

REVISIONES TERAPEUTICAS

APLICACIONES TERAPEUTICAS DEL FOSFORO
RADIATIVO EN HEMATOLOGIA

M. JIMÉNEZ CASADO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Clínica de la Concepción.
Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.
Madrid.

El descubrimiento de la radiactividad artificial efectuado por el matrimonio JOLIOT CURIE en el año 1933 y la construcción del ciclotrón por LAWRENCE llevaron a la obtención de nuevas sustancias dotadas de radiactividad. Estas nuevas sustancias podían ser escogidas entre casi todos los elementos, y esta posibilidad de contar con productos así "marcados" abrió una nueva fase en las investigaciones biológicas. Simultáneamente se abría el horizonte de poder utilizar radiactividad "dirigida" según el tipo de elemento empleado y sus propiedades metabólicas. Ello hizo concebir insospechadas esperanzas en su uso terapéutico, y rápidamente se sucedieron los trabajos sobre resultados alentadores con el empleo de los isótopos en un gran número de enfermedades hasta entonces poco satisfactoriamente tratadas.

Han pasado ya varios años (el primer tratamiento fue administrado por LAWRENCE¹, en 1939), y parece existir ya suficiente perspectiva para dilucidar lo que queda de aquel primer entusiasmo terapéutico. Existe un primer hecho a valorar, que es la amplia difusión de técnicas y equipos isotópicos en todo el mundo y que ya de por sí habla en favor de la utilidad de estos agentes. Ello hace asimismo imposible pretender revisar el problema en su totalidad, lo que nos hace limitarnos al campo de la hematología, a un solo isótopo, el fósforo, y simplemente a su utilización terapéutica, dejando a un lado el campo lleno de interés de los avances conseguidos con él en el diagnóstico e investigación fisiopatológica. Creemos, sin embargo, que el interés mundial a que antes hicimos referencia está más justificado en este último sentido que en el meramente terapéutico. Son innumerables los trabajos de investigación con éste y otros isótopos e igualmente los que se refieren a su empleo en diagnóstico. Ciñéndonos solamente al fósforo, recordemos solamente su gran utilidad en diagnóstico de cáncer de mama²; de tumores intraoculares; de tumores cerebrales; diferencial de melanomas; de derrames pleurales³. Así como las exactas determinaciones de volumen sanguíneo y plasmático⁴, y de velocidad circulatoria⁵ llevados a cabo con fósforo marcado.

Tampoco haremos más que citar los resultados terapéuticos de este isótopo en enfermedades extrahematológicas, principalmente en tumores, tales como: cáncer de pulmón⁶; tumores de la piel, especialmente de tipo angiomatico, en los que se emplean tiras de papel secante o plástico empapadas en P³²⁷; tumores de vejiga; tumores cerebrales, etc.

GENERALIDADES.

Como indicábamos, el fósforo radiactivo fue el primer isótopo utilizado en terapéutica en forma de P³² preparado como una solución de fosfato ácido de sodio. A esta preparación se refieren la mayoría de los trabajos, aunque últimamente se ha generalizado más el uso del fosfato de cromo coloidal, usado primariamente por JONES, WROBEL y LYONS⁸ para irradiar uniformemente el sistema reticuloendotelial.

Las principales características de este isótopo explican lo amplio de su aplicación terapéutica. En primer lugar tiene una vida media de 14,3 días, muy satisfactoria para su manejo y emite solamente rayos beta, de los que aun los más potentes solamente atravesan espesores de tejido de un centímetro.

Como es lógico, este isótopo se acumula más en órganos y tejidos que utilizan especialmente fósforo; especialmente, por tanto, en bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos. Con el fósforo se incorpora a las grasas fosforiladas y a los restantes principios inmediatos que metabolizan el protoplasma y el núcleo celular; su actividad radiactiva puede actuar dentro de la célula, aumentando así su eficacia. En el caso de la médula ósea, su ventaja sobre las radiaciones externas es mayor, puesto que la capa de hueso que éstas han de atravesar supone un obligado aumento de dosis que aquí se obvia al estar la fuente radiactiva dentro de dicha capa ósea y aun dentro de las células. Por ello, la dosis útil es mucho menor, calculando que un microcurie es similar en ionización que 37 r. de rayos X.

