

REVISIONES TERAPEUTICAS

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE

F. SANABRIA GÓMEZ.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Clínica de Nuestra Señora de la Concepción.
Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Dos consideraciones nos han movido a redactar este trabajo: la dificultad de un diagnóstico oportuno (que se hace cada día menos acusada por el desarrollo de las técnicas) y la tendencia equivocada al nihilismo terapéutico, actitud frecuente ante la ineffectiva de los tratamientos etiológicos en los procesos tumorales.

Describimos en primer término los datos más valiosos para un diagnóstico lo más precoz posible, y a continuación, el estado actual de la terapéutica del mieloma múltiple, en sus dos facetas: etiológica y sintomática.

DIAGNÓSTICO.

El mieloma, mejor llamado plasmocitoma, es una neoplasia de la médula ósea que se origina por degeneración tumoral de sus células reticulares plasmáticas.

Como tal proceso tumoral, su etiología es desconocida, y su cuadro, tras un primer estadio de tumoración localizada —mieloma solitario—, se presenta como una tumorosis generalizada —mieloma múltiple—, con la siguiente sintomatología:

Dolor.—Es el síntoma más constante (86 por 100 en el estudio de BAYRD y HECK, de 83 casos, y 80 por 100 en los 75 casos de LIMARZI). Casi siempre es intenso y de más frecuente localización en columna dorsal o lumbar, menos frecuente en pecho (neurálgias intercostales) y extremidades (ciáticas rebeldes). Se acentúa por el ejercicio y la presión; puede durar horas o días, aunque son comunes las remisiones durante varios meses, y en el curso de la enfermedad se va haciendo constante y difuso. En la fase terminal puede haber un período asintomático, especialmente en pacientes encamados con limitación de movimientos.

Deformidades esqueléticas.—Principalmente cifosis o cifoescoliosis, a veces con aplastamiento de uno o varios cuerpos vertebrales. Con menos frecuencia se ven depresiones del esternón y deformidades de cráneo, costillas y pelvis.

Tumoraciones.—Típicamente múltiples, elásticas, blandas y en ocasiones se puede obtener crepitación como al doblar un pergamino. Se encuentran en costillas, esternón, columna, clavículas, cráneo y cintura pélvica, especialmente en costillas, donde tienen un tamaño de guisantes o avellanas.

Fracturas.—Poco frecuentes (16 por 100 de los casos de BAYRD). Casi todas en columna, costillas y tercio superior de fémur. Las fracturas costales pueden simular pleuresia y las vertebrales pueden causar paraplejías por compresión medular.

Síntomas neurológicos.—El más común es la paraplejía. En todos los casos de paraplejías nunca debe olvidarse la posibilidad de que sean provocadas por mielomas vertebrales, siendo aleccionadora la sinceridad con que SVIEN y colaboradores describen que en sus siete casos de mieloma vertebral con compresión espinal no llegaron a conocer la causa de la paraplejía hasta después de la intervención quirúrgica y estudio histológico consiguiente. Pueden presentar también radiculitis y neuralgias intercostales. Menos frecuentes son la diplopia, anisocoria y amaurosis ceguera debida a trombosis de la arteria central de la retina.

Síntomas gastro-intestinales.—No son típicos, y según BAYRD y HECK, no son más frecuentes que en un grupo de personas debilitadas de la misma edad. Diarreas, dolores cólicos, náuseas y vómitos. La persistencia de anorexia, náuseas y vómitos nos llevará siempre a sospechar el fallo renal con retención ureica.

Síntomas pulmonares.—La bronquitis crónica y el enfisema son complicaciones habituales y están en relación con la deformidad torácica. La neumonía bacteriana es frecuente en el curso de la enfermedad y, en ocasiones puede ser la complicación final que, como en tantos enfermos crónicos con pocas defensas, lleve a la muerte. La *tendencia a infecciones repetidas* ha sido atribuida a la deficiente formación de anticuerpos debida a la anormal función de las células plasmáticas malignas.

Tendencia a hemorragias.—Se ven epistaxis y gingivorragias en el 7 por 100, nunca severas. Han sido atribuidas a trombopenia, interferencia en la conversión de fibrinógeno en fibrina por la presencia del componente anormal en las proteínas plasmáticas, crioglobulinemia, macroglobulinemia.

