convivencia con los



rojos que son destruídos realmente por los primeros, quienes de esta suerte se transforman de elementos protectores, útiles para el organismo, en factores nocivos desintegradores del tejido hemático.

En cuanto a la médula ósea cada día es más empleada en el diagnóstico de las leucemias y con toda razón. Es en ella, efectivamente, donde asienta el auténtico trastorno patológico, así como en los diversos focos de infiltración secundaria, viscerales y de tegumentos; en sangre periférica las modificaciones representan, solamente, la exteriorización de las alteraciones medulares que desde luego son anteriores, y en ocasiones — tal es el caso de las aleucemias — apenas si llegan a ser observadas en periferia; entonces quedan limitadas a la médula ósea y es allí donde precisan ser buscadas.

El líquido resultado de la punción esternal —o mucho más raramente de la punción del coxal (sobre cresta ilíaca, como aconseja Rubinstein)— es siempre muy rico en acúmulos celulares, y éstos muestran un gran predominio de una de las series celulares, que dentro de ella misma ofrece siempre muchas células inmaduras y de las más jóvenes: el promielocito o el mieloblasto para unos casos, el linfoblasto o el monoblasto en los otros. Los restantes sistemas celulares quedan constreñidos y reducidísimos, hasta el punto que en algunos casos apenas si pueden considerarse como existentes, incluídas las células rojas.

También para el caso de las leucemias agudas suele resultar decisiva la punción esternal, aunque algunos pocos casos puedan hacer preciso un estudio más profundo cual el intravital de las células, o bien la asociación de otras pruebas, tales como la de las oxidasas, etc. Con razón afirma Rohr que cada caso de leucemia aguda muestra un tipo celular propio, de ordinario singular y atípico. Los más frecuentemente descritos han sido los mieloblastos (macro o micromieloblastos) y los paramieloblastos con distintas variantes, también las formas monocitoides, etc..., y además en todas ellas atípicas,

tales como numerosas vacuolas (nucleares y plasmáticas), cromosomas irregulares, fases mitóticas extrañas, núcleos picnóticos y fragmentos, etc. Todo ello, unido a las numerosas variantes de coloración, dan lugar a cuadros variadísimos, que hasta podrían resultar sugeridores e interesantes para el más exigente artista del pincel.

Ahora bien, alguna vez también puede resultar arduo el diagnóstico de la leucemia, y de un modo particular las dificultades suelen aparecer en sus primeras fases; es decir, cuando se intenta el «diagnóstico precoz» que tan interesante y eficaz resulta en orden al tratamiento, y todavía más si se consideran las fases que han dado en llamarse de «estados preleucémicos» y de «leucemias latentes o inaparentes». Este es en verdad un problema clínico de toda actualidad, y que deseamos tratar someramente.

En realidad, estos dos términos indicados no son superponibles sino que corresponden a cosas y estadios distintos. El «estado preleucémico» descrito y aceptado ya por Nägeli, Weil, Chevallier..., corresponde al período de comienzo o inicial de la leucemia, con sintomatología clínica escasa, e incipiente quizás, pero desde luego con alteraciones hemáticas evidentes y específicas. Vendría a representar, pues, una especie de período prodrómico de la leucemia, durante el cual se diagnostica ésta menos veces, sencillamente porque no se sospecha; cuando el médico piensa en ella, fácilmente confirma el diagnóstico aun en esta misma fase.

En cambio, la «leucemia inaparente o en latencia» es un estado anterior al preleucémico, que en algunos casos se transforma en él, pero que en otros —mucho más afortunados— no llega a exteriorizarse, y más si se toman ciertas medidas terapéuticas, todo lo cual hace pensar ya en la posibilidad de tratar muchas leucosis con grandes probabilidades de triunfar. Podría ser considerada como una especie de leucemia potencial, o como una disposición favorable, constitucional, que descansaría en una labilidad del sistema

hematopoyético, pero todavía sin estigmas hemáticos. En efecto, en la leucemia en latencia no se observan síntomas —ni clínicos ni hematológicos— de índole o naturaleza leucémica y sí en cambio otros que pueden conducir a diversos diagnósticos, si bien casi todos dentro del grupo de afecciones de los órganos hematopoyéticos. En los últimos años se vienen prodigando los trabajos clínicos y de experimentación dedicados a este estudio, y comienzan a perfilarse en ellos hechos clínicos y conclusiones de extraordinario interés práctico, de los que queremos dar una breve síntesis siguiendo el amplio trabajo de Block y colaboradores, hematólogos de Chicago, que recientemente han realizado una revisión de este problema.

De ordinario, los enfermos de este tipo suelen diagnosticarse de procesos hemáticos tales como: anemias aplásticas y aregenerativas, de marcha muy extraña siempre (en estos momentos, sigo con especialísimo interés uno de estos casos, personal); granulocitopenias o neutropenias, aparentemente tóxicas las más de las veces; de unos u otros tipos de diátesis hemorrágicas; síndromes de hiperfunción esplécnica, etc..., y muy a menudo, todos ellos con evoluciones atípicas o que sorprenden por presentar algún detalle singular. En suma todos estos diagnósticos corresponden a cuadros clínicos en los que se da una perturbación fundamental, específica de una u otra parte del sistema hematopoyético, pero nunca claramente leucémica.

El examen clínico de los pacientes suele resultar muy pobre en síntomas: tal vez solamente febrícula irregular, alguna hemorragia, o tal vez pequeñas lesiones tróficas tegumentarias pero sin otros signos y desde luego sin aumento del bazo, hígado o de las formaciones linfoides, superficiales ni profundas, que tan solo más tarde —al entrar ya francamente en el cuadro leucémico— comienzan a manifestarse. Incluso los exámenes de laboratorio de tipo bioquímico, resultan negativos también, con excepción de los que corresponden a secuelas

de las hemorragias (hiperbilirrubinemia, variaciones en la hemoglobina, etc...).

Los datos citológicos, hemáticos y medulares, resultan también negativos o cuando más apenas significativos. En sangre periférica pueden hallarse las alteraciones anémicas, o la neutropenia o tal vez la disminución en los trombocitos, etc., pero de modo totalmente excepcional una monocitosis, una linfocitosis, etc. En el mismo momento en que comienzan a observarse células poco diferenciadas o claramente inmaduras, puede afirmarse ya la existencia de la leucemia, en forma aguda lo más corrientemente y crónica en las demás ocasiones. En la médula ósea, los estados de leucemia inaparente presentan alteraciones celulares, mínimas, que parecen señalar la falta de maduración y hasta la aplasia de todos los elementos leucocitarios de una u otra serie; a veces también alteraciones del tejido eritroblástico, que oscila entre la aplasia y la hiperplasia según los casos. Poco a poco van apareciendo células más jóvenes y un estado de hiperplasia de algunos elementos leucocitarios, que en un momento determinado y de un modo tumultuoso, sustituye a todo lo anterior, desencadenando la verdadera leucemia, y sobre todo en su forma aguda.

El hecho es, por lo tanto, que modernamente viene observándose cada vez más la existencia de estos cuadros, que pueden ser considerados como estados precedentes o anteriores de la leucemia verdadera, e incluso de transición para la misma, planteando a la par problemas clínicos de mucha importancia y que exigen una interpretación lógica con arreglo a las ideas médicas dominantes. La más verosímil es, sin duda, la de la existencia de una alteración constitucional, hereditaria seguramente, de tipo debilidad o labilidad del sistema hemato-poyético que muy fácilmente, merced a la concurrencia de varios factores ocasionales, puede dar lugar a la producción de distintos cuadros morbosos; éstos, posteriormente, a un síndrome reactivo exagerado de una soía de las formaciones celulares ya —la «reacción leucémica» o la «leucemia

verdadera»— que podrían llegar a tener un carácter irreversible y consiguientemente fatal.