El radiofósforo tiene la propiedad de detener las mitosis en la profase. Ello ha sido achacado a que las células en esta fase de división requieren grandes cantidades de energía y son, por tanto, más vulnerables. Con toda probabilidad es aquí donde radica la eficacia de este isótopo en todos los procesos proliferativos, frenando la multiplicación celular. Asimismo estas proliferaciones necesitan una mayor cantidad de fósforo que el tejido normal (se ha visto que tras una dosis idéntica, la actividad del bazo e hígado de sujetos leucémicos es 2-3 veces mayor que la de los sujetos normales⁹) y ello facilita su aplicación terapéutica.

Dadas estas peculiaridades se explica que precozmente se empleara este isótopo en todas aquellas enfermedades que tienen por común denominador el de la hiperactivación medular, típica o atípica, y que junto a su empleo en los diversos tumores citados anteriormente se utilizara en aquellas enfermedades hematológicas que responden a este carácter proliferativo; en primer lugar, la policitemia y las leucemias; posteriormente, en reticulosis (HODGKIN), mieloma y trombocitemia.

POLICITEMIA VERA.

La policitemia vera o primaria, o enfermedad de Vaquez, se caracteriza por un aumento del volumen total de hematies circulantes, debido a una intensa proliferación de la médula ósea, que aunque su principal traducción es ésta de la serie roja, afecta tam-

bién a la serie granulocítica y megaraciocítica, completándose, por tanto, el cuadro periférico con leucocitosis neutrófila y aumento marcado de plaquetas. Para llegar al diagnóstico de policitemia primaria, aparte de los datos positivos de sangre, médula ósea, esplenomegalia, etc., hay que descartar otras posibles causas de policitemia secundaria (enfermedad pulmonar o cardiaca, especialmente congénita; metahemoglobinemia, síndrome de Cushing, tumores hipotalámicos, fistulas arteriovenosas, enfermedad de altura o de montaña, tumores de riñón¹⁰, etc.), en las que el tratamiento debe ir naturalmente encaminado a suprimir la causa.

La proliferación medular es esencialmente benigna, si bien puede en un alto porcentaje del 33 por 100 transformarse en neoplásica y acabar su curso como una leucemia, sarcoma o mieloma. Los diversos tratamientos empleados, todos tendiendo a una hipodestrucción celular o frenación medular, tales como sangrías, benzol, arsénico, fenilhidrazina, antimitóticos y radioterapia eran muy poco satisfactorios. Actualmente, con varios años de perspectiva, se puede concluir que *el tratamiento de elección de la policitemia vera es el radiofósforo*^{11, 12, 13, 14}.

DOSIFICACIÓN Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

Se han utilizado fundamentalmente la vía oral y la intravenosa, y parece no existir grandes ventajas de una sobre otra, existiendo autores que las emplean indistintamente, mientras otros señalan sus preferencias por una determinada.

La vía intravenosa parece contar con la ventaja de que se consiguen mayores concentraciones de radioactividad en los hematies. Dado de esta forma, el radiofósforo se elimina casi totalmente por el riñón, recobrándose un 40 por 100 de la dosis administrada en los seis primeros días en sujetos normales, mientras que en los policitemicos, dada su mayor utilización y "turnover", la eliminación es mucho más lenta. Por vía oral la concentración alcanzada es menor, pero también parece más lenta la eliminación (20-30 por 100 en seis días), que aquí se hace preferentemente por las heces.

