

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA POLICITEMIA VERA

J. M. ROMEO ORBEGOZO

Clinica Médica del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ.

Es la policitemia vera una enfermedad cuya causa nos sigue siendo desconocida y, por lo tanto, su tratamiento tiene que ser puramente empírico y sintomático.

Este proceso no es simplemente una enfermedad en la que hay una sobreproducción de hematíes, sino que al propio tiempo hay aumento de los megacariocitos, mielocitos y células rojas nucleadas por unidad de volumen en el tejido medular y cifras elevadas de plaquetas, neutrófilos y hematíes en la sangre periférica. La enfermedad presenta síntomas propios o derivados de algunos fenómenos que como complicación surgen dentro de su cuadro clínico o bien enfermedades que con cierta frecuencia se presentan en asociación con ella. Hay síntomas que como la sensación de plenitud en la cabeza, vértigo, enrojecimiento de la cara, lipotimias y prurito dependen claramente de las alteraciones en el número de hematíes, puesto que desaparecen al normalizarse, por el medio que sea, el recuento de glóbulos rojos; entre las enfermedades asociadas deben mencionarse la degeneración vascular, la hipertensión arterial, gota, úlcera péptica, litiasis renal, etc.

El pronóstico de esta enfermedad ha sido recientemente revisado por VIDEBAEK, quien ha podido ver que la enfermedad, tratada con los métodos antiguos, abrevia la duración de la vida; en sus enfermos la supervivencia media desde el momento del diagnóstico fué de seis años para los hombres y nueve para las mujeres. Pero se desconoce si el mantenimiento de un recuento normal de hematíes puede prolongar la supervivencia de los enfermos puesto que, por un lado, no se cuenta con casos no tratados y, por otro, que hasta ahora ha sido excepcional el conseguir un control satisfactorio. Los datos aportados por dicho autor tienen el valor de que podrán ser utilizados en el futuro para valorar los nuevos métodos de tratamiento.

Como ya decíamos más arriba, el tratamiento de la policitemia vera es puramente sintomático y tiene como único fin el conseguir una normalización de la cifra de glóbulos rojos. Para lograrlo puede obrarse de dos maneras: bien actuando directamente sobre los hematíes, destruyéndolos e eliminándolos, o bien tratando de

deprimir la eritropoyesis. De todas maneras, ya hemos dicho que en esta enfermedad hay una hiperplasia de todos los elementos medulares, no solamente de los de la serie roja, y esto tiene gran importancia porque algunas de las complicaciones que surgen en el curso del proceso no se deben al mero aumento de los hematíes. En efecto, al conseguir una reducción de las plaquetas se disminuye la incidencia de trombosis arteriales; suprimiendo la cifra elevada de leucocitos se mejora, por un lado, la sintomatología dependiente de la hepatoesplenomegalia y puede impedirse, por otro, la progresión hacia la leucemia mieloide crónica. De un total de 108 enfermos recogidos de las estadísticas de LAWRENCE, VIDEBAEK, STROEBEL, HALL y PEASE, aproximadamente el 50 por 100 de los enfermos murió por accidentes vasculares, con la mayor frecuencia por trombosis. Esto nos indica ya la necesidad de actuar reduciendo el volumen de células rojas circulantes que condiciona una lentificación de la corriente sanguínea y al tiempo el de las plaquetas que favorece la hipercoagulación.

No es nuestro objeto detenernos en los métodos terapéuticos que venían siendo utilizados, sino el de referir los que se hallan actualmente en uso, pero sí queremos sumarizar aquéllos para poner de manifiesto las desventajas e inconvenientes que su aplicación llevaba consigo.

Hasta hace pocos años las dos medidas terapéuticas de uso corriente en la policitemia vera eran la sangría y la administración de fenilhidrazina, bien aisladamente o bien combinadas. Realmente con dichos procedimientos podían mantenerse algunos enfermos libres de síntomas durante períodos de tiempo más o menos largos. Sin embargo, no están libres de inconvenientes, algunos de ellos de gran importancia. La pérdida continuada de hematíes, bien sea por hemolisis o por hemorragia, supone un estímulo continuado de los elementos generadores de la serie roja, lo que al fin y a la postre, se refleja como un efecto exactamente contrario al que se pretendía; es cierto que al conseguir de primera intención un déficit de hierro, la incapacidad de la porción roja de la médula para sintetizar adecuadamente la hemoglobina ocasiona un cierto grado de inhibición de la eritropoyesis, pero también es cierto que dicha inhibición no se aplica a los megacariocitos ni a los elementos de la serie mieloide. Además, la provocación de una marcada hipocromía de los hematíes hace imposible mantener niveles de hemoglobina por encima de los 13 gr. por 100 c. c.