También desde el punto de vista de la teoría infectiva, se intenta dar una explicación plausible de estos hechos clínicos, que en principio resulta muy atrayente y hasta probatoria. Dejemos hablar a Mas y Magro como uno de sus adalides más destacados y tenaces. Si se acepta la naturaleza infecciosa de las leucemias, desde el momento de la infección del organismo hasta la aparición de sintomatología clínica precisa existe un período de tiempo, más o menos largo (de meses o de años), muy difícil de valorar puesto que siempre se ignora la fecha del contagio e invasión del organismo por el virus específico. Este intervalo de tiempo es el que corresponde al estado de «leucemia potencial o en latencia», al que luego habrá de seguir la aparición de los síntomas hemáticos, y finalmente el clínico propiamente tal.

Durante este intervalo de tiempo es probable que puedan darse posibilidades de yugular, mediante inactivación, la infección virásica, dadas las condiciones biológicas generales de los virus y su extremada labilidad. Así, el virus de la leucemia, según comprobación del propio Mas y Magro, se inactiva con relativa facilidad por el contacto con el plasma y suero sanguíneo, así como también por muchas secreciones históxicas. De aquí el enorme valor del conocimiento de la enfermedad leucémica en latencia, si es que su evolución puede ser la curación espontánea (tal vez hasta frecuentemente) o también si es que puede impedirse terapéuticamente que pase a la etapa de preleucemia, y por último a la de leucemia propiamente tal.

Ahora bien, este estado de leucemia inaparente ha de poder ser sospechado, y confirmado a continuación, ya que en otro caso no tendría otro valor que el puramente personal e individual de una especulación hematológica. Esta comprobación pudiera lograrse en opinión de Mas y Magro mediante lo que él conoce como «test de la eosinofilia», así como

mediante la prueba experimental de la transmisión de la enfermedad al cobaya mediante la inoculación de sangre desecada del supuesto leucémico. Una y otro vendrían a diagnosticar, al fin y al cabo, la existencia de una infección virásica, probable productora de la leucemia.

Así, la aparición de una eosinofilia notable de un 10 por 100 o más, en un sujeto sospechoso de poder sufrir una leucemia larvada, ha de reforzar notablemente esta sospecha; en este caso, tal eosinofilia —según la tesis de Mas y Magro— sería la señal, de evidente tipo reactivo, de la presencia en el organismo de un virus, o mejor aún de un antígeno-virus, agente posible de la leucemia. En segundo lugar, debiera procederse a la inoculación de cobayos, con la técnica sabida ya, y utilizando sangre desecada procedente del supuesto enfermo de leucemia latente; la evolución posterior del cobaya podría ser francamente significativa, puesto que, o muere rápidamente presentando los síntomas clínicos y hemáticos de la leucemia aguda experimental, o bien sobrevive unos cuantos meses, y acusa entonces una eosinofilia superior a un 10 por 100 de manera persistente y tenazmente positiva. Una y otra eventualidad serían las pruebas de tal estado de enfermedad latente, es decir de la leucemia en potencia o inaparente.

En resumen pues, con una u otra explicación en cuanto a su génesis —tan debatida e hipotética como la de la propia leucemia— con la base de numerosas observaciones clínicas y hematológicas, y por analogía también con lo que se observa en la experimentación animal, la Clínica actual admite la existencia de estados anteriores a la misma leucemia, —calificados de preleucémicos y de leucemias en latencia— ciertamente no fáciles de diagnosticar, pero de interés extraordinario ya que en ellos parece ser mucho más fácil y seguro el tratamiento. El estudio de tales estados y de sus modos de transición al de leucosis verdadera, constituye una de las tareas actuales más interesante en la Clínica Hematológica, y que mayores esfuerzos y colaboradores requiere.

## PROBLEMAS DE TRATAMIENTO

Desde el punto de vista del hombre práctico es este, sin duda, el capital entre todos los aspectos de la enfermedad que tratamos. Mucho importa, ciertamente, realizar el diagnóstico preciso, y mucho también el conocer la naturaleza y la evolución de tan grave dolencia, pero mucho más el tratar de salvar la vida del enfermo, o cuando menos el aliviar sus molestias durante el tiempo que la existencia pueda prolongarse. Considérese además, que año tras año viene aumentando el número de vidas que se pierden prematuramente por la enfermedad leucémica, — en paralelo estrecho con el aumento real de la frecuencia de la enfermedad—, y que según estadísticas americanas recientes el porcentaje de mortalidad parcial por leucemia dentro de la total por enfermedades, que a principios de siglo era únicamente del 1 por 100.000, ha llegado en estos últimos años a superar el 10 por 100 000. En un artículo de este mismo año se afirma, que en Estados Unidos de Norteamérica mueren por leucemia en un año más enfermos que los que sucumben víctima de la fiebre tifoidea, la tosferina, y el paludismo, todos combinados.

Pero es que además, a los problemas del tratamiento se debe conceder también un enorme valor especulativo. Toda observación de tipo terapéutico confirma y aclara muchas veces las tesis diagnósticas y etiopatogénicas, y en bastantes ocasiones puede sugerir ideas que fundamenten nuevas hipótesis de trabajo. Recordemos también, que la existencia de prejuicios, o ideas preconcebidas, puede resultar extraordinariamente útil en el terreno de la biología y la medicina experimental; y que, atendidas éstas, un correcto planteamiento del problema terapéutico será siempre la mejor disposición y camino para su resolución. Intentaremos, quizás, reunir en tres grupos principales cuantos problemas e ideas interesan actualmente en el tratamiento de las leucosis, a saber: 1.º las

orientaciones y premisas generales del tratamiento; 2.º el examen de los recursos o factores empleados hoy en día, y de sus probables mecanismos de acción; 3.º aplicación de lo anterior a cada tipo concreto de leucemia.

### **Ideas generales del tratamiento.**

La primera y más acuciante de todas las ideas generales del tratamiento es la de la «curabilidad o incurabilidad real» de la enfermedad leucémica. Interrogante tremendo, al que en verdad todavía no podemos responder de manera cierta y contundente. El criterio más extendido, y todavía en nuestros días, es el de que la leucemia sigue siendo una enfermedad desconocida en su naturaleza y fatal en su evolución, más o menos tardíamente, es decir, que se trata de una enfermedad incurable una vez se presenta claramente desarrollada. Mas enfrente de esta posición, va tomando incremento gradual la opinión de que la Clínica no puede señalar distinciones esenciales entre la Leucemia verdadera y las Reacciones leucemoides, y que éstas son en numerosas ocasiones verdaderamente reversibles y por lo tanto curables, y que así podrían serlo también las leucemias mismas. Y todavía más, que durante la fase de leucemia latente, y quizá también a lo largo del estadio preleucémico, sería posible el paro y aún la inversión en la marcha evolutiva del proceso, pudiendo llegarse a una «restitutio ad integrum» completa, y por tanto con curación verdad de la enfermedad; ora espontánea, ora favorecida por la acción de los medios terapéuticos.

