



Enfermedad de Farber

Lipogranulomatosis, rara afección hereditaria de transmisión autosómica recesiva que se caracteriza por el déficit de ceramidas y acumulo de ceramida en los lisosomas de las células

Selección de trabajos de Sidney Farber

Fothergill, LeRoy Dryden; Dingle, J.H.; Farber, S.; Connerley, M.L. Human encephalitis caused by the virus of the Eastern variety of equine encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 1933; 219: 411.

Farber, Sidney. *The Postmortem Examination*. Springfield, Thomas Ed., 1937

Farber, Sidney. Unexpected death in early life. *New England Journal of Medicine*, 1938; 219: 836.

Sidney Farber (1903-1973)

José L. Fresquet Febrer

Universitat de València, España

Versión en pdf de:

<http://www.historiadelamedicina.org/farber.html>

Diciembre de 2014

De patólogo a médico clínico, investigador y experto en patología pediátrica, Farber estaba convencido de que entre la ciencia y la cura del cáncer sólo tenía cabida la investigación, recursos económicos suficientes y la voluntad de la comunidad para llevar a cabo sus objetivos [1]. Se le considera como uno de los primeros médicos que hizo frente a cánceres no sólidos —la leucemia— mediante la introducción de drogas (quimioterapia). Otro de sus logros fue cambiar la forma de obtener fondos para la investigación contra el cáncer, introduciendo procedimientos de mercadotecnia e implicando a personajes populares, fundaciones y filántropos así como a instituciones públicas.

Sidney Farber nació el 30 de septiembre de 1903 en Buffalo, Nueva York. Su padre, Simon Farber, era banquero en Polonia y emigró a finales del siglo XIX a los Estados Unidos donde trabajaba en una compañía de seguros. La familia vivía integrada en una comunidad judía en las afueras de la ciudad. Sidney era el tercero de catorce hijos [2].

Se graduó en la Universidad de Buffalo en 1923 y para pagarse los estudios tocaba el violín en salas de baile. Como sabía alemán pudo estudiar en las Universidades de Heidelberg y de Friburgo. Con su expediente pudo ingresar en la Universidad de Harvard en segundo año. Obtuvo el título en 1927. El hecho de pasar antes por Heidelberg o por alguna universidad alemana no era raro para los judíos ya que les era difícil encontrar plazas en las universidades de los Estados Unidos [3].

Realizó la formación de postgrado en anatomía patológica en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston y en el Hospital infantil. Tuvo como mentor a Kenneth Blackfan (1883-1941). Entre 1828 y 1829 pasó unos meses como asistente invitado en el Instituto de Patología de la Universidad de Munich. En 1928 se casó con Norma C. Holtz-

Farber, Sidney; Hill, A.; Connerly, M.L.; Dingle, J.H. Encephalitis in infants and children caused by the virus of the eastern variety of equine encephalitis. Pathologic and clinical study. *Journal of the American Medical Association*, 1940; 114, 1725–1730.

Green, William T.; Farber, S. Eosinophilic or solitary granuloma of bone. *J Bone Joint Surg Am*, 1942; 24(3): 499–526.

Farber, Sidney; Shwachman, H.; Maddock, C.L. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 1943; 22, 827–838.

Farber, Sidney. Nature of some diseases ascribed to disorders of lipid metabolism. *American Journal of Diseases of Children*, 1944a; 68: 350–356.

Farber, Sidney. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Archives of Pathology*, 1944b; 37, 238–250.

Farber, Sidney. Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer. *Blood*, 1949; 4, 160–167.

Farber, Sidney. A lipid disorder-disseminated 'lipogranulomatosis' – a syndrome with similarity to, and important difference from Niemann–Pick and Hand–Schüller disease. *American Journal of Diseases of Children*, 1952; 84, 499–500.

Gross, Robert E.; Farber, S.; Martin, L.W. Neuroblastoma sympatheticum. A Study and Report of 271 Cases. *Pediatrics*, 1959; 23(6): 1179–1191.

D'Angio, Giulio J.; Farber, S.; Maddock, Ch. L. Potentiation of X-Ray Effects by Actinomycin D.

man, escritora de cuentos infantiles. Vivieron en Brookline y tuvieron cuatro hijos.