La dosificación es muy variable, según las distintas experiencias, así como la pauta de administración. En la serie de ERF¹⁵, de 40 casos, la dosis total varió de 5 mc. a 55 mc., y en la de CHODOS y colaboradores¹⁶, de 5,9 mc. a 41 mc. Parecen existir tendencias en cuanto a forma de administración. La mayoría de la experiencia está hecha siguiendo los métodos de saturación y fraccionamiento de LOW-BEER y colaboradores¹⁷, según los que se administra una dosis suficiente de saturación capaz de producir una remisión hematológica completa y que varía en distintos trabajos de 3 a 10 mc., y solamente al aparecer la recaída ir administrando cantidades adicionales de unos 5 mc.. Otros utilizan el control de medulograma para solamente dar nueva dosis cuando la tendencia proliferativa se acusa de nuevo¹⁸. Sin embargo, OSGOOD y colaboradores¹⁹ han presentado datos que sugieren que la administración de dosis pequeñas, de forma sistemática, sin esperar a que sucesivas recaídas lo hagan necesario, se sigue de mejores resultados en cuanto a supervivencia y mejor curso de cada paciente individual. La valoración de las ventajas de uno u otro método es difícil, si bien del análisis de las cifras de supervivencia parece desprenderse un mejor resultado de las series de OSGOOD, tanto en policitemia como en leucemias crónicas.

RESULTADOS.

La remisión obtenida con la primera dosis es prácticamente constante y abarca la clínica y el estado hematológico. El aspecto del enfermo se normaliza desapareciendo el enrojecimiento y congestión de cara y manos, y los síntomas más habituales de cefalea, calambres musculares, cansancio, fatiga y visión borrosa llegan a desaparecer. Desde el punto de vista analítico la cifra de hematies desciende con frecuencia a valores subnormales, y asimismo disminuye la leucocitosis, neutrófilia y trombocitopenia; esta última responsable de los accidentes trombóticos, que se hacen mucho menos frecuentes en esta fase del tratamiento. Esta remisión es, como decíamos prácticamente, constante, existiendo series tan numerosas como la de ROSENTHAL y LAWRENCE²⁰, de 263 casos sin una sola excepción a este respecto. Sin embargo, también es regla la recidiva en tiempo más o menos largo. En la serie citada, el predominio de tiempo transcurrido hasta la primera recaída fue de treinta y tres meses, mientras que otros²¹, al utilizar dosis menores, han de reanudar la administración entre el año y año y medio.

La segunda respuesta suele ser también bastante espectacular, aunque ya es más frecuente la resustancia de algún caso, y ello se acentúa en sucesivas recaídas, siendo difícil encontrar en la literatura casos en que se hayan conseguido más de tres remisiones completas.

En análisis estadísticos de supervivencias parece evidente que la terapéutica con el P³² ha supuesto un alargamiento de la vida de estos enfermos respecto a grupos tratados con otros medios. LAWRENCE²² señala una supervivencia de 13,3 años en su numerosa serie frente a la media de 6,7 años encontrada en un grupo de enfermos que no recibieron esta terapéutica, referido por VIDEBAECK²³. Datos similares son unánimes en diversos trabajos. Es evidente que una prolongación media de casi siete años representa un extraordinario avance en cualquier tratamiento y puede ser comparable, por ejemplo, con el conseguido en anemia perniciosa por la terapéutica de hígado y en la diabetes por la insulina.

El final de estos enfermos sigue siendo, sin embargo, de los dos tipos que era anteriormente, o mueren por trombosis cerebral o coronaria, o sufren la degeneración maligna, transformándose en leucemias, mielomas o anemias aplásicas. Este punto de la intertransformación de estas enfermedades ha sido muy discutido y existen opiniones muy contradictorias. Mientras para unos²⁴ es solamente una consecuencia del tratamiento isotópico, apoyándose en una supuesta mayor frecuencia de esta incidencia en los casos tratados, hasta los que sostienen que esta frecuencia es menor en el grupo tratado²⁵ y que nunca es una complicación del tratamiento, sino un hecho en la evolución natural de la enfermedad. Parece evidente que esto es así, y es muy posible que la policitemia sea en realidad mucho más frecuente, y que tras una primera fase corta y poco aparente se nos presente en clínica como una de estas otras enfermedades plenamente constituidas. Las evoluciones más habituales dentro de estas transformaciones parecen ser la de leucemia mieloide crónica y la de anemia aplásica, si bien en esta última nos parece que puede jugar un papel causal la terapéutica radiactiva que conduzca a un agotamiento progresivo de la médula. Otros caminos de determinar la policitemia han sido señalados.