Queda planteado así un dilema, al que ningún médico o investigador prudente, es decir auténticamente científico y como tal humilde, será todavía capaz de contestar; y en el que muy probablemente habrá algo de verdad en cada uno de sus términos, es decir, que bastantes casos de leucemia serán incurables y fatales, en tanto que para otros se dará la mejor fortuna de una curación completa y verdadera. En todo caso,



la situación se abre hoy a la esperanza —para el médico e investigador en primer lugar y para el pobre enfermo y sus deudos y familiares sobre todo— y como bastantes ya soy un convencido, gracias a la observación y la experiencia personal que no por el simple deseo, de que este porcentaje de formas curables irá superando lentamente y en un futuro muy próximo al de casos infaustos y perdidos desde su principio.

La tesis infecciosa es la que con más facilidad explica la reversibilidad y posible curabilidad de las leucemias, incluso de manera espontánea. Veamos de aclararlo, aunque repitiendo las mismas reservas que señalábamos ya en páginas anteriores. Acéptase que la leucemia humana es muy probablemente enfermedad debida a una infección virásica específica enteramente análoga en este aspecto y en otros muchos a la leucemia aviar. Ahora bien, desde ha mucho, los autores admiten ciertamente la curación espontánea de la leucemia de las gallinas, y por modo análogo cabría aceptar la curación espontánea en los casos de leucemia humana. Pero es que además, existen autores que afirman rotundamente haber observado, de manera cierta y palpable, casos de leucemias humanas con evolución regresiva y curación espontánea real; tal E. Weil, en el caso de leucemia linfática de un hombre ya viejo, y tal entre nosotros Mas y Magro, que ha descrito dos casos en una niña de cinco años y en un hombre de 42, si bien el tiempo de supervivencia tras la supuesta curación no es todavía demasiado largo (4 años).

Podría suponerse, verosímilmente, que son bastantes las personas infectadas por el virus leucémico y solamente unas pocas las que desarrollan clínicamente el cuadro de la enfermedad leucémica. Luego admitido esto, forzoso será también aceptar la tesis de una hipotética inmunidad antileucémica, que podría ser natural y congénita, o bien adquirida a fuerza de sufrir pequeñas infecciones virásicas inaparentes, de modo enteramente análogo a lo ya demostrado para otras infecciones de origen virásico también, y sobre todo la poliomielitis, como

más conocida y evidente. Y no olvidemos entonces que toda inmunidad representa al fin y al cabo la curación de un proceso posible o en potencia, que de esta suerte no llega a desarrollarse. En suma pues, la leucemia como enfermedad infecciosa virásica, puede ser yugulada y por lo tanto reversible y no seguramente fatal. Si esto es así, la investigación debe intentar una explicación exacta y fiel de las circunstancias en que tal curación ocurre y utilizarlas luego terapéuticamente.

Contrariamente, en los casos de evolución desgraciada y fatal, el fin suele producirse por un derrumbamiento global de las funciones y defensas orgánicas que conduce a la producción de varios síndromes clínicos gravísimos, a saber: 1.º la insuficiencia funcional masiva, o por lo menos las graves alteraciones en vísceras con actividad esencial, como hígado, riñón, centros nerviosos, que producen las infiltraciones o metaplasias; 2.º la producción de anemias gravísimas de tipo aplástico; 3.º la aparición de síndromes hemorrágicos por perturbación de la función trombocítica medular; 4.º la enorme baja de todas las defensas, y de la consiguiente resistencia ante cualquier infección, condicionada por la alteración leucocitaria.

Un segundo problema es aquel de la naturaleza y el grado de las acciones favorables y por lo menos paliativas, si es que no se admite la posibilidad de curación definitiva. Tales acciones son tenidas hoy como ciertas y evidentes. Veamos las siguientes líneas que figuran en el artículo tantas veces citado, como respuesta de una famosísima clínica norteamericana —la «Mayo Clínic»— a la cual escriben los padres de la enfermita, en súplica de consejo y auxilio: «La carta nos reiteraba, en primer lugar, una cosa ya bien conocida de nosotros: que ninguna cura absolutamente cierta existía aún para la leucemia, pero que las cosas no debían terminar aquí. Nos añadían que en los momentos actuales se administraban nuevos fármacos y drogas a los niños leucémicos en la clínica de Tumores del Hospital Infantil de Boston; esta Clínica, dedicada esencialmente a la investigación, empleaba medicamentos nuevos,

peligrosos, que debían ser administrados con suma precaución. En un buen número de casos se han logrado ya resultados dramáticos y aun maravillosos; otros en cambio apenas si respondían a tales drogas. Aún no puede hablarse de curaciones totales, pero sí de largas supervivencias y de mejorías verdaderamente increíbles». Y poco más adelante, cuando decididos ya los padres a la realización de tal tratamiento, la niña se encuentra hospitalizada y sometida a cura, el Jefe del Departamento experimental responde así a unas preguntas de su madre: «Si la niña responde a estos medicamentos su estado mejorará muchísimo y su vida se prolongará; y si la vida puede ser prolongada suficientemente tal vez lleguemos a tiempo de aprovechar otra cura verdaderamente definitiva cuando sea descubierta. No sabemos cuándo, pero es muy probable que bien pronto contemos con drogas todavía mucho más eficaces que las actuales».

Existe pues unanimidad entre todos los clínicos y hoy día se acepta que tales efectos paliativos son de hecho favorabilísimos, y que en la mayoría de los casos —quizás hasta un 90 por 100— resulta posible mantener a los pacientes sin molestias ni trastornos funcionales, en un estado de salud aparente y durante casi todo el tiempo de supervivencia; además ésta es ya mayor de 4 y 5 años para las formas crónicas y todavía más larga. En las formas agudas, las cosas no han avanzado tanto, pero también es cierto que merced a determinados medicamentos son posibles hoy remisiones casi completas, temporalmente, que antes fuera imposible sospechar siquiera.

De otra parte sucede con frecuencia —y de ello vamos teniendo ya muy amplia experiencia— que cuando un paciente leucémico se muestra resistente, o por lo menos perezoso, ante un tratamiento determinado, siempre será posible el encontrar otro fármaco o factor terapéutico, dentro siempre del proteico grupo que luego señalaremos, con auténtica eficacia curativa. En una palabra, la Medicina actual nos brinda una evidente base para el optimismo, ya que en el peor de los

casos muéstrase capaz de conseguir una notable prolongación de la vida, y además en un estado tal de sensorio y actividad, muy próximo a lo fisiológico, si es que no de modo verdaderamente normal.

En un tercer apartado de estos problemas generales corresponde considerar aquellas formas, las menos por fortuna, que se muestran resistentes al tratamiento en su totalidad, o bien a una determinada de sus modalidades. Esta resistencia o estado refractario puede acusarse ya desde los primeros momentos, y entonces se hace forzoso admitir una cualidad o gravedad originaria y primitiva del síndrome leucémico, que radicaría en factores todavía no bien conocidos. Otras veces la resistencia nace con posterioridad a una etapa anterior, de eficacia o blandura ante el tratamiento, que pasó ya transformándose en la de ineficacia o resistencia a la terapéutica.

En este segundo caso, surgen dos supuestos para intentar su explicación. O bien se trataría de un verdadero mecanismo de adaptación o inmunidad del morbo ante el agente terapéutico, análogo al observado para bastantes gérmenes, que tras de un tiempo determinado llegan a hacerse resistentes para los antibióticos específicos; o bien se trata simplemente de un proceso espontáneo y normal de agravación evolutiva de la enfermedad. Esta segunda explicación es la más probable actualmente, si se consideran aquellos casos en que la gravedad aumenta inexorablemente a la par de la misma evolución de la enfermedad, y con independencia completa de que se hicieran o no tratamientos anteriores. Este es uno de los temas actualmente en estudio, con mayor intensidad, por parte de los investigadores de la enfermedad leucémica, y junto con él el de la comparación de efectos de los tratamientos sobre las formas espontáneas y las producidas en el animal por vía experimental.