de sangre sin que persistan recuentos de glóbulos rojos a niveles policitémicos. ROSENTHAL y BASSEN describieron en enfermos tratados de dicho modo el cuadro de la policitemia clorótica, en el que la hemoglobina está disminuida, aunque el recuento de hematíes sigue alto y puede llegarse a un momento en que la hemoglobina se reduzca lo suficiente como para producir síntomas anémicos. En conjunto, podemos decir que las desventajas del empleo de la fenilhidrazina consisten en que es difícil la regulación de la dosificación, se produce estimulación medular secundaria, no se controlan las cifras de plaquetas y de elementos de la serie blanca y que produce bilirrubinemia persistente. La flebotomía, por su lado, provoca la policitemia hipocrómica, sobreviene a veces una hipoproteínea, hay estimulación medular secundaria, tampoco se controlan las plaquetas ni las células blancas y el método es desagradable para el enfermo.

Pocas palabras acerca del empleo de la solución de Fowler, método sugerido por FORKNER, SCOTT y WU, puesto que no ha dado un resultado satisfactorio en cuanto al mantenimiento de cifras adecuadas de células, ya que los efectos terapéuticos se obtienen generalmente cuando la dosificación se eleva al nivel de la intoxicación arsenical.

Las desventajas citadas que acompañan a los referidos métodos terapéuticos hizo que se tratara de abordar el problema terapéutico de la policitemia vera, no por medios que eliminaran el exceso de células, sino con otros que actuaran inhibiendo su producción en la médula ósea.

Conocida la actividad frenadora de la médula que tienen los rayos X, es natural que se aplicara clínicamente en el tratamiento de la enfermedad que nos ocupa. RICHARDSON y ROBBINS emplearon la radioterapia profunda difusa en 28 enfermos y llegan a la conclusión de que esta técnica es superior al empleo combinado de sangrías y fenilhidrazina. En efecto, consiguen una restauración satisfactoria del estado clínico y hematológico. Sin embargo, existen factores como la presentación del síndrome de radiación y, ya en segundo lugar, lo antieconómico que resulta para el enfermo y el tiempo y esfuerzo que supone para el médico, que han hecho que este tipo de radioterapia externa quede desplazado a una posición secundaria; otro de los inconvenientes que se ha achacado a la radioterapia es que no puede controlarse adecuadamente la dosis para cada individuo y que tiene el peligro teórico de la provocación a la larga de una leucemia o de un cáncer visceral, pero de esto ya nos ocuparemos más adelante.

En 1938, después de amplios estudios en animales de laboratorio y clínicos con fósforo radioactivo, LAWRENCE y SCOTT encontraron que era posible dar dosis no letales de radiofosfato sódico a los animales, provocando la inhibición de la producción celular en la médula ósea; este

radiofosfato que contenía P^{32} (vida media de unas dos semanas), se localizaba preferentemente en los huesos, médula ósea y tejidos de crecimiento rápido como el leucémico (LAWRENCE, TUTTLE, SCOTT y CONNOR) y, por lo tanto, parecía posible que esto pudiera constituir un método sencillo para el tratamiento de la policitemia. En vista de ello administraron dicho agente a dos enfermos con tal enfermedad; los efectos fueron notables, reduciéndose a cifras normales los hematíes, leucocitos, hemoglobina y plaquetas. El propio LAWRENCE presenta a los nueve años de la primera administración de P^{32} , el curso hematológico seguido por los dos enfermos y demostrando cómo con el empleo muy espaciado de dicho agente (cuatro cursos en los diez años) se pudo controlar no sólo el cuadro hemático, sino también la sintomatología.

Vemos, pues, el paso dado de la radiación externa a la radiación interna. El empleo de los isótopos radioactivos ha quedado prácticamente reducido al radiofósforo, puesto que hay otros compuestos que teóricamente tienen ventajas, especialmente las soluciones coloidales, pero todavía no se ha llegado a hacer una investigación completa. El radiofósforo es útil para este tipo de terapéutica, puesto que se prepara fácilmente, no hay dificultades en su administración y tiene las adecuadas características físicas, químicas y metabólicas para su empleo eficaz y seguro en cualquier discrasia hemática caracterizada por la presencia de elementos celulares que se reproducen rápidamente.