dos y nos parece interesante a este respecto señalar un caso del Dr. OYA tratado por nosotros con dos dosis de 7 mc. de P^{32} , que tras una remisión muy completa desarrolló una leucemia crónica, pero de naturaleza linfoides.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Existe un curioso antecedente del tratamiento con sustancias radiactivas en esta enfermedad en el trabajo de LAZARUS que en 1912 empleó elementos del grupo del torio (torio X, mesotorio I y radiotorio), sin que al parecer progresara su idea. Con la difusión de los isótopos artificialmente producidos se conciben grandes esperanzas y llega a pensarse en que habrán de constituir el tratamiento de elección en estos procesos. Efectivamente, las ventajas teóricas del fósforo marcado sobre los restantes tipos de radioterapia son indudables cuando se trata de actuar sobre tejidos proliferativos y en órganos localizados. A las razones anteriormente expuestas sobre selectividad de radiación y localización intracelular de la actividad hay que añadir aquí, según diversos estudios²⁶ demostraron, que la concentración del fósforo en el tejido leucémico es mayor que en el normal, lo que parece indicar una mayor necesidad metabólica de estas células patológicas, y ello acercaba a la utopía de encontrar un agente que ataque la proliferación leucémica sin daño o, mejor aún, estimulando el tejido medular normal. Sin embargo, las diferencias de "uptake" de unas y otras células no son tan extremas como para que esto sea así.

DOSIFICACIÓN.

Poco hay que añadir a lo ya establecido respecto al tratamiento de la policitemia, pues las dosis y vías de administración son en absoluto similares. En esta enfermedad se tiene la ventaja de una más fácil vigilancia a través meramente de la cifra de leucocitos y de la evolución de la esplenomegalia. La tendencia más extendida es la de tratar de mantener los leucocitos dentro de límites normales o ligeramente superiores, y esto evidentemente se consigue mejor con el radiofósforo o la radiación total en forma de "spray" o "ducha"²⁷ que con cualquier otro tipo de irradiación.

RESULTADOS.

La valoración de los resultados en esta enfermedad es siempre difícil y hay que acogerse a estudios estadísticos de gran número de enfermos para poder objetivar, huyendo de impresiones personales fundadas en más o menos casos, pero con sus variaciones de tiempo de evolución, diagnóstico precoz o tardío, forma evolutiva, etc. TIVEY²⁸ llevó a cabo un exhaustivo estudio de la literatura, recogiendo los 1.978 casos publicados desde 1925 a 1951, encontrando una extensión de vida estadísticamente significativa con el uso del P^{32} . Hay que tener en cuenta, sin embargo, que por haberse remontado a años en que los medios auxiliares eran mucho más pobres, la supervivencia estimada en grupos con otros tratamientos puede ser erróneamente baja si a estos mismos casos se les situara en época actual. En la serie de 30 casos de CHODOS y colaboradores¹⁶ la supervivencia se desvió poco de la calculada, pero

el tratamiento se siguió de franca mejoría en 27 de ellos. Las supervivencias obtenidas variaron de 2,5 a 4,25 años (contando desde el comienzo aparente de la enfermedad), que son similares a las obtenidas con otros tratamientos (irradiación, uretano, Myleran, etc.).