## Medios del tratamiento.

Este apartado, de los medios y recursos para el tratamiento, sería sin duda el más amplio y detenido dado el volumen que ha conseguido ya en la actualidad. Mas nuestro objeto es sólo el de sintetizar los datos fundamentales, con algunos comentarios interpretativos y para la valoración de sus efectos.

*Transfusiones sanguíneas.* Cada día se emplean más, tanto en las formas agudas como en las crónicas de las leucemias, y con acuerdo general respecto a su acción benéfica, sorprendente en muchas ocasiones. Las dosis grandes y aun las medias resultan de uso excepcional, y lo ordinario son las cantidades pequeñas, repetidas, de 100 a 300 cc. diariamente o de modo alterno, y mejor utilizando sangre recientemente extraída, puesto que se ha demostrado ser notablemente mayor su actividad antileucémica, o para muchos antivirásica en este caso. Mediante las transfusiones se lucha, en primer lugar contra la anemia acompañante —que tanto valor pronóstico tiene siempre en cualquier leucemia—, aceptándose por lo mismo como módulo indicador el mantener una tasa de hemoglobina sanguínea superior a un 70 por 100 (o sea más de 11 g. por 100 cc.), y una cifra de hemáties por encima de 3.500.000 a 4.000.000.

En segundo término, se consigue un alza evidente en el aporte y distribución del oxígeno, y por lo tanto aumento en la respiración tisular y en las funciones metabólicas, así como también la consiguiente mejora en la posición defensiva general del organismo ante toda infección. No es poco ya, ciertamente, pero aún parece obtenerse más, y ello es una acción directa contra los agentes productores de la leucemia, o sea «antileucemiantes» que podría descansar, hipotéticamente, en uno o varios de los siguientes mecanismos (según cual fuere la tesis originaria que se acepte): a) el aporte de

células sanguíneas blancas normales; b) la introducción del principio madurador de los leucocitos (Bernard, Doan...), que normalmente parece existir en la sangre de todo individuo sano; c) una acción antiviral específica, y en este caso contra el virus leucémico. Parece evidente que el influjo máximo se logra siempre en los casos de leucemia aguda.

Una segunda modalidad de transfusión sanguínea es la que se conoce como «exánguino-transfusión» o transfusión de sustitución, con la que en verdad se pretende, y aún se logra de manera temporal, una verdadera sustitución o cambio de toda la sangre del individuo leucémico por otra, normal, y procedente de varios donadores sanos. Para ello se requiere la extracción de 6 a 10 litros de sangre del leucémico y la introducción paralela de igual cantidad de sangre de los donantes. Parece ser que los efectos que se logran, aunque no definitivos, son notoriamente superiores a los de la transfusión ordinaria; mas su técnica es dificultosa y el coste elevadísimo, por lo que no puede recomendarse como proceder de aplicación clínica corriente. Sería pues de desear un mayor número de comprobaciones, y junto a ello un perfeccionamiento del método.

Permitid en este punto, una corta digresión, una escapada al artículo inicial. Junto a Mary yace en su camita otro pequeño de solo dos años, también leucémico agudo; recibe transfusiones sanguíneas, pero sus venas, tan finas y débiles, han sido perforadas ya tantas veces que resulta difícilísima cada nueva punción. Un día inténtase varias veces la transfusión, pero en vano una y otra vez. Por fin una de las enfermeras llama al Dr. Ritter, un miembro destacado de la Clínica; acude éste, y serenamente, después de un par de intentos, entra en vena y fija la aguja. La transfusión se realiza felizmente, y una vez acabada, toma al pequeño, y paternalmente, con toda naturalidad, le acuna y duerme en sus brazos.

Entonces la enfermera, curiosamente, pregunta al doctor Ritter cómo es que pudo lograr la punción, tan difícil, de

aquella vena. Y éste contesta con toda sencillez, y con una admirable humildad, que se limitó a cerrar un momento sus ojos y a rezar. La Oración, y la firme resolución en su labor: he aquí aquello que tantas veces hace al médico grande y diferente de los demás hombres.

*Antibióticos.* Fuera extraño, sin duda, que en la era terapéutica actual —la de los antibióticos, a no dudar— no hallásemos también en este lugar estos poderosos agentes terapéuticos. Puesto que en las leucemias, las agudas sobre todo, se dan mucho los fenómenos y síntomas infecciosos, tal en las mucosas o la piel, tal en las diversas vísceras, su empleo es correcto y lógico. El más empleado es la penicilina, a la dosis mínima de 400.000 unidades diarias y hasta de 1.000.000 debiéndose observar que su interrupción nunca ha de ser precoz, ni siquiera ante los efectos favorables que pudieran ser abrumadores; conviene más bien prolongarla durante unos días.

Otras veces se emplea Aureomicina o Terramicina, a la dosis media de 2 a 3 gramos diarios, y de modo más excepcional los restantes antibióticos. Además, los autores partidarios de la teoría infecciosa de la leucemia argumentan que esta acción antiinfecciosa de los antibióticos resultaría coadyuvante y aliada de la espontánea del plasma propio, y más todavía de la que se estima unida a la transfusión sanguínea. Con una o con otra base teórica, su empleo en la práctica es lógico y eficaz, y por lo tanto muy recomendable.

*Utilización de las radiaciones.* Podemos distinguir en este campo dos modalidades distintas: a) la radioterapia profunda, de utilización muy antigua ya, y b) el empleo de las sustancias radioactivas, que apenas si cuenta con un decenio de existencia. Para Sturgis, el hematólogo norteamericano, la Radioterapia continúa siendo hoy uno de los agentes de más probada eficacia para el tratamiento de buen número de leucemias crónicas; en las agudas, al contrario, no solamente resulta ineficaz, sino en opinión de casi todos los autores

perjudicial incluso, y por lo mismo contraindicado su empleo. Para unos clínicos sería mejor la técnica de irradiación local en los órganos más particularmente afectados desde un principio, o como consecuencia de las metaplasias (ganglios linfáticos, bazo, hígado, huesos, etc...), así Teschendorf con su técnica y el mismo Sturgis. En tanto que otros, como Osgood, aconsejan más bien el proceder de irradiación general del organismo, «en spray», naturalmente con dosis pequeñas y repetidas.

Todo enfermo sometido a radiación terapéutica ha de ser vigilado escrupulosamente, a fin de señalar con precocidad los primeros síntomas de posible intolerancia o acción perniciosa (astenia intensa, náuseas y vómitos, eritemas, el típico catar...), que obligarían a la interrupción fulminante del tratamiento; y regulado en cuanto a dosis y frecuencia por el comportamiento del cuadro hemático, del rojo por su mayor valor pronóstico, y del blanco como módulo de la marcha del tratamiento. Actuando de esta manera, prudentemente, los pacientes pueden ser mantenidos durante años enteros en un estado excelente, de salud plena, o cuando menos y según la frase de Sturgis «razonablemente satisfactorio» y con las mínimas molestias. Se ha de contar, empero, con el fenómeno de la «radiatorresistencia», en virtud de la cual los órganos hematopoyéticos del sujeto leucémico responden a cada nueva etapa de radiación con efectos francamente menores, hasta llegar a una de ellas en que se muestran completamente resistentes; de aquí el consejo de administrar prudentemente tal elemento terapéutico.