En 1929 fue nombrado primer patólogo a tiempo completo del Hospital infantil de Boston y ayudante de anatomía patológica en la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard. Entre 1935 y 1936 estuvo becado (Harvard's Moseley Traveling Fellow) en el Laboratorio de Farmacodinamia de la Universidad de Gante, Bélgica, con Corneille Heymans (1892-1968) [4].

El tema del cáncer preocupaba cada vez más a la sociedad del siglo XX. Cirugía y radioterapia se utilizaban contra algunos tipos de tumores sólidos. El problema de la leucemia no se parecía al resto de los cánceres. Sydney Farber se concentró en esta variante y se preguntó cómo podía medir o cuantificar su "tamaño", su extensión. Era tan fácil como extraer una muestra de sangre o de médula ósea y observarla al microscopio. No resultaría complejo poder medir la eficacia de una sustancia que se administrara contra la leucemia; además, podría seguirse su evolución. Como señala Murherjee se trataba de acometer lo simple o sencillo para explicar lo más complejo [5].

Desde Ehrlich la quimioterapia de síntesis, especialmente la etiológicamente orientada, estaba dando frutos valiosos para la medicina. Mencionar sólo la importancia de la penicilina; en 1942 Merck despachaba el primer lote de esta sustancia de apenas cinco gramos y medio. Esa misma década aparecían el cloranfenicol, la tetraciclina y la estreptomina. En esos momentos también se hacían cultivos del virus de la polio que culminarían con las vacunas de Sabin y Salk. Paralelamente las condiciones de higiene de la población estaban cambiando así como las de la asistencia sanitaria. Las enfermedades infecciosas disminuían de forma drástica en los países más desarrollados.

Sin embargo, el cáncer parecía resistirse. Como se ha dicho, sólo la exéresis quirúrgica o las radiaciones estaban haciendo frente a la temida enfermedad y no con demasiado éxito. En 1907 un grupo de cirujanos oncológicos se reunió con el fin de presionar al Congreso de los Estados Unidos para pedir fondos destinados a investigar el cáncer. De ahí surgió la American Association for Cancer Research que convenció al presidente de que creara un laboratorio nacional, iniciativa que no llegó a cuajar. Entró después en escena un senador que se interesó por el tema después de comprobar que las cifras de mortalidad por cáncer crecían. La prensa colaboró en sensibilizar a la población. El 5 de agosto de 1937 Roosevelt promulgó la ley de creación del Instituto Nacional del Cáncer. Su finalidad sería coordinar la investigación y la educación en materia de cáncer [6].

Cambios y problemas de tipo político comenzaron a surgir en diferentes partes del mundo que acabaron con el inicio de la segunda guerra mundial en la que en 1941 Estados

Radiology, 1959; 73(2): 175-177.

Foley, George E.; Lazarus, H.; Farber, S.; Uzman, B.G.; Boone, B.; McCarthy, R.E. Continuous culture of human lymphoblasts from peripheral blood of a child with acute leukemia. *Cancer*, 1965; 18(4): 522-529.

Farber, Sidney. Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms tumor. *Journal of the American Medical Association*, 1966; 198, 826-836.

Farber, Sidney; Cutler, E.C.; Hawkins, J.W.; Harrison, J.H.; Pierce, E.C.; Lenz, G.G. The action of pteroylglutamic conjugates on man. *Science*, 1947;106, 2764-2768.

Farber, Sidney; Diamond, L.K.; Mercer, R.D.; Sylvester, R.F.; Wolff, J.A. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *New England Journal of Medicine*, 1948; 238, 787-793.

Farber, Sidney; Toch, R., Sears, E.M.; Pinkel, D. Advances in chemotherapy of cancer in man. In: *Advances in Cancer Research*, Vol. 4 (ed. by J.Greenstein), pp. 1-71. Academic Press, New York, 1956.

Farber, Sidney; Cohen, J.; Uzman, L.L. Lipogranulomatosis: a new lipoglycoprotein 'storage' disease. *Journal of the Mount Sinai Hospital*, New York, 1957; 24, 816-837.