Estado general.—Moderada pérdida de peso en las primeras etapas de la enfermedad, haciéndose luego muy acusada. La fiebre es corriente, pero suele ser baja y remitente. Se presenta en edades tardías, entre los cincuenta y cinco y sesenta y cinco años; es más frecuente en hombres en razón 3/1, y no influye el factor herencia, aunque NADEAU, MAGALINI y STEFANINI hayan citado tres casos de mieloma múltiple en dos generaciones de la misma familia.

DATOS DE LABORATORIO.

Anemia.—Normocítica, moderada y casi siempre refractaria a los agentes terapéuticos habituales: hierro, extractos hepáticos, vitamina B₁₂ y ácido fólico. En algunos casos es intensa y de tipo macrocítico, sugestivo de anemia perniciosa, en especial cuando faltan los clásicos signos clínicos del mieloma.

Formación de "rouleaux" o "apilamiento de monedas".—Al hacer las extensiones de sangre periférica en el portaobjetos, los hematies muestran tendencia a aglutinarse, montando unos sobre otros,

dando la impresión de que la extensión se ha hecho incorrectamente o sobre un porta no bien limpio de grasa. Está relacionado con la hiperproteinemia.

Anormalidades proteinicas.—Es evidente que en el mieloma múltiple existe un trastorno en la génesis de las proteínas, trastorno que muchos autores relacionan con la importancia de la célula plasmática normal en la proteinopoyesis (ROHR, HENNING). Este trastorno se manifiesta bajo tres formas: hiperproteinemia, proteinuria de Bence-Jones y amiloidosis atípica.

1. *Hiperproteinemia.*—Se encuentra en el 65 por 100 de los casos. WINTROBE cita que en 97 casos la media fué de 8,97 gr., siendo la normal de 7,23. SCHUMACHER ha estudiado un caso con 23,3 gr. Casi siempre es debida a un aumento de las globulinas β y γ y muy rara vez de la α , según WUHRMANN y WUNDERLY. Esta hiperglobulinemia origina un gran aumento de la velocidad de sedimentación, que puede sobrepasar los 100 mm. a la primera hora.

2. *Proteinuria de Bence-Jones.*—Es una globulina extremadamente pequeña o un grupo de pequeñas globulinas con un peso molecular aproximado de 30.000. Su pequeño tamaño puede posiblemente relacionarse con su frecuente aparición en orina, en contraste con su rareza en sangre. Se aprecia en forma de un precipitado blanco nuboso que aparece al calentar la orina entre 50 y 60° C. y desaparece al empezar la ebullición, reapareciendo al enfriar a 85-65° C. Su encuentro es de gran valor diagnóstico y su inexistencia no debe valorarse, pues sólo aparece en el 40-47 por 100 de los casos. No guarda relación con la cifra de proteínas plasmáticas. BRIETENBUCHER y HERTZOG encuentran proteinuria de Bence-Jones en el 40 por 100 de 19 casos con hiperproteinemia y 33 por 100 de 12 casos con proteínas plasmáticas normales.

En raras ocasiones la proteinuria de Bence-Jones se ha encontrado en leucemias mielocíticas o linfocíticas, metástasis carcinomatosas en huesos, policitemia vera, osteomalacia senil, tuberculosis inactiva y fracturas óseas múltiples.

3. *Amiloidosis atípica.*—Se ha observado histológicamente en el 6-10 por 100 de casos. Difiere de la amiloidosis secundaria a infecciones crónicas y supuración en que se localiza preferentemente en músculos esqueléticos, lengua, músculos lisos gástrico-intestinales y cardíaco y piel.