En cuanto a las sustancias radiactivas, las impresiones que nos van llegando de los centros que las utilizan son cada vez más satisfactorias; lástima que todavía este empleo resulte difícilísimo, si es que no imposible, fuera de aquellos países que disponen de los grandes centros productores de la energía radiante. Eliminados ya por inadecuados todos los correspondientes a la serie del torio, es el P 32, o radiofósforo, el



producto que se utiliza en la actualidad, con la ventaja de un empleo extraordinariamente cómodo y práctico. Basta una primera dosis de 5 mC., administrada endovenosamente y en una o varias inyecciones a lo largo de una semana, que puede reiterarse en igual dosis o bien algo inferior, de 3 a 4 mC. pasadas seis semanas y si es que el efecto no fué suficiente. También puede ser administrado por vía oral, si bien con la desventaja de su menor fijación y consiguiente aprovechamiento que por la vía endovenosa. La eliminación urinaria asciende a solo un 25 por 100, como máximun, para el caso de la administración endovenosa, y hasta un 50 por 100 cuando se emplea la vía oral.

Para Sturgis, que lo ha empleado ya bastantes veces, se trata de un proceder cómodo y eficaz, y además sin peligro alguno, tanto para el mismo paciente que a tales dosis nunca experimenta el menor contratiempo, como para quienes le rodean, ya que no se emiten radiaciones secundarias de tipo penetrante. Lawrence, nombre de muy reciente actualidad con motivo del tratamiento del Cardenal Stepinac, ha sido el principal investigador del radiofósforo. El fué quien pudo demostrar cómo esta sustancia se fija en el organismo de los ratones leucémicos, en el bazo y en los ganglios linfáticos, en cantidades dobles cuando menos que en los mismos órganos de los animales testigos, normales; exactamente lo mismo pasa con la médula ósea, mostrando así una afinidad selectiva por todos los tejidos de mayor actividad celular, que es precisamente la base en que se asienta su actividad terapéutica. Sobre la base de sus aplicaciones clínicas este mismo autor ha publicado ya una estadística, en la que figuran más de 100 casos de leucémicos tratados y con una supervivencia mayor de 5 años en el 33 por 100 de los casos; desde luego los mejores resultados corresponden siempre a las fórmulas crónicas de las leucemias.

*Estudio de los antimitóticos o carioclásticos.* En éste el grupo de fármacos en el que más intensamente se trabaja

en la actualidad, y que pueden mostrar mayores hallazgos y progresos. Comprende una serie de sustancias químicas distintas que tienen una propiedad común a todas: la de frenar o inhibir, e incluso suprimir, el proceso de reproducción y desarrollo celular, actuando de modo especial sobre las etapas iniciales del mismo y consiguientemente sobre los elementos celulares más jóvenes. A esta propiedad responde su calificativo de «antimitóticos», y el más reciente todavía de «citoestáticos» (Heilmeyer), y cuando menos teóricamente representan medios adecuados para realizar un tratamiento patogénico de las leucosis. Sin embargo, todavía no es bien conocido el mecanismo íntimo de tal acción inhibitoria, aún cuando parece lógico que pueda descansar en los indudables efectos sobre los núcleoproteidos celulares, y menos veces sobre los protoplásmicos; también parece lógico pensar en una modificación de los sistemas fermentativos imprescindibles para la vida celular, y sobre todo para las síntesis del crecimiento, desarrollo y reproducción celular.

El *arsénico*, el más antiguamente empleado, puede figurar en este grupo por derecho propio, ya que actúa como un veneno protoplásmico de las células leucémicas, particularmente sensibles a él, y mediante interferencia de las oxidaciones celulares. Ciertamente, sus efectos son menos acusados que los de los otros fármacos más modernos, y por lo mismo ha quedado un poco relegado en su empleo, que se prefiere para los períodos de descanso o intervalo, y desde luego en las formas crónicas. Continúa utilizándose el licor de arsenito potásico al 1 por 100 (solución de Fowler), el ácido arsenioso por vía inyectable, en solución al centésimo, y algún otro preparado aislado. Siempre por períodos de 3 ó 4 semanas, y vigilando los posibles signos de intolerancia, como náuseas y vómitos, diarreas, y las curiosas pigmentaciones cutáneas

El núcleo principal de los antimitóticos está constituido por tres series de cuerpos, a saber: el uretano, las mostazas nitrogenadas, y los cuerpos llamados antagonistas del ácido

fólico. El *uretano* es posiblemente el más empleado de todos, dada su facilidad de adquisición y manejo, sus excelentes efectos, y en general la menor toxicidad y riesgo. Desarrolla una acción inhibitoria general sobre todas las células blancas sanguíneas, pero de modo preferente sobre las células patológicas de la leucemia, o sea las células primitivas medulares, y tanto sobre las de la serie mieloidea como sobre las linfoides y las monocíticas (Hadow, Patterson, Heilmeyer, Jürgens, Pedro Pons...).

Es curioso, y se ha comprobado repetidamente, que no parece determinar destrucciones en las células patológicas, puesto que nunca se pueden comprobar alteraciones estructurales en los leucocitos, ni aumento en la eliminación de ácido úrico por orina, etc., siendo su acción dominante la inhibitoria y frenadora.

Hoy se utiliza en todos los tipos de leucemia, así como en las mismas reacciones leucemoides, y cuanto más precozmente mejor, comprobándose sus buenos efectos muy rápidamente — tanto sobre el cuadro hemático como sobre el clínico general — y de manera especial en las formas crónicas. En cuanto a las agudas, y a los brotes agudos de las crónicas, la creencia más extendida es la de que apenas si tienen valor, y por tanto que no deben utilizarse (Sturgis); pero en contra de esto pueden aportarse también descripciones de casos (y yo podría aducir dos, personales) muy favorablemente modificados con el empleo de este medicamento. Entendemos, pues, que no se ha dicho todavía la última palabra al respecto, y que deben proseguir las investigaciones en este sentido.

Es muy frecuente también, y aconsejable, su empleo combinado con la radioterapia, con lo que puede conseguirse alargar mucho los intervalos entre dos series de radioterapia; y también con el arsénico, simultánea o mejor sucesivamente. Las dosis y vías de aplicación han sido muy sistematizadas ya desde los primitivos trabajos de Patterson y colaboradores, y han quedado reducidas a la vía oral (sellos, grageas,

poción...) y la rectal (supositorios), abandonándose la administración endovenosa por su mayor dificultad y el riesgo de la fleboesclerosis. La dosis media oscila alrededor de los 4 gs y la total, necesaria para lograr un efecto terapéutico, es variable entre 40 y 300 gs. Se recomienda, sin embargo, y como una pauta razonable la de administrar solamente de 200 a 250 gs. en cada una de las etapas. Naturalmente, que en todos los casos se ha de procurar una vigilancia muy regular y frecuente del cuadro hemático leucocitario.

Este fármaco puede dar lugar también a manifestaciones tóxicas, y aún mortales, de las que es preciso encontrarse advertido. Las manifestaciones más leves son digestivas, de simple irritación o intolerancia, como anorexias pertinaces, náuseas y vómitos, y también de otros aparatos como la somnolencia clásica que en ocasiones puede hacerse muy marcada. Entre las graves figuran las lesiones renales y hepáticas, ambas de tipo irritativo tóxico, con insuficiencia funcional de las respectivas vísceras, y necrosis en casos excepcionales. Se ha de considerar también la posible presentación de manifestaciones infecciosas generales, o localizadas, durante el tratamiento, sobre lo cual ha llamado la atención particularmente Heilmeyer, y que parecen ser debidas a una alteración leucocitaria especial, que impide a estas células actuar como elementos defensivos, y sobre todo el acudir, para su concentración, a los focos de infección; de aquí, la evidente necesidad de emplear de modo rápido los antibióticos a dosis altas una vez llegado el caso.