Unidos se vio arrastrado a participar. Lo que iba a ser destinado a hospitalización de casos oncológicos se convirtió en hospital de guerra y los fondos que debían ir a investigación se canalizaron hacia los proyectos de guerra. El National Cancer Institut, dotado a la última en medios, languidecía igual que la preocupación de los ciudadanos por el tema.

En 1937 Farber publicó *The Postmortem Examination* que llegó a ser un clásico en su tema. En 1946 Farber llegó a ser director de la División de Laboratorios y de Investigación del Hospital Infantil, y en 1947 fue nombrado patólogo jefe. Él seguía en su sótano estudiando la leucemia, enfermedad que preocupaba poco a los clínicos porque no tenían nada con la que hacerle frente. Ni siquiera sabían en qué grupo de enfermedades integrarla. No había ningún medicamento realmente útil a excepción de la cortisona que proporcionaba en ocasiones un breve respiro [7]. Se planteó estudiar a fondo la formación de los glóbulos sanguíneos normales. Farber poseía los conocimientos que había adquirido gracias a George Minot (1885-1950) [8], quien en los años veinte estudió la anemia perniciosa. En 1926 demostró que se debía a la falta de un micronutriente que después se identificó con la vitamina B12. Aportando esta sustancia los pacientes se restablecían [9].

Casi al mismo tiempo la científica Lucy Wills (1888-1964) marchaba a la India para estudiar una anemia que padecían especialmente las mujeres pobres y malnutridas que trabajaban en fábricas de propiedad inglesa. Conocía los trabajos de Minot y buscó la sustancia que podía curar la enfermedad. La encontró en un producto (una pasta comestible para untar elaborada a base de extracto de levadura obtenida como subproducto de la fabricación de cerveza) que era popular entonces en Inglaterra y Australia para mejorar la salud; se llamaba *Marmite*. No fue capaz de encontrar exactamente qué sustancia era y por eso se llamó "factor Wills", que resultó ser el ácido fólico o folato. Éste se encontraba en frutas y verduras y en buena cantidad en el *Marmite*. Era un pilar fundamental para el ADN y la división celular. Los anémicos por esta etiología apenas producían glóbulos sanguíneos.

Farber pensó en utilizar estos hallazgos, pero primero cometió un grave error. Pensó que administrando fólico a niños leucémicos se restablecería la función normal. Sin embargo, las pruebas demostraron que todavía aceleraba más la enfermedad y la muerte, lo que indispuso mucho a los pediatras del Hospital. Farber recondujo el asunto y se planteó que lo que debía hacer era administrar un antifolato, es decir, una sustancia que bloqueara la producción celular.

En los Laboratorios Lederle, Yellapragada Subbarow (1895-1948) investigaba la fabricación de productos sintéticos de elementos naturales que se encontraban en la célula. Sintetizó ácido fólico y en los pasos intermedios

encontró moléculas que se comportaban de forma contraria, es decir, como antagonistas. Farber le escribió para ver si podía probarlos en sus pacientes de leucemia en 1947 [10].

Farber probó en un primer caso el producto que le fue remitido, pero apenas dio resultados positivos. En diciembre de ese año recibía una nueva versión del antifolato, la aminopterina que, inmediatamente, inyectó al mismo niño. Esta vez hubo éxito. Los blastos comenzaron a disminuir hasta alcanzar casi la cifra normal. El cáncer no había desaparecido pero daba la sensación de haberse “congelado”. Después el bazo e hígado del niño se habían reducido de tamaño y cesado las hemorragias. Siguieron otros ensayos a pesar de que el Hospital les había puesto todo tipo de zancadillas y les había reducido el personal.

Pero la noticia de los trabajos de Farber se extendieron y empezaron a llegar niños a su clínica. En algunos casos se obtenían remisiones casi completas, en otros no tanto. Meses después los pacientes sufrían recaídas y en esta ocasión los antifolatos no ejercían ya ningún efecto. No obstante, se había logrado retrasar varios meses lo inevitable. Esto era mucho en esos momentos. En 1948 Farber publicó en el *New England Journal of Medicine* el trabajo “Temporary Remissions in Acute Leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin)” [11]. El trabajo fue recibido en algunos casos con escepticismo y en otros con indignación. Efectivamente se retrasaba la muerte y era la primera vez que se utilizaba un fármaco (quimioterapia) contra el cáncer.