Las remisiones obtenidas son por igual clínicas y hematológicas. Los primeros efectos tardan unos veinte-treinta días en presentarse, y a partir de entonces es progresiva la disminución de leucocitos, el empequeñecimiento de la esplenomegalia y la desaparición o atenuamiento de los síntomas, que, como es sabido, no son muy intensos: cansancio, malestar general, síndrome digestivo por la compresión del bazo, etc. En un análisis detallado de la respuesta de cada uno de estos síntomas se observa que lo más frecuente (24 de 30) es la gran mejoría del estado general, siguiéndole la disminución de la esplenomegalia (22 de 30), y en menores proporciones el aumento de peso, la hepatomegalia y las adenopatías. De los signos hematológicos se consigue un descenso suficiente de los leucocitos en la gran mayoría (27 de 30), mientras que los efectos sobre serie roja y plaquetaria son variables. Las respuestas a la segunda recaída son mucho menores y no es infrecuente una resistencia casi absoluta al tratamiento, que lleva a tener que utilizar otras medidas de las utilizadas anteriormente. Por ello, aquí sí que parece preferible con mucho no esperar a dar una segunda dosis cuando ya se observa empeoramiento clínico o hematológico, sino que se debe utilizar la técnica de OSGOOD, de dosis pequeñas intermitentes.

Algunos autores han hecho intentos de asociación del P^{32} a radioterapia o a mostaza nitrogenada y refieren resultados que nos parecen bastante similares a los conseguidos con el empleo individual de uno de los dos métodos. Hay que tener también en cuenta que para algunos la radioterapia puede desplazar al isótopo de los tejidos patológicos, y ello, de ser comprobado, argüiría en contra de la asociación. La escuela de BLANCO SOLER²⁹ refiere buenos resultados con la administración sucesiva de mostaza nitrogenada y P^{32} , principalmente en aquellos casos en que la afección está muy generalizada y al mismo tiempo hay tumoraciones relativamente voluminosas.

Desde luego, es evidente que en muchos casos hay que suplementar la terapéutica isotópica con otras medidas, pero quizás sea preferible la utilización del Myleran, cuyo efecto depresor es más lento y suave que el de la mostaza.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.

Los resultados obtenidos en este tipo de leucemia crónica son claramente inferiores a los que llevamos referidos hasta aquí. ROSENTHAL y colaboradores³⁰ encuentran una supervivencia en el grupo tratado de 5,4 años frente a los 3,2 de la leucemia mieloide, pero no se puede olvidar que el tipo linfático es siempre mucho más benigno. Esto llega al punto de que el criterio más uniformemente mantenido actualmente es el de no tratar a estos enfermos por el solo hecho de diagnosticarlos e independientemente de su número de leucocitos. Solamente cuando las adenopatías son muy ostensibles o el cuadro general se acentúa habrá que elegir entre las diversas terapéuticas posibles (TEM, esteroides, Leukeran, radioterapia y P^{32}).

De los 12 pacientes de CHODOS y colaboradores¹⁶ se consigue una supervivencia media, desde el diagnóstico, de 34,3 meses, lo que no es superior a lo conseguido con otros medios. De los 12, solamente dos dejaron de responder a la primera dosis, y aun en ellos se obtuvo un descenso de leucocitos. Las adenopatías descendieron en 8, la esplenomegalia sólo en tres y el peso y estado general solamente tuvo cambio favorable en cinco.

OSGOOD y SEAMAN³¹ obtienen algo mejores resultados, con desaparición de adenopatías, en un alto porcentaje, y sobre todo insisten en que el tratamiento precoz difiere la presentación de complicaciones letales. Sin embargo, como decíamos al principio, el análisis detallado no permite establecer estas diferencias ni con el grupo sin tratar.

LEUCEMIAS AGUDAS.

El fósforo isotópico puede considerarse actualmente desplazado del tratamiento de las leucemias agudas y de las leucemias monocíticas. En los diversos intentos efectuados apenas se encuentran respuestas positivas, siendo lo habitual ver un absoluto fracaso de la terapéutica, que actualmente debe dirigirse hacia los esteroides en dosis muy altas y los antimetabolitos (6-mercaptopurina), que consiguen remisiones verdaderamente excepcionales.