Finalmente, el riesgo fundamental de este medicamento, es el de una acción inhibitoria desmesurada, extraordinaria, que no siempre requiere de grandes dosis para producirse, sino que puede descansar en una particular sensibilidad del órgano hematopoyético correspondiente a cada caso, pudiendo así fácilmente, sorprender a los médicos. Se han descrito algunos casos mortales, de evolución muy rápida, con enormes leucopenias, y que al mismo tiempo presentaban anemias de

tipo aplástico y reversible (Ohler, Webster...), incluso con cantidades de uretano francamente por debajo de los 100 gs. Todo esto podrá ser evitado merced al examen frecuente del cuadro hemático.

*Mostazas nitrogenadas.* Estos cuerpos nacidos en principio para la Guerra (Iprés, julio de 1917) y empleados luego en la Paz como elementos beneficiosos para el hombre, han sido utilizados en el tratamiento de las leucemias, basándose en su potente acción antimitótica tisular, y con preferencia sobre las formas celulares jóvenes y muy activas. Se trata de síntesis químicas muy tóxicas por lo general, que necesitan ser empleadas con sumo cuidado y precaución, y desde luego en tratamientos más bien breves, al menos en la modalidad endovenosa; pueden ser reiterados después de intervalos de descanso.

Los primeros cuerpos de este grupo empleados lo fueron por la vía intravenosa, —biscloroetilamina y tribetacloroetilamina— y con determinadas precauciones, dada su fuerte acción trombosante y esclerosante de los vasos, a la dosis habitual de un mg. por cada 10 kilos de peso corporal y hasta un maximum de 7 mg. dosis que se reitera a días alternos hasta alcanzar el tope máximo de los 30 mg. Apenas es inyectada la mostaza nitrogenada desaparece muy rápidamente de la sangre circulante, y entre 2 y 5 minutos más tarde ya no es posible demostrar su presencia, quedando fijada en los tejidos —el hematopoyético entre ellos— donde desarrolla su acción en seguida. Resulta sumamente fácil atravesar la divisoria entre lo útil y lo tóxico, y entonces se desarrolla un síndrome aplástico medular general que con mucha facilidad puede terminar con la vida de los pacientes; todo ello invita, por lo tanto, a una enorme prudencia en la utilización.

Ulteriores investigaciones, ya en verdad contemporáneas (1950 y siguientes) condujeron a la síntesis de productos terapéuticamente análogos, pero que pueden ser utilizados por la vía digestiva, oralmente, y además incomparablemente

menos tóxicos. Todo ello hace que vayan siendo más utilizados cada día, y entre ellos hemos de citar a la «trietileno-melamina o TEM, abreviadamente», que introducida por Rhoads ha sido empleada sobre todo por Karnofsky y sus colaboradores en estos dos últimos años. Las dosis aconsejadas son las de 2,5 a 5 mg. por día alterno, y hasta un total de 25 mg.; se suspende entonces el tratamiento siquiera durante dos semanas, para volver a repetirlo si es que el examen hemático así lo aconsejara. También se estudia hoy la posibilidad de encontrar una dosis de mantenimiento, que repetida cada 15 ó 20 días pudiera permitir largos espacios de tiempo sin alteraciones patológicas y sin necesidad de ningún otro tratamiento.

Más modernamente aún, en el curso de este mismo año 53, se vienen publicando los primeros resultados conseguidos con el «Myleran», otro citoestático introducido también por Haddow y colaboradores (la misma escuela inglesa que introdujo el uretano), también para administración oral, y que tiene una fórmula química totalmente distinta de las anteriores aminas nitrogenadas, puesto que responde a la siguiente agrupación: 1 : 4 dimetanosulfoniloxibutano. Parece ser extraordinariamente eficaz en las formas mieloideas, puesto que inhibe la formación de granulocitos sin afectar nada, dentro del margen de las dosis terapéuticas, a los demás elementos celulares. Continúa su estudio en el momento presente, y todavía no está disponible en el comercio para uso general.

Si quisiéramos ahora sintetizar cuál sea la utilidad real de estas mostazas nitrogenadas en el tratamiento de las leucemias, pudiéramos decir —parafraseando las afirmaciones de Karnofsky—, ...que sus efectos terapéuticos son muy rápidos, más que los de la radioterapia, pero también bastante menos duraderos; que sus dosis terapéuticas son muy fáciles de estudiar y aún de conseguir, y sobre todo que su costo y facilidad de manejo son incomparablemente mayores que los

de los otros medicamentos. Ahora bien si se comparan con el uretano, forzoso es señalar que representan fármacos mucho más peligrosos.

En cuanto a los *antagonistas del ácido fólico*, son así mismo fármacos de reciente adquisición (1946 en adelante), y con aplicación a la terapéutica de las leucemias de solamente 3 ó 4 años. Los más empleados han sido la «ametopterina» y la «aminopterina» y singularmente este último, que parece haberse mostrado el más eficaz a la dosis terapéutica diaria de 2 mg. para el adulto, y de 0,5 a 1 mg. en el niño, oralmente, y durante unos pocos días con una cuidadosa vigilancia clínica y del cuadro hemático, este último como índice de su acción. Los datos que nos aportan los hematólogos norteamericanos, que son los únicos con verdadera experiencia de estos medicamentos, pudieran resumirse así: los resultados eficaces de la aminopterina y cuerpos similares suelen apreciarse con claridad en la segunda o tercera semana del tratamiento, y de modo especial en las formas agudas o subagudas, y en los brotes agudos de las formas crónicas. En la infancia, parece lograrse entre un 50 y 75 por 100 de curaciones o mejorías francas, al menos transitoriamente; en los adultos la proporción llega sólo al 25 por 100, dentro de los brotes agudos en las formas crónicas.

También aquí se ha de considerar la posibilidad de acciones desagradables y aun perjudiciales, que pueden agruparse en dos apartados: a) la acción paralizante excesiva sobre médula ósea, con desarrollo de aplasia panmielopática y afectación especial del sistema trombocitario, con lo cual pueden desarrollarse síndromes hemorrágicos graves, sobre todo en las mucosas; b) acciones destructivas sobre el epitelio y las mucosas del tracto digestivo, que además aparecen muy precozmente; se producen ulceraciones en boca y farínge, y en seguida vómitos, y sobre todo diarreas de tipo hemorrágico, que traducen al fin y al cabo la lesión necrótica de la mucosa y pared intestinal. Más excepcionalmente se ha descrito en los

adultos, y únicamente en el caso de tratamientos más prolongados, la presentación de alopecias, que curiosamente suelen afectar sólo a los hombres y desaparecer tras un cierto tiempo, de tal manera que el pelo vuelve a salir espontáneamente, aun cuando el tratamiento continúe con las dosis aisladas de mantenimiento.