Hipercalcemia.—En el 50-60 por 100 de enfermos se encuentran cifras de calcio en sangre superiores a los 12 mgr. Son debidas a la excesiva destrucción ósea por el crecimiento tumoral, que provoca una gran afluencia de Ca a la sangre circulante, imposible de ser aclarado en tal cantidad por los riñones. Estas cifras se ven además aumentadas por la hiperplasia secundaria de las paratiroides causada por la lesión renal ("riñón del mieloma", que luego estudiaremos). Como regla la hipercalcemia no va acompañada de descenso del fósforo inorgánico en el suero ni de gran aumento de la fosfatasa alcalina, difiriendo de este modo de los cambios encontrados en el hiperparatiroidismo primario. La representación clínica de esta hipercalcemia se basa en anorexia, náuseas, vómitos, apatía, debilidad, polidipsia, poliuria, estreñimiento incorregible y somnolencia. En los casos más graves puede aparecer desorientación progresiva que lleva al coma. La inmovilización y las fracturas óseas son factores coadyuvantes: la inmovilización, frecuente por las frac-

turas, priva al enfermo de los estímulos para nueva formación ósea, y las fracturas aumentan la hipercalcemia como resultado directo de la disolución ósea en el punto de fractura.

Retención ureica.—La insuficiencia renal es una frecuente complicación terminal del mieloma. El efecto directo del mieloma sobre el riñón es debido a la formación de cilindros tubulares de proteína de Bence-Jones que obstruyen los túbulos y causan atrofia tubular. La distensión resultante y la dificultad al flujo renal conducen a atrofia glomerular y, finalmente, a fallo renal, que puede ser empeorado por la excreción de Ca, depositándose éste en los túbulos y fraguando lesiones nefrocalcinóticas. Asociada se desarrolla una nefritis atípica, generalmente sin hipertensión ni edemas. La orina puede contener albúmina, células de epitelio renal, cilindros hialino-granulosos y, en raras ocasiones, hematies. La uremia se acentúa progresivamente.

* * *

Hemos dejado para el final los dos medios de diagnóstico de más valor: el examen radiológico y el estudio de la médula ósea.

Examen radiológico.—En muchos casos de mieloma (78 por 100 de BAYRD) las alteraciones óseas pueden ser demostradas radiológicamente. Las lesiones típicas son zonas osteolíticas redondeadas, de bordes netos y sin evidencia de reacción osteoblastica perifocal. Se encuentran particularmente en la calota craneal, pudiendo ser múltiples, del tamaño de guisantes (cráneo en perdiguera o apolillado) hasta el de naranjas. En las costillas puede aparecer un difuso moteado y en la columna formaciones tumorales globulares, acortamiento, encorvamiento y desaparición de discos intervertebrales. En clavículas, pelvis, húmero y fémur con frecuencia se presentan zonas osteolíticas, de contornos nítidos, a veces confluentes. Otras veces sólo se encuentra osteoporosis difusa. No debemos olvidar que las lesiones osteolíticas, múltiples, pequeñas y discretas, pueden ser producidas por metástasis de cánceres de pulmón o tiroides.

Estudio de la médula ósea.—El hallazgo de células mielomatosas en la punción esternal es el único dato absolutamente seguro para el diagnóstico. La punción negativa no excluye el diagnóstico, ya que el mieloma puede permanecer mucho tiempo circoscrito, y al repetir la punción casi siempre se consiguen resultados positivos.

La célula mielomatosa, según la descripción de ROHR, suele ser muy grande y su diámetro puede llegar a las cuarenta micras. El núcleo, de 8 a 10 micras, es homogéneamente redondeado u oval y casi siempre marginal. No rara vez posee dos o más núcleos. Los nucleolos son más bien raros, y sólo en algunas ocasiones son muy evidentes, de gran tamaño, múltiples o solitarios. El contorno celular es menos preciso que el de las células plasmáticas típicas. Con la tinción de Unna-Pappenheim el protoplasmá se tiñe de color rojo intenso, como las células plasmáticas de los tejidos, pero difiriendo mucho de un caso a otro, a causa del desarrollo desigual de la basofilia plasmática. En ocasiones las células mielomatosas contienen inclusiones esféricas, parecidas a vacuolas, y otras cristalinas como bastoncillos de Auer. Es característico de la célula mielomatosa su gran polimorfia dimensional.

La presencia de células mielomatosas en la sangre, como elementos aislados, no es rara. Cuando abundan mucho se establece la leucemia de células plasmáticas.