ENFERMEDAD DE HDGKIN Y OTRAS RETICULOSIS

Estas enfermedades, que venían encontrando en la radioterapia sobre masas ganglionares su tratamiento de elección, parecieron en seguida susceptibles de ser más eficazmente controladas con el fósforo radioactivo, que obvia los inconvenientes de generalización y mala accesibilidad de las adenopatías en muchos casos. Los resultados obtenidos son, sin embargo, bastante variables y, en general, limitados y transitorios, con remisiones no superiores a las de los tratados con radioterapia o mostaza. El grupo de BLANCO SOLER²⁹ publicó hace años tres casos, de los que los dos primeros obtuvieron una mejoría superior y más prolongada que con los del tratamiento efectuado anteriormente. Posteriormente, parece que el empleo del isótopo en forma coloidal (fosfato de cromo) parece haber mejorado la difusión de la actividad a todo el sistema reticulonodular, y su empleo estaría indicado en casos de gran generalización resistentes a la mostaza nitrogenada o cuando ésta, después de conseguir una primera buena remisión, deja de ser eficaz.

Igualmente se refieren casos de linfoblastoma folicular gigante en que este método de "radioterapia generalizada" parece francamente eficiente.

MIELOMA.

LAWRENCE y WASSERMAN³² fueron los primeros en utilizar el radiofósforo en la enfermedad de Kahler, obteniendo alguna mejoría general y detención de los plasmocitomas, si bien el aspecto radiográfico y las alteraciones del espectro proteico sufrieron pocas variaciones favorables. De los siete enfermos tratados por CHODOS¹⁶, la supervivencia fue de seis a treinta y ocho meses y la mejoría fue escasa, limitándose a mejoría de los dolores óseos en tres pacientes y a un sorprendente cambio en el

coiciente albúmina/globulina en uno de ellos. En este grupo utilizaron dosis pequeñas de 2 a 2,5 mc., y a pesar de ello encuentran muchas complicaciones en el sentido de depresión medular, con leucopenias, marcadas, trombopenias y algún fenómeno hemorrágico.

Existe un interesante caso, de BAYRD y HALL³³, de leucemia aguda de células plasmáticas, en el que el P³² obtuvo una remisión interesante. Dada la rareza de esta enfermedad no conocemos de casos similares.

TROMBOCITEMIA HEMORRÁGICA.

Hemos dejado para el final esta curiosa enfermedad, primeramente señalada por EPSTEIN y GOEDEL³⁴, por su extrema rareza; pero, sin embargo, es una de las fundadas indicaciones del tratamiento radiofósforo. Como se recordará, el proceso se caracteriza por una tendencia hemorrágica asociada con hipertrombocitemia que, a su vez, puede ser origen de episodios trombóticos. Parece que el trastorno de la coagulación radica en una alteración funcional de las plaquetas que HARDISTY y WOLFF³⁵ demostraron con la prueba de Biggs de generación de tromboplastina. Sin embargo, el trastorno no debe radicar solamente en esta fase, puesto que aproximadamente la mitad de los casos tienen prolongación del tiempo de hemorragia.

FOUNTAIN³⁶ refiere recientemente dos casos tratados por P³², con muy buen resultado, ya que tras dosis de 3 mc. se obtuvieron descensos de las plaquetas de 2.400.000 a 230.000 y de 8.250.000 a 265.000, al tiempo que desaparecieron los fenómenos hemorrágicos y trombóticos durante los ocho meses siguientes, cuando anteriormente la melena y la anemia hipocroma eran invariablemente constantes. El proceso se asocia con gran frecuencia a alteraciones mieloproliferativas o a atrofia esplénica.

COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS.

Ya hemos dejado indicado que no se pueden considerar como tales las transformaciones ulteriores de la policitemia en leucemias crónicas. Si bien es más dudosa su influencia sobre la aparición de leucemias agudas, cuyo porcentaje parece haber aumentado en los casos tratados. En la serie de STROEBEL y HALL²⁴, de 170 casos ocurrió en 4, lo que representa una mayor incidencia que en los controles. Pero entre los numerosísimos casos tratados se encuentran con relativa frecuencia reseñas de anemias aplásicas, hemorragias por trombopenia y leucopenias extremas, todo ello debido al efecto antiproliferativo que el isótopo tiene sobre la médula ósea. Sin embargo, utilizando dosis pequeñas, aunque repetidas, estas complicaciones se presentan con menor frecuencia que tras dosis iniciales altas. También es distinta la incidencia en las diversas enfermedades, ya que cuando la médula ósea tiene una proliferación hiperactiva contamos con mayor margen de seguridad que cuando esta capacidad de reacción está disminuida, como ocurre en el caso del mieloma y leucemias agudas.