Debe advertirse que, en opinión de algunos clínicos como Dameshek, Bernard..., tales signos tóxicos no deben ser valorados peyorativamente, es decir, como inconvenientes y nocivos, sino que muchas veces constituyen la verdadera señal de la eficacia del tratamiento: ni la hemorragia, ni la ulceración o la diarrea, por tanto, habrían de ser temidos de no ser extraordinariamente intensos. Es afirmación que se nos antoja un tanto peligrosa y no debidamente fundamentada, mas en todo caso parece ser que estas alteraciones se compensan rápidamente mediante transfusiones masivas y el empleo de antibióticos. Todavía no se conoce exactamente el modo de actuar, ni el mecanismo íntimo de estos cuerpos, en sus efectos sobre el organismo de los leucémicos, pero desde luego se acepta la acción antimetabólica —determinante general del grupo— que parece ha sido comprobada ya por Gurz, en experiencia «in vitro», y en la que colaborarían los antagonistas antifólicos, al destruir o anular a determinados factores accesorios, fermentativos o no, necesarios para el desarrollo de las células inmaduras, leucémicas. Es un terreno todavía en período de estudio y plena experimentación.

*Cortisona y corticotropina.* La acción de estas dos sustancias, aunque análoga a la de los cuerpos que antecede, no puede ser incluida ya dentro del grupo de los antimetabólicos, y por ello procédese a estudiarla en grupo aparte. Su introducción en el tratamiento de la leucemia se debió, simplemente, al hallazgo de sus acciones experimentales sobre la sangre periférica de los animales, en la que de una manera constante determina linfopenia, por linfoólisis y tan intensa en ocasiones que puede llegar a la necrosis del tejido linfoideo



cuando éste se cultiva junto con la hormona (Heilman); también estímulo granulocitario, a excepción de los eosinófilos que descienden siempre, y por último, aumento de los glóbulos rojos con crisis reticulocitaria clarísima. Este conjunto de acciones parecían indicar, por tanto, una acción normalizadora o regularizadora de la actividad hematopoyética general, y de la leucopoyética en especial, que podría ser utilizada para el caso de las leucemias linfoides en primer lugar.

Sin embargo, el resultado de las observaciones clínicas, poco extensas aún, no es concluyente ni siquiera satisfactorio, apareciendo numerosas diferencias e imprecisiones, tanto en uno como en otro tipo de leucemias, que no permiten todavía señalar una norma fija aceptable. Únicamente se podría afirmar, y ello con evidentes reservas y salvedades, que puede mostrarse bastante eficaz en los casos de leucemia aguda o subaguda y más en la linfoide; que su influjo resulta muy desigual sobre los distintos tipos de leucemias crónicas, y que tanto en uno como en otro caso, inevitablemente, vuelve a reproducirse el cuadro y la reacción leucémica cierto tiempo después de interrumpido el tratamiento. En algunas ocasiones, parece responder a una segunda y a una tercera cura posterior, pero sin que exista seguridad ninguna. También parece confirmarse que su empleo resulta más fácil, y sobre todo eficaz y beneficioso, en el niño que el sujeto adulto.

Las dosis recomendadas por Dameshek, Sturgis, etc..., para el adulto son de 75 mg. de cortisona cada 6 horas, es decir (300 mg. diarios), y de 25 mg. de ACTH igualmente cada 6 horas (100 mg. diarios), ambas durante unas 3 semanas, reduciendo luego a la cuarta parte, es decir a sólo 75 mg. de cortisona, o 25 de corticotropina, que se emplea ya como dosis de mantenimiento. Se trata de un tratamiento muy poco utilizado en verdad si se atiende al enorme costo que requiere y a la inseguridad del resultado, de aquí la casuística relativamente pequeña de que puede disponerse. En algunos casos,

refractarios ya a todo otro tratamiento anterior, puede ser de indudable interés y oportunidad, y no es extraño que puedan lograr todavía una modificación favorable, específica, o simplemente por el estímulo que sobre las funciones vitales de todo el organismo opera. También se ha descrito aquí alguno de los casos típicos, desagradables, de hiperfunción cortico-suprarrenal; con obesidad, edema, hirsutismo, etc., que este tratamiento puede desencadenar. En general puede afirmarse, que hoy se estiman sus efectos inferiores en conjunto a los que pueden lograrse con el grupo de medicamentos antibióticos, y de modo particular con los antagonistas fólicos para el caso de las leucemias agudas.

Señalemos también, siquiera sea brevemente, la utilización de la *cura polibromurada*, defendida por el Dr. Bañuelos para las leucemias, lo mismo que para los tumores malignos, y en el supuesto de tener todos ellos naturaleza virásica. Esta cura se realiza como es bien sabido mediante una asociación de bromuros (bromuros de potasio, de sodio y de amonio) y a la dosis de 3 a 5 gr. diarios; en poción o en comprimidos, y se prolonga bastantes meses. No existen datos experimentales concretos acerca de su mecanismo de acción, si se exceptúa el hecho de su rápida y muy amplia fijación por los tejidos orgánicos y ante todo por la sangre; el desplazamiento del ión Cl, y posiblemente del I, en virtud de su presencia; y finalmente una muy probable acción reguladora o normalizadora del cuadro sanguíneo.

Existen, en cambio numerosas observaciones clínicas que demuestran su benéfico influjo, y de manera especial durante los períodos de evolución lenta y crónica. En éstos es, pues, en los que puede tener mayor utilidad, en calidad de cura de mantenimiento, y así se viene realizando en la actualidad por muchos clínicos y nosotros entre ellos. Precisa de estudio mucho más detenido y extenso.

En cuanto a la *esplenectomía* —participación de la Cirugía en el tratamiento de las leucemias— que ya muchos años

ha fué recomendada, parece ser que ha vuelto a merecer cierta atención en estos últimos años. Sin embargo, su empleo es muy discutido y para muchísimos casos ilógico sin duda. En una reciente revisión del problema, debida a Fisher, Welch y Dameshek, se concluye que debe quedar reducida para un muy pequeño número de casos, inferior desde luego al 5 por 100, y que deben reunir determinadas características. Tales serían la esplenomegalia enorme, resistente a todo otro tratamiento incluso el radioterápico, y que produjera dolor persistente y molestias de tipo compresivo. En segundo lugar, cuando a la par del tratamiento del trastorno leucémico, la anemia concomitante sea de tipo hemolítico claro, en lugar del aplástico habitual; ello haría suponer la existencia de una hiperfunción esplénica, y por lo mismo que la extirpación del órgano sería lógica, pensando patogénicamente.

Fuera de estos casos, no parece existir indicación verdadera alguna para tal intervención quirúrgica. Se aconseja además, teniendo en cuenta la seria agresión que para el organismo supone esta operación, y también el deficiente estado de sus defensas generales, que se haga preceder de una cura transitoria con cortisona o ACTH, durante 10 a 15 días.

### **Normas de aplicación.**

Según acabamos de ver, el médico de nuestros días dispone de un respetable arsenal terapéutico para el tratamiento de las leucemias, ciertamente más valioso por su número que por su calidad específica, pero de todas suertes eficaz. El recto criterio de cada uno será el que haya de seleccionar uno u otro medio y combinarlos de modo oportuno a fin de obtener en cada caso concreto el máximo fruto terapéutico posible. Con todo, y de una manera general, pueden señalarse ya ciertas normas, nacidas de la experiencia reiterada,

y que pueden hacer más fácil la decisión de cada momento; sin que haya de olvidarse tampoco el factor económico, decisivo en tantos casos, y el extraño influjo de los imponderables.