RESUMEN DIAGNÓSTICO.

Hemos visto que las manifestaciones clínicas del mieloma son muy abigarradas. Los síntomas más comunes son el dolor, las fracturas, las deformidades óseas y las complicaciones neurológicas. La reunión de varios de estos síntomas nos puede hacer sospechar la existencia de mieloma. Los datos elementales de laboratorio nos podrán presentar anemia y velocidad de sedimentación muy acelerada y albúminuria con posible cilindruria. Entonces deberemos realizar una exploración radiológica ósea muy detallada, un estudio de las proteínas plasmáticas y una punción esternal, que nos aclararán definitivamente el diagnóstico.

TERAPÉUTICA ETIOLÓGICA.

Una gran serie de medios terapéuticos ha sido ensayada. Analizaremos solamente aquellos que han perdurado: diamidinas, uretano, ACTH y esteroides, estrógenos de síntesis, compuestos de antimonio, radioterapia e isótopos radiactivos.

Diamidinas.—A causa de que el kala-azar y el mieloma son enfermedades caracterizadas por marcadas alteraciones de las proteínas plasmáticas, SNAPPER, al comprobar la notable acción terapéutica de la "estilbamidina" (diamidino-estilbeno) en el kala-azar, se decidió a emplearlo en el mieloma. Los resultados han sido relativamente satisfactorios: la remisión del dolor aparece ya al cuarto o sexto día de empezar el tratamiento y persiste durante varios meses; en un caso hasta dieciocho meses. SNAPPER emplea la siguiente pauta: inyección intravenosa de 50 mgr. disueltos en 10 c. c. de agua destilada, dos días después 100 mgr. y en adelante 150 mgr. alternos, y, en ocasiones, diarios, hasta un total de 15 inyecciones. La inyección de estilbamidina, a menudo se sigue de un descenso de la tensión arterial que, en ocasiones, puede acompañarse de sudoración, vértigos, náuseas e incluso colapso. Estos efectos secundarios se intentaron evitar con inyección subcutánea previa de 10 mgr. de epinefrina; pero esto puede producir en los mielomatosos más molestias que la propia estilbamidina, por lo que SNAPPER utiliza ahora con buenos resultados la inyección intramuscular previa de 0,33 mgr. de atropina. Considera necesario para el éxito del tratamiento la instauración de una dieta pobre en proteínas animales, hasta 60-80 gr., a base de leche, queso y harinas de trigo y maíz. No obstante, PROPP y otros autores han encontrado que esta dieta no es necesaria. Durante el tratamiento aparecen cambios morfológicos en las células mielomatosas: se encuentran unos cuerpos de inclusión basófilos en el citoplasma celular, formados por precipitados de ácido ribosanucleico y estilbamidina que, según SNAPPER, impedirían nuevas mitosis, aunque SCHOENBACH afirma que en ningún caso había evidencia de que las células mielomatosas estuvieran tan lesionadas que se llegara a su destrucción. Estas alteraciones sólo se han observado en los casos con hiperglobulinemia, por lo que SNAPPER y MIRSKY creen que las nucleoproteínas de las células mielomatosas difieren de las de otras células, explicando así el que la estilbamidina reaccione sólo con las nucleoproteínas de las células mielomatosas.

Los resultados son brillantes en cuanto a la reducción del dolor, pero todos los autores están conformes en que sólo se puede aspirar a mejorías transitorias. No se reduce el número de células mielomatosas en la punción esternal ni la hiperglobulinemia ni la proteinuria de Bence-Jones, y, a lo sumo, se encuentra una parada temporal en la expansión progresiva de las lesiones osteolíticas del hueso.

Tras el tratamiento con estilbamidina, la radioterapia puede ser útil para intentar consolidar los resultados. Cuando reaparezcan los dolores se acudirá de nuevo a la estilbamidina, y si ésta es ineficaz, a la "pentamidina" (diamidinofenoxipentano) intramuscular, 100 mgr. alternos hasta una dosis total de 2 ó 3 gr.