En 1947 Sidney tenía la suficiente reputación como para que los miembros del Variety Club of New England financiaran la creación de una Fundación para la Investigación del Cáncer Infantil. Contaban con una clínica ambulatoria. En un programa de radio que conducía Ralph Edwards (*Truth or Consequences*) el 28 de mayo de 1948 se produjo una pausa para conectar con alguien que no podía asistir donde se realizaba el programa. Se trataba de Jimmy (en realidad Einar Gustafson), uno de los enfermos de Farber. Le entrevistaron y hablaron de su afición por el beisbol. Le habían preparado una sorpresa: varios jugadores que admiraba entraron en ese momento en su habitación. Luego, sin que lo escuchara Jimmy, el locutor pidió a los radiooyentes que aportaran alguna cantidad de dinero para el Fondo de investigación del cáncer infantil. Si se alcanzaba la cifra de 200.000 dólares se le regalaría al niño una televisión para que pudiera ver los partidos y no solo escucharlos. Finalmente, al cabo de un tiempo, se recaudaron 231.000 dólares, una cifra impresionante para la época.

El nombre de la Fundación cambió por el de Fundación Jimmy. Se constituyó en 1951 en Massachusetts para realizar, dirigir y apoyar la investigación pediátrica en rela-

ción con las causas, prevención y tratamiento del cáncer infantil.

El hecho para Farber fue un experimento más. Comprendió que para conseguir dinero para investigar debía actuar tal como se hacía en las campañas políticas. Necesitaba símbolos, mascotas, consignas, estrategias, mercadotecnia, publicidad... De esta forma Farber se convirtió en recaudador de fondos para la investigación contra el cáncer [12].

Farber necesitaba de forma imperiosa nuevos espacios para la investigación y para atender al creciente número de enfermos. En el Hospital infantil lo consideraban como un intruso. La Fundación Jimmy aprovechaba cualquier oportunidad para recaudar fondos. El jugador de béisbol Ted Williams tenía fama y arrastraba a muchos medios de comunicación. Se prestó para que Farber organizara una cena en la que logró reunir 150.000 dólares. Visitaba con cierta frecuencia el hospital y se fotografiaba con algún niño enfermo. Acontecimientos parecidos tuvieron lugar con artistas y actrices de cine, personajes populares, familias de apellidos ilustres, etc.

Finalmente Farber inauguraba en 1952 un edificio en el que había salas de hospitalización diferentes a las de los hospitales de adultos; estaban diseñadas para albergar niños y recordar lo menos posible a una institución asistencial al uso. Niños y familiares se sentían mejor. Respecto a la terapéutica, a los antifolatos habían añadido un esteroide que alargaba todavía más la supervivencia, pero, irremediablemente, los enfermos acababan falleciendo. La fundación se amplió a pacientes de todas las edades en 1969 y en 1974 se le puso el nombre de su fundador.

En los años cincuenta Farber pidió a Selman Abraham Waksman (1888-1973) [13] que le enviara algunos antibióticos para readaptarlos como agentes antitumorales. Entre otros probó la actinomicina D y observó que tenía notable eficacia en tumores de ratones como la leucemia, el linfoma y el cáncer de mama. Lo hizo después con 275 niños diagnosticados de varios tipos de cáncer. Era difícil de administrar y sólo dio resultados en los casos de tumor de Wilms, variante rara del cáncer de riñón. Bloqueaba las metástasis en pulmón y a veces conseguía remisiones de varios meses. Farber se asoció con radiólogos con el fin de combinar actinomicina y radiaciones. Pudo observar que se potenciaban los efectos de ambos, se alargaba la supervivencia y las metástasis de pulmón llegaban a desaparecer completamente [14].