Las *leucemias crónicas* pueden formar un primer grupo con indicaciones esencialmente iguales. En ellas se recomienda utilizar primeramente la radiación con rayos X o el radiofósforo, o bien el uretano, según las circunstancias de ambiente, para más tarde continuar con el arsénico, o con la cura bromurada en los períodos de intervalo. Una y otra modalidad de tratamiento puede repetirse varias veces, si es que así lo exigiesen nuevos brotes; así como para algunos de ellos más agudo o violento, hacer uso de los antagonistas fólicos, y excepcionalmente de las mostazas nitrogenadas si es que se llega a comprobar la resistencia general para los otros factores, antes empleados. Mediante estas técnicas, oportunamente combinadas, se logran hoy fácilmente largas supervivencias y en estado de salud aparente o práctica; algún caso existe ya descrito de más de 20 años, aunque claro es como excepción.

En el caso de las *leucemias agudas* el método de elección en nuestros días parece ser el empleo de los antagonistas del ácido fólico, con los que se logran efectos sumamente favorables, particularmente en los niños, y que pueden ir combinados, y todavía mejor precedidos, de una cura corta con Cortisona, de modo especial cuando la situación sea de inminente amenaza para la vida.

En este caso, también tienen especial interés las transfusiones sanguíneas y el empleo combinado de los antibióticos; asociación que determina en ocasiones dramáticas transformaciones de la situación del leucémico agudo, y que debe ser reiterada y continuada durante bastantes días a fin de asegurar el efecto y combatir las posibles acciones secundarias de los otros elementos terapéuticos. Una vez pasado el período agudo propiamente tal, o el brote agudo en el supuesto de una forma crónica, el planteamiento del programa terapéutico

habra de ser exactamente el mismo de las formas crónicas y prolongadas.

En cuanto a algunos *tipos especiales*, mucho más raros como es bien sabido, cual la monocítica y la leucemia de células basófilas, se recomienda sean tratados con la misma pauta que la de las leucemias agudas, aun cuando en general la respuesta suele ser bastante menos favorable. Un reducido grupo de clínicos estima preferible, en estos casos, iniciar el tratamiento con las radiaciones, pero es un criterio poco extendido y desde luego francamente peligroso, ya que en estas formas son frecuentes las aleucémicas, o las que cursan con graves anemias, y una y otra característica representan un enorme riesgo para el empleo de las radiaciones.

Finalmente, todas aquellas leucemias que se acompañan de tumoraciones localizadas y bien destacadas, como en el caso de el mieloma, el cloroma, y la leucemia de células plasmáticas, etc..., parecen responder mejor que a nada a la radioterapia en primer término, y posteriormente a las mostazas nitrogenadas.

### **Profilaxis de las leucemias.**

Como un apéndice a este apartado, de los problemas del tratamiento, se presenta el de la prevención o profilaxis, que siquiera de modo esquemático deseamos abordar en este modesto trabajo. ¿Es que, realmente, puede darse una profilaxis de los distintos cuadros leucémicos de las leucosis? Si se acepta la teoría infecciosa como origen y naturaleza de la misma, evidentemente que sí y con pleno derecho. En el supuesto, empero, de las otras hipótesis, la tumoral, la hiperplásica simple, etc., muy difícilmente.

Los defensores de la teoría infecciosa argumentan de la manera siguiente: a) existen pruebas sobradas de la naturaleza infecciosa, virásica, de la leucemia aviar, y de su contagiosidad

con posible transmisión de unos a otros animales. b) Igualmente, existen pruebas de la producción experimental de la leucemia en el cobaya, a partir de cepas humanas, y asimismo de la transmisibilidad por contagio desde estos a otros animales. c) De otra parte, se admite ya la presencia de formas leucémicas inaparentes, o en latencia, que tanto en los animales como en el hombre interrumpen su evolución sin llegar a determinar la enfermedad grave o irreversible; estas constituirían, por tanto, una gran parte de las leucemias curables. d) Las leucemias, tanto en la especie aviar, como en los mamíferos investigados, pudieran ser transmitidas —en calidad de vector o huésped intermediario— por determinadas especies de parásitos cutáneos del grupo de los pulcídos, que muy a menudo aparecen sobre los respectivos animales, y que por su marcada actividad hematófaga podrían perfectamente realizar la inoculación del virus patógeno. Es este un tema en el que actualmente se trabaja a fin de comprobar la capacidad infectante del vector parásito. e) Analógicamente, y supuesta la amplia difusión de la leucemia en algunos animales, de tipo doméstico y utilitario, pudiera concluirse que estos animales serían los reservorios de la infección, y a partir de ellos se haría el contagio del hombre: bien por vía directa, mediante el roce de partes erosionadas, bien indirectamente, a través del parásito intermediario que con su picadura inocularía el virus leucémico.

En este punto ya, nace la posibilidad, y aun la necesidad de la profilaxis, que lógicamente habría de orientarse en un doble sentido, contra el reservorio y contra el mismo virus y señalando los objetivos siguientes: 1.º el virus de la infección; 2.º el animal doméstico reservorio de la virasis; 3.º contra el ectoparásito transmisor; 4.º desarrollando una posible vacunación o prevención individual para el caso de un peligro acuñante o probable. Naturalmente que todo esto no representa sino una hipótesis de trabajo, muy sugeridora es verdad, pero que requiere una enorme labor de comprobación y desarrollo

en cada uno de sus puntos. Con ella se abre una nueva ruta, dentro de la intrincada red de caminos que recorre todavía la investigación de la leucemia.

\* \* \*

Transcribamos ahora, al cabo ya de nuestro trabajo, un par de escenas, finales también en la narración que comentamos. En la primera, los padres de Mary regresan a su hogar con la hija gozosamente recuperada y exclaman y piensan de este modo: «...quién podría sentir y describir nuestro entusiasmo y alegría al volver con la hija que ya pensábamos definitiva e irremediablemente perdida... No es recto ni lógico el aceptar pasivamente la muerte, con criterio fatalista e indefenso. Todos hemos nacido para morir, pero a nadie se le pide que haya de invitar a la muerte, y anticiparse a su encuentro. Incluso, aunque Mary retrocediera, con un nuevo brote, y sucumbiese luego como Rita o como Danny, sus antiguas compañeras de Clínica, nunca olvidaríamos que hicimos por ella todo cuanto humanamente fué posible. Y todo ello sería siempre un inmenso consuelo para nosotros».

Y enfrente, la segunda escena, la de la madre atribulada, la de Danny quien murió, casi repentinamente, en un brote leucémico agudo. Esta se despide del Jefe de la Clínica, y —resignada y serena, valerosamente— le encarece con viveza un único ruego y deseo: «el de que no desmaye, ni un ápice siquiera en el esfuerzo y continuidad de su obra. Doctor, su tarea personal y la de sus colaboradores la juzgo sumamente importante, excepcional. Ni debe ni puede detenerse, en tanto la cura definitiva y cierta no sea conseguida».

He aquí pues dos posturas posibles, muy humanas, patéticas y aleccionadoras ambas. Mas por encima de ellas vemos nosotros otra tercera, que la supera y sublima; la Providencialista, que es la más adecuada para nuestras tierras y nuestros hombres. Ni la vida ni la muerte son patrimonio de los

hombres, sino exclusivo de Dios. Las enfermedades, curables o no, también son designio y criaturas suyas, que una vez representan accidentes de la vida, y las otras instrumentos de la muerte. Quizás las leucemias sean todavía unas de aquellas enfermedades que, muy sabiamente, nos recuerdan a diario la pequeñez e impotencia del hombre, y su absoluta dependencia del Creador; quizás también puedan ser en un breve plazo, y como los hechos nos van confirmando velozmente, otras de aquellas que, vencidas, la Providencia ofrece como presea y triunfo de la Medicina y de los médicos: es decir, de aquellos hombres que trabajan con optimismo y con fe, con subido amor al prójimo, y de buena voluntad.

HE TERMINADO