Se deben tomar algunas precauciones, pues las diamidinas son tóxicos renales: medir la función renal (prueba de Van Slyke de aclaramiento ureico) antes de empezar el tratamiento. En pacientes con proteinuria de Bence-Jones se debe hacer semanalmente la prueba de Van Slyke mientras dure el tratamiento, pues la experiencia dice que la estilbamidina tiene una influencia desfavorable en la función renal cuando los riñones están previamente lesionados por precipitados de proteínas en los túbulos.

La complicación más frecuente es la anestesia en el territorio de alguna de las ramas del trigémino, que puede aparecer a los pocos meses del tratamiento en forma de pérdida de sensación táctil muy modesta con picor en los ojos, pero sin anestesia térmico-dolorosa.

La función hepática no se altera.

Uretano.—Dentro de la terapia antimitótica quizá sea el uretano el fármaco más útil en el mieloma. El tratamiento con uretano debe ser largo, mantenido durante ocho o diez semanas, con dosis diarias de 2-4 gr. en el primer mes, reducidas luego a la mitad. En los 66 casos de LUTTGENS y BAYRD, en los 24 casos de RUNDLES y en los 4 de LOGE se aprecia que la mayoría presentan resultados clínicos muy satisfactorios: ceden los dolores óseos a las dos o cuatro semanas de empezar el tratamiento y desaparece la fiebre. El número de células mielomatosas baja en algunos casos y la hiperglobulinemia suele descender y, en algunos raros casos, desaparece la proteinuria de Bence-Jones. Radiológicamente se aprecian discretos signos de reparación durante los tres primeros meses, y a continuación recalcificación y reaparición de trabéculas, persistiendo las anomalías en los puntos de fracturas y en las grandes zonas quísticas. Los períodos de remisión pueden ser superiores al año.

En casos muy graves, LUTTGENS y BAYRD aconsejan la inyección intravenosa de 4 gr. diarios disueltos en un litro de suero glucosado.

Como complicaciones pueden aparecer náuseas y vómitos que nos obligarán a reducir la dosis o a usar la vía rectal. La leucopenia es una complicación común, pero no es peligrosa. Pueden aparecer mareos, vértigos y somnolencia, y se han descrito cuatro casos de necrosis hepática fulminante.

Para los enfermos en que no se pueda hacer tratamiento hospitalario, INNES y RIDER aconsejan la asociación de uretano y mostaza nitrogenada oral, pensando en su posible sinergismo. Utilizan dosis iniciales de 2 gr. de uretano y 100 mgr. de mostaza oral y más adelante reducen la dosis a 1 gr. de uretano y 50 mgr. de mostaza durante varios meses (hasta veintidós meses). El cuadro subjetivo mejora y no aparecen efectos tóxicos, pues la anemia ter-

minal la consideran debida a la sustitución de médula ósea por tejido mielomatoso y no a depresión tóxica por las drogas.

ACTH y esteroides.—En la revisión que THORN y colaboradores hacen en 1950 de sus primeros ensayos terapéuticos con ACTH y cortisona, citan un caso de mieloma muy generalizado. Tras veinte días con ACTH (20 mgr. cada seis horas), rápidamente el enfermo gana apetito y fuerzas y la hiperproteinemia baja de 10,2 gr. a 4,8, desapareciendo las células mielomatosas. No se relata la evolución ulterior.

Estudios posteriores han sido menos esperanzadores y han centrado la utilidad del ACTH y esteroides en las remisiones temporales, más o menos prolongadas, con mejoría del dolor y cierta euforia, aunque en algunos casos de ADAMS, MASON y BASSET se reduce también la hiperproteinemia. Se utilizan dosis de 100-125 mgr. de ACTH diarios o 15-20 miligramos de prednisona.

Es muy importante realizar estos tratamientos en centros hospitalarios y, si es posible, en servicios de los denominados "unidades metabólicas", para vigilar el posible desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, edema). Además no se debe olvidar que estas drogas producen hipersusceptibilidad a infecciones (especialmente tuberculosas) y pueden ocasionar úlceras gastroduodenales, a veces asintomáticas. La ejemplaridad de un caso de KELLOCK y SCLARE nos mueve a relatarlo: un enfermo de mieloma sin historia digestiva previa se trata con uretano, cortisona durante ocho días y luego con prednisona, 15 miligramos diarios hasta una dosis total de 920 miligramos, presentando dolor abdominal difuso, estreñimiento, disnea y gran pérdida de peso, muriendo pocos días después. En la necropsia se descubrió que el enfermo había muerto por peritonitis generalizada tras la perforación de una úlcera duodenal de dos a cuatro semanas de existencia.