Desde el punto de vista de su manejo por el personal técnico, ofrece grandes ventajas sobre otros isótopos al carecer de radiación gamma, lo que permite un menor cuidado en la exposición a su radiación, si bien deben continuarse las precauciones más habituales.

RESUMEN.

Podemos concluir, pues, esta ojeada al problema del fósforo en terapéutica, concretándola de la forma siguiente:

1) Representa todavía el método de elección en el tratamiento de la policitemia vera y en los raros casos de trombocitemia hemorrágica.

2) Continúa utilizándose en leucemia mieloide crónica sin grandes diferencias en cuanto a resultados con las restantes medidas (radioterapia, Myleran).

3) Ha sido prácticamente abandonado su empleo dada la pobreza de éxitos en las leucemias agudas, leucemia linfoide crónica, Hodgkin y otras reticulosis y mieloma múltiple.

4) Es de mucha utilidad en el diagnóstico y tratamiento de algunos tumores, y proporciona y seguirá proporcionando progresos de gran interés en investigación biológica.

BIBLIOGRAFIA

1. LAWRENCE, J. H.—Radiolgy, 35, 51; 1940.
2. LOW-BEER, B. V. A.—Science, 104, 961; 1946.
3. TAYLOR, A. J.; PEARSON, J. D., y VEALL, N.—Brit. J. Tuber., 52, 281; 1958.
4. HAHN, y HEVESY, G.—Acta Ohys. Scand., 1, 3; 1940.
5. NYLIN, G. y MALM, M.—Amer. J. Med. Scien., 207, 743; 1944.
6. ARIEL, I. M.—Amer. J. Roentg., 79, 961; 1958.
7. NOHMAN, B. A.—Acta Coc. Med. Ups., 62, 152; 1957.

8. JONES, H. B.; WROBEL, C. J., y LYONS, W. R.—J. Clin. Invest., 23, 783; 1944.
9. TUTTLE, L. W.; ERF, L. A., y LAWRENCE, J. H.—J. Clin. Invest., 20, 577; 1941.
10. BULL, John, Hopk. Hosp.
11. ARINI, E. E. y PAVLOVSKY, A.—Medicina, 17, 71; 1957.
12. MARINONI, V.—Minerva Med., 49, 9.128; 1958.
13. WISEMAN, B. K.; ROHN, R. J.; BOURONCLE, B. A., y MYERS, W. G.—Ann. Int. Med., 1951.
14. MALLARME, J.—Sem. Hop. Paris, 34, 2.037; 1958.
15. ERF, L. A.—Progress in Hematology, pág. 153. Grune & Stratton, N. Y. 1956.
16. CHODOS, R. B. y ROSS, J. F.—Ann. Int. Med., 48, 956; 1958.
17. LOW-BEER, B. V. A.; LAWRENCE, J. H., y STONE, R. S.—Radiology, 39, 573; 1942.
18. WASSERMAN, L. R. y LOEVINGER.—Advan. Int. Med. Volumen IV, 77; 1950.
19. OSGOOD, E. E.—Arch. Int. Med., 87, 329; 1951.
20. ROSENTHAL, D. J. y LAWRENCE, J. H.—Ann. Rev. Med., 8, 361; 1957.
21. ERS, L. A. y JONES, H. W.—Blood, 1, 202; 1946.
22. LAWRENCE, J. H.—Polycythemia vera, Grune & Stratton, N. Y. 1951.
23. VIDEPACK, A.—Acta Med. Scand., 138, 3; 1950.
24. STROEBEL, C. F. y HALL, B. E.—Manual of artificial Radioisotope Therapy, pág. 59. Hahn ed. N. Y. 1951.
25. WASSERMAN, L. R.—Bull. N. Y. Acad. Med., 30, 343; 1954.
26. ERF, L. A.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 47, 287; 1941.
27. OSGOOD, E. E.; SEAMAN, A. J., y TIVEY, H.—Radiology, 64, 373; 1955.
28. TIVEY, H.—Amer. J. Roentg., 72, 68; 1954.
29. BLANCO SOLER, C. y cols.—Los radioisótopos en la Clínica, pág. 215. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1953.
30. LAWRENCE, J. H.—Med. Clin. N. Amer., 38, 525; 1954.
31. OSGOOD, E. E., y SEAMAN, A. J.—Proc. VI Cong. Inter. Hemat. Boston, 1956.
32. LAWRENCE, J. H. y WASSERMAN, L. R.—Ann. Int. Med., 40, 357; 1950.
33. BAYRD, E. D. y HALL, B. E.—Blood, 3, 1.019; 1948.
34. EPSTEIN, E. y GOEDEL, A.—Virchows Arch., 292, 233; 1934.
35. HARDISTY, R. M., y WOLFF, H. H.—Brit. J. Hemat., 1, 390; 1955.
36. FOUNTAIN, J. R.—Brit. Med. J., 5.089, 126; 1958.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Sinematina B en la fiebre tifoidea.—HENDERSON y colaboradores (*Jour. Am. Med. Ass.*, 169, 1.991; 1959) estudiaron una enferma de fiebre tifoidea que demostró ser resistente al cloranfenicol. Tratada con sinematina B (80.000 u. por kilogramo de peso al día, en dosis divididas por vía intramuscular cada cuatro horas) y estando la enferma en situación crítica, mostró una dramática mejoría a las cuarenta y ocho horas de la terapéutica, quedando completamente bien en breve plazo, aunque en el período de convalecencia tuvo peritonitis consecutiva a la ruptura de un quiste endometrial del ovario. La enferma no ha desarrollado un estado de portadora en un plazo de observación de más de dos años.