Farber visitaba a diario a sus enfermos rodeado de su equipo multidisciplinar. Tomaba nota y advertía de que el cáncer era una enfermedad total, una afección que se apoderaba del paciente no sólo desde el punto de vista físico, sino psíquico, social y emocional. Solo una atención

integral podía ganar la batalla. Fue pionero en introducir nuevos conceptos en el tratamiento del cáncer infantil como hospital de día, atención multidisciplinar incluyendo nutricionistas, trabajadores sociales y psicólogos, estudios estadísticos, estrategias terapéuticas, etc.

Farber se interesó por otras enfermedades. Un artículo suyo de 1938 se refería a la muerte súbita del lactante. En otro, escrito en colaboración con Harris (1938), proporcionó una descripción de la transposición de los grandes vasos del corazón. También se refirió a la encefalitis de los lactantes causada por el virus de la encefalomiелitis del este. Probó el dihidrotachisterol en raquitismos experimentales en ratones. Con Shwachman y otros investigó varias alteraciones enzimáticas relacionadas con el síndrome celíaco y la insuficiencia pancreática [15]. En 1943, reconoció a la fibrosis quística como una enfermedad sistémica, y acuñó el término “mucoviscidosis” [16].

Hay una enfermedad que lleva su nombre (enfermedad de Farber) y que es la lipogranulomatosis, rara afección hereditaria de transmisión autosómica recesiva que se caracteriza por el déficit de ceramidasa y acúmulo de ceramida en los lisosomas de las células (1952) [17].

En 1980 el ABC recogía la siguiente noticia:

Nuevo tratamiento contra la leucemia:

«Un nuevo tratamiento para una de las formas de leucemia, que hasta ahora no tenía curación, ha sido desarrollado y dado a conocer hoy por los médicos del Instituto del Cáncer Sydney Farber, en Boston, Massachusetts. En el informe se dice que el 70 por 100 de los casos estudiados tuvieron una completa remisión y que resultó igualmente efectivo, tanto en niños como en adultos.

La leucemia mielógena aguda (AML) es, generalmente, una forma mortal de cáncer de huesos, y se presenta en todas las edades aunque con mayor frecuencia en adultos. Puede causar la muerte en cuatro o seis meses si no se trata, y en casos más serios en pocos días.

Los pacientes estudiados fueron tratados con drogas comunes contra el cáncer y con una nueva llamada Cytarabine, que permite a las otras introducidas en el riego sanguíneo del cerebro. Cincuenta y ocho de los ochenta y tres pacientes observados obtuvieron una completa remisión de la leucemia y la mitad de este grupo continuó así entre dos y cuatro años» [18].

En 1983 se incorporó al nombre de Farber el de Dana: Dana-Farber Cancer Institute. La Fundación Charles A. Dana (1881-1975) fue un hombre de negocios, político y filántropo que apoyó mucho tiempo al Instituto del Cáncer de Farber. La Jimmy Fund Clinic, especializada en el tratamiento del cáncer pediátrico, se ubica en la tercera planta del Dana-Farber. Se comunica con el Hospital Infantil de Boston. En la actualidad cuentan con cuatro mil

empleados que atienden trescientas mil visitas de pacientes anuales y participan en setecientos ensayos clínicos. Estudian y prueban las nuevas generaciones de fármacos tanto en el laboratorio como en la clínica. Proporcionan formación a médicos e investigadores de todo el mundo y desarrollan programas de prevención, detección y control del cáncer. Recibe apoyos del Instituto Nacional del Cáncer, Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas así como de numerosas fundaciones y filántropos [19].

Sidney Farber recibió títulos honorarios de varias universidades entre las que se encuentran la de Suffolk, Boston, Brandeis, Providence, Gante y Lovaina, así como del Instituto Karolinska, el Albert Einstein College of Medicine y el Colegio Médico de Nueva York [20].

Fue miembro del Comité de la Fundación belgo-americana de Educación y del comité científico del Roswell Park Research Institute de Búfalo. Presidió la Asociación Americana del Cáncer en 1968.