Estrógenos de síntesis.—Basados en la similitud farmacológica de las diamidinas y el estilbeno, muchos autores tratan el mieloma con estilbenos. Se utilizan dosis muy altas, 20 ó 30 mgr. diarios intramusculares, en ciclos de un mes, repetidos varias veces con dos o tres semanas de intervalo. Si el enfermo lo tolera, se han llegado a dar dosis de 100 miligramos diarios. En los servicios del profesor JIMÉNEZ DÍAZ, los estilbenos se consideran como el tratamiento más adecuado del mieloma. Se obtienen mejorías subjetivas muy considerables y las remisiones son más duraderas que las conseguidas con diamidina y uretano. Fundamentalmente señalamos que no se presentan las hipotensiones y sordera (por posible lesión nuclear del VIII par) que nos ha producido la estilbamidina, ni las frecuentes náuseas y vómitos que nos causa el uretano. La ginecomastia producida por estas dosis de estilbenos tan elevadas es una reacción secundaria que carece de importancia ante la gravedad del cuadro clínico.

Compuestos de antimonio.—Con la misma base que SNAPPER para usar las diamidinas, ensaya RUBINSTEIN el neoestibosán en el tratamiento del mieloma: el kala-azar, el linfogranuloma venéreo y las esquistosomiasis cursan con hiperglobulinemia y responden a los compuestos antimoniales. El 36 por 100 de sus casos reducen su hiperglobulinemia, subiendo a los pocos meses y volviendo a bajar con un nuevo ciclo terapéutico. Los dolores disminuyen y desaparece la tendencia a las hemorragias. En los

casos, poco frecuentes, en que hay tumoraciones palpables, éstas disminuyen de tamaño y se hacen más sensibles a la radioterapia posterior.

Radioterapia.—El mieloma es un tumor poco radiosensible. La utilidad de la radioterapia se reduce a los casos de mieloma solitario, en los que la radioterapia profunda puede provocar remisiones incluso durante varios años. En los casos de mieloma múltiple se utiliza con el propósito de que perduren las mejorías obtenidas con las medicaciones antimíticas. NORIN describe sus resultados en 30 casos en los que encuentra 53 focos tumorales: con dosis diarias de 300-400 r. durante quince días y dosis acumulativa de 1.500 r. obtiene los mejores resultados; en todos sus casos encuentra reducción del dolor y mejorías objetivas en 27 de los 53 focos.

Isótopos radiactivos.—Los resultados de su empleo vienen a ser semejantes a los obtenidos con radioterapia. Los casos radiosensibles pueden ser modificados igualmente por los isótopos. Sin embargo, los isótopos se aplican más fácilmente que la radioterapia y carecen de efectos secundarios. LAWRENCE y WASERMAN tratan 21 pacientes con fósforo y estroncio radiactivos y sólo obtienen resultados relativamente satisfactorios en cinco. La dosis óptima de P32 es la de 8 ó 10 mc., a razón de 1 mc. intravenoso una o dos veces por semana.

TERAPÉUTICA SINTOMÁTICA.

Acabamos de ver que en el mieloma múltiple a lo más que podemos aspirar es a obtener remisiones temporales. Por esto, es de gran importancia el tratamiento sintomático durante estas fases de remisión.

Dolor.—Ya hemos estudiado que especialmente con estilbenos y también con uretano, ACTH y esteroides y diamidinas se obtienen apreciables mejorías del dolor.

Indudablemente, podemos conseguir mejoría rápida del dolor con preparados de morfina, pero su empleo no es aconsejable, pues tienen que ser utilizados a dosis crecientes, provocando náuseas, vómitos y gran estreñimiento. Los enfermos que están recibiendo dosis altas de morfina pueden ser gradualmente apartados de ello con la utilización de dosis adecuadas de esteroides. Los esteroides deben acompañarse de antiácidos para evitar posibles úlceras y no deben utilizarse en enfermos con lesiones tuberculosas concomitantes.