Metaraminol en el shock cardíaco.—BESTERMAN (*Brit. Med. J.*, 1, 1.081; 1959) presenta los resultados del empleo de metaraminol en 12 enfermos con shock cardíaco. Esta droga tiene una acción similar a la de la noradrenalina, pero con la ventaja de que puede administrarse en inyección subcutánea, intramuscular e intravenosa; por esta razón es muy útil en el tratamiento domiciliario del shock cardíaco. Obtiene en el total de sus casos un 50 por 100 de mortalidad, estando incluidos los enfermos con shock de cuatro o más horas de duración. Esta observación va de acuerdo con la experiencia de otros autores y demuestra la necesidad del tratamiento precoz de esta complicación del infarto cardíaco.

Derivados de la fenilbutazona.—HART y BURLEY (*Brit. Med. J.*, 1, 1.087; 1959) han visto el G. 27202 (hidroxi-fenilbutazona), un metabolito de la fenilbutazona, administrado a igualdad de dosis, provoca una irritación gástrica considerablemente menor. Aceptan que, aunque estudios más amplios pueden demostrar efectos colaterales más numerosos, sus observaciones demuestran que son raros y leves con una dosis diaria de 100-600 miligramos por vía oral con las comidas. Sus propiedades antiálgicas varían de uno a otro enfermo, pero en conjunto son menos potentes que las de la fenilbutazona en la proporción de 3:2; esta reducción en la eficacia apenas contrarresta la marcada reducción en la irritación gástrica. Consideran la utilidad de este preparado, especialmente en los casos en que se tolera mal la fenilbutazona.

Vitamina B₁₂ en la retinopatía diabética.—Con el fin de llegar a una conclusión sobre la eficacia de la vitamina B₁₂ sobre el curso de la retinopatía diabética, KEEN y SMITH (*Lancet*, 1, 849; 1959) han observado durante un año la evolución de 25 diabéticos con retinopatía precoz, estudiando lesiones individuales en un segmento seleccionado de la retina. La administración de 150 mg. diarios por vía oral a 12 enfermos no demostró tener ventajas al compararlos con los 13 controles. Añaden que es evidente la