En 1966 el Dr. Farber ganó el prestigioso premio Albert Lasker de Investigación Clínica por su trabajo pionero en la quimioterapia del cáncer pediátrico. También ganó el premio Judd de Investigación del Cáncer del Memorial Sloan Kettering Cancer Research, la Gran Medalla de la Universidad de Gante, el premio del Variety Club's International Humanitarian en 1964, el premio Memorial Health del MD Anderson Tumor Institute en 1967 y el premio Oscar B Hunter de la Sociedad americana de Terapéutica en 1968 [21].

Farber murió el 30 de marzo de 1973 en Boston cuando el panorama sobre el cáncer volvía a obscurecerse. Parecía que se había llegado a un callejón sin salida en el uso de drogas; los cirujanos y los radiólogos discutían y trataban de llevar el tema a su terreno; y los ensayos clínicos fracasaban.

Bibliografía

—Astudillo, Pedro. Historia de la fibrosis quística. *Neumología pediátrica*, 2010; 5(1): 2-3.

—Faguet, Guy B. *The War on Cancer. An Anatomy of Failure A Blueprint for the Future*. Dordrecht, Netherlands, 2008.

—Foley, George E. Sidney Farber M.D. Obituary. *Cancer Research*, 1974; 34: 659-661.

—Fresquet Febrer, J.L. Selman Abraham Waksman (1888-1973)). En *historiadelamedicina.org*, 2005. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/waksman.html>, Consultado el 12/12/2014.

—Fresquet Febrer, J.L. George Richards Minot (1885-1950). En *historiadelamedicina.org*, 2009. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/minot.html>, Consultado el 12/12/2014.

—Miller, Denis R. A tribute to Sidney Farber - the father of modern chemotherapy. *British Journal of Haematology*; 2006; 134(1):20-26.

—Mukherjee, Siddhartha. *El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer*. Madrid, Taurus, 2011.

—Wisnia, Saul. *Images of America. The Jimmy Fund of Dana-Farber Cancer Institute*. Charleston, Arcada Publishing, 2002.

Notas

1. A career in cancer research driven by the power of an idea, En: Dana-Farber Cancer Institut, disponible en: <http://www.dana-farber.org/About-Us/History-and-Milestones.aspx> Consultado el 20/12/2014.

2. Foley, G.E. (1974), p. 659.

3. Murherjee, S. (2011), p. 40, y Foley, G.E. (1974), p. 659.

4. Foley G.E. (1974), p. 659.

5. Murherjee, S. (2011), p. 41

6. Murherjee, S. (2011), p. 47-49

7. A career in cancer research driven by the power of an idea, En: Dana-Farber Cancer Institut, disponible en: <http://www.dana-farber.org/About-Us/History-and-Milestones.aspx> Consultado el 20/12/2014.

8. Fresquet Febrer, J.L. (2009).

9. A career in cancer research driven by the power of an idea, En: Dana-Farber Cancer Institut, disponible en: <http://www.dana-farber.org/About-Us/History-and-Milestones.aspx> Consultado el 20/12/2014.

10. Murherjee, S. (2011), p. 54-56. Véase también A career in cancer research driven by the power of an idea, En: Dana-Farber Cancer Institut, disponible en: <http://www.dana-farber.org/About-Us/History-and-Milestones.aspx> Consultado el 20/12/2014.

11. *New England Journal of Medicine*, 1948; 238:787-793.

12. Murherjee, S. (2011), p. 133-136

13. Fresquet Febrer, J.,L. (2005).

14. Murherjee, S. (2011), p. 164-165.

15. Miller, D. R. A (2006), p. 24.

16. Astudillo, P. (2010), p. 1.

17. Miller, D. R. A. (2006), p. 24.

18. *ABC* viernes 29 de agosto de 1980, p. 32

19. History of Dana-Farber Cancer 71113Institute, En: Dana-Farber Cancer Institute, disponible en: <http://www.dana-farber.org/About-Us/History-and-Milesto->



nes.aspx, Consultado el 12/12/2014.

20. Miller, Denis R.A. (2006), p. 24 y Foley G.E. (1974), p. 34.

21. Miller, Denis R.A. (2006), p. 24 y Foley G.E. (1974), p. 34.

Imagen procedente de Wikipedia. Origen: National Cancer Institute (USA).