Fracturas.—Las fracturas del mieloma se caracterizan porque no guardan relación proporcionada a la intensidad del trauma. Ligeros traumatismos pueden producir fracturas de fémur, húmero, ilíaco, clavícula o costillas. En general las fracturas por mieloma son poco dolorosas o indoloras y suelen consolidar con la inmovilización. Es aconsejable realizar exámenes radiológicos periódicos de los huesos de sostén para sospechar futuras fracturas, que se deben prevenir con una vida reposada y prohibición de levantar objetos pesados.

La fractura de uno o varios cuerpos vertebrales con compresión medular se trata con laminectomía seguida de radioterapia, técnica que ofrece buenos resultados a SVIEN, PRICE y BAYRD.

Síndrome hipercalcémico.—Las fundamentales medidas preventivas son la abundante ingestión de lí-

quidos y la dieta pobre en calcio. Una vez establecido el síndrome, se utilizarán el ACTH, el citrato sódico o el sodio EDTA. El ACTH, en los estudios de ADAMS, MASON y BASSET, consigue la excreción de marcadas cantidades de calcio por orina. El citrato sódico se puede emplear en los casos muy agudos por vía intravenosa lenta, 250 c. c. de citrato sódico al 2,5 por 100 cada cuatro o seis horas. El sodio EDTA se utiliza intravenosamente al 20 por 100 en 500 c. c. de suero glucosado. Con el exceso de calcio sérico se forma un "quelato" cálcico que puede ser excretado por orina. SPENCER insiste en la necesidad de hacer lentamente la inyección, en cuatro horas, para evitar la presentación de tetania.

Infecciones.—La prolongada permanencia en cama favorece la presentación de neumonías, úlceras de decúbito e infecciones urinarias. Como la infección se suele extender con rapidez, ADAMS y SKOOG son partidarios de iniciar inmediatamente el tratamiento antibiótico sin esperar los resultados del estudio bacteriológico y de la sensibilidad del germen a los antibióticos.

* * *

Mi agradecimiento sincero a los doctores LÓPEZ GARCÍA, PANIAGUA, SÁNCHEZ FAYOS y JIMÉNEZ CASADO por sus inestimables consejos.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, W. S.; MASON, E. D., y BASSET, S. H.—J. Clin. Invest., 33, 103, 1954.
 ADAMS, W. S., y SKOOG, W. A.—J. of Cronic Dis., 6, 4, 1957.
 BAYRD, E. D., y HECK, F. J.—Jour. Am. Med. Ass., 133, 147, 1947.
 BUZZARD, E. M.—The Practitioner, August 1956.
 FURLONG, J. J., y PAVER, R. L.—Marquette Medical, 17, 24, 1951.
 INNES, J., y RIDER, W. D.—Blood, 10, 252, 1955.
 KELLOCK, I. A., y SCILARE, G.—Brit. Med. J., 5.024, 930, 1957.
 KENNEDY, J. B.—Cancer, 13, 445, 1953.
 LAWRENCE, J. H., y WASSERMAN, L. R.—Ann. of Int. Med., 33, 41, 1950.
 LIMARZI, L. R.—Med. Clin. of North Am., 189, 1951.
 LOGE, J. P., y RUNDLESS, R. W.—Blood, 4, 201, 1949.
 LUTTGENS, W. F., y BAYRD, E. D.—Jour. Am. Med. Ass., 147, 824, 1951.
 NADEAU, L. A.; MAGALINI, S. I., y STEFANINI, M.—Arch. of Path., 61, 101, 1956.
 NORIN, T.—Acta Radiológica, 47, 46, 1957.
 PROPP, S.; GORHAM, L. W., y KANTOR, S.—Blood, 4, 36, 1949.
 ROHR, K.—Médula ósea humana, cap. XVI, 1952.
 KUBENSTEIN, M. A.—Blood, 2, 555, 1947.
 RUNDLES, R. W., y REEVES, R. J.—Am. J. Roentg., 64, 799, 1950.
 SCHOENBACH, E. B., y GREENSPAN, E. M.—Medicine, 3, 325, 1948.
 SNAPPER, I.—Jour. Am. Med. Ass., 133, 157, 1947.
 SNAPPER, I.—Jour. Am. Med. Ass., 137, 513, 1948.
 SNAPPER, I., y cols.—Blood, 2, 311, 1947.
 SNAPPER, I., y SCHNEID, B.—Blood, 1, 534, 1946.
 SNYDER, L. J., y WILHELM, S. K.—Ann. Int. Med., 28, 1.169, 1948.
 SPENCER, J.—J. of Lab. Clin. Med., 47, 29, 1956.
 SVIEN, H. J.; PRICE, R. D., y BAYRD, E. D.—Jour. Am. Med. Ass., 153, 784, 1953.
 THORN, G. W.—New England J. Med., 242, 824, 1950.
 WINTROBE, M. M.—Clinical Hematology, pág. 1.068, 1957.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Valor de la cloropromazina en el asma bronquial. Como se ha referido en la literatura, la eficacia de la cloropromazina en el asma bronquial, MICHELSON y LOWELL (*Am. J. Med. Sci.*, 234, 31, 1957) han estudiado 7 enfermos asmáticos y 7 controles normales por un procedimiento espirométrico cerrado, administrándoles una infusión intravenosa continua de cloropromazina. No han podido objetivar la presencia de una mejoría sustancial ni tampoco efecto broncodilatador, aunque la sedación era muy marcada. Dos enfermos empeoraron en cuanto a la sintomatología, inmediatamente después de la infusión.

Neuritis y atrofia óptica por isoniazida.—Los signos y síntomas tóxicos más frecuentes consecutivos a la terapéutica con isoniazida son secundarios a la afectación del sistema nervioso. KASS y colaboradores (*Jour. Am. Med. Ass.*, 164, 1.740, 1957) añaden a estas manifestaciones tóxicas habituales dos casos de atrofia óptica bilateral que se presentó después del empleo de la isoniazida. En uno de ellos la suspensión de la droga consiguió hacer desaparecer la citada complicación. A su juicio no se trata de una idiosincrasia, sino que constituye más bien una parte de la neuritis tóxica que se encuentra habitualmente en asociación con el empleo de dicha droga. Por ello sugieren que a todos los enfermos a los que se administra isoniazida debe dárseles simultáneamente piridoxina y realizar rápidamente un examen oftalmológico siempre que los enfermos aquejen alguna molestia visual.

Emetina en el herpes zóster.—BASTOS VIEGAS y CUNHA VEIGAS (*Jornal do Médico*, 733, 327, 1957) señalan haber obtenido buenos resultados en 42 enfermos de herpes zóster por la administración de una dosis diaria de 20 a 60 mg. de cloruro de emetina. No han observado efectos colaterales. Administran asimismo antibióticos cuando al dolor y la erupción vesicular acompañaban fiebre o síntomas generales. En algunos enfermos se observó una anestesia prolongada de la zona radicular.

Rauwolfia serpentina y teofilinato de colina en la hipertensión.—RODARI (*Minerva Med.*, 48, 452, 1957) ha tratado 16 enfermos con hipertensión esencial, 14 con hipertensión renal y 10 con hipertensión e insuficiencia cardíaca por medio de una combinación de rauwolfia serpentina a la dosis diaria de 50 mg. del extracto al 8 por 100 y 600 mg. de teofilinato de colina. Esta combinación mostró un efecto hipotensor en 8 enfermos con hipertensión esencial y en 9 con hipertensión renal, descendiendo en ambos grupos la presión sistólica en 30 mm. Hg. No se apreciaron modificaciones en los enfermos con insuficiencia cardíaca, pero la diuresis aumentó de un 70 a 80 por 100. En todos los enfermos se redujo el ritmo del pulso y no se observaron intolerancia ni efectos colaterales.

Tratamiento de la toxicidad digitalítica por quelación del calcio del suero.—GUBNER y KALLMAN (*Am. J. Med. Sci.*, 234, 136, 1957) han conseguido hacer