El P^{32} se prepara a partir del fósforo rojo. Emite solo rayos beta, su vida media es de catorce días, la máxima profundidad de penetración es de 0,8 cms. y la penetración media en los tejidos blandos es de unos 2 mm., aproximadamente. Su radioactividad se mide en milicuries, siendo un milicurie la cantidad de radioactividad producida por la desintegración de 37 millones de átomos por segundo. Cuando se administra el P^{32} se incorpora a las nucleoproteínas de las células, alcanzando su concentración más alta en las células de multiplicación rápida y en los huesos y dientes como fosfato insoluble. Un milicurie de P^{32} en veinticuatro horas y en un adulto de 70 kg. produce una irradiación equivalente a aproximadamente 0,6 r de irradiación X total del cuerpo el primer día o unos 12 r durante el tiempo preciso para su descomposición completa, despreciando la pérdida por eliminación (BRUES).

Para su administración puede utilizarse tanto la vía intravenosa como la oral. Por vía intravenosa se elimina el 5-25 por 100 en cuatro a seis días, en su mayor parte por la orina; por vía oral, en dicho plazo, se elimina el 15-50 por 100, principalmente por las heces y con el sujeto en ayunas se ha calculado que se absorbe por término medio un 75 por 100 de la dosis administrada; dando la dosis tanto intravenosa

como oral, aproximadamente el 1 por 100 de la dosis absorbida se elimina diariamente, fundamentalmente por la orina. Según WISEMAN y colaboradores, el método de administración oral en ayunas es tan satisfactorio como el intravenoso (siempre que no haya diarrea), y como saben que solo se absorbe el 75 por 100 de la dosis administrada, tienen por costumbre multiplicar la dosis adecuada por cuatro tercios, con lo que corrigen automáticamente el 25 por 100 que no se absorbe.

Estos mismos autores subrayan el hecho de que la seguridad en el empleo de materiales para la radiación interna depende predominantemente de la exactitud en la estandarización de la radioactividad, cosa que ya han conseguido realizar en Norteamérica.

Se insiste en que el efecto terapéutico sobre los hematíes de una dosis de radiofosfato no puede valorarse hasta pasado un período de dos meses por lo menos. El radiofósforo consigue una reducción de los hematíes circulantes única y exclusivamente disminuyendo el ritmo de su formación por supresión parcial de la eritropoyesis; el descenso del recuento de hematíes en sangre periférica es, por lo tanto, necesariamente lento y está determinado principalmente por la destrucción fisiológica normal; como los glóbulos rojos tienen un ciclo de vida de unos ciento veinte días, su destrucción normal no será lo suficientemente aparente en sangre periférica como para permitir una valoración de la inhibición medular hasta pasados unos sesenta días. Ahora bien, este retraso en el descenso del recuento de hematíes puede tener su importancia en otro sentido; los enfermos con recuentos excesivamente elevados no pueden esperar tantos días a que se manifieste el efecto del radiofósforo y exigen naturalmente una mejoría más rápida de su sintomatología y es aquí donde puede recurrirse a la sangría previa o veinticuatro horas después de la administración del isótopo radioactivo. Este método combinado de sangría y radiofósforo ha dado resultados muy satisfactorios en la experiencia de WISEMAN y colaboradores, quienes lo recomiendan como procedimiento standard en casos en los que el recuento de hematíes inicial excede de los 7,5 millones; ulteriormente no debe realizarse la sangría, por el efecto estimulador de la médula ósea a que ya aludíamos antes.

Otro punto a tener presente es que la sensibilidad a la irradiación varía de unos casos a otros, esto es, que hay diferencias individuales en la tolerancia de la médula ósea a dosis equivalentes de P^{32} ; algunos casos, pocos, son tan resistentes a los efectos de la radiación que es preferible tratarlos por los métodos convencionales; otro pequeño grupo, por el contrario, es tan sensible a la radiación que deben tenerse cuidados extremados, administrando dosis menores y a intervalos más prolongados. Hay que recalcar el hecho de que para hacer un nuevo

curso terapéutico habrá de tenerse en cuenta no sólo la cifra de glóbulos rojos, sino también la de leucocitos y plaquetas.

Con pocas variaciones, la técnica utilizada por los distintos autores para el tratamiento con radiofósforo de la policitemia vera es la siguiente: Si el recuento de hematíes supera los 7,5 millones, se hacen sangrías de 1.000 c. c. cada cuarenta y ocho horas hasta conseguir una cifra de 6 millones. Una vez lograda, se comienza la administración del P^{32} , a las dosis que se expresan a continuación, pero teniendo presente que si se utiliza la vía parenteral hay que dar un 25 por 100 menos. Con recuento de rojos inicial superior a 9 millones, 4,5 mC; entre 8 y 9 millones, 4,0 mC; entre 7 y 8 millones, 3,5 mC; inferior a 7 millones, 3,0 mC; reducir dichas dosis en 1,0 mC si no está aumentado el número de plaquetas. Para la administración oral, el enfermo no debe tomar alimentos desde seis horas antes y tres horas después del tratamiento; beber agua ad libitum; suspender toda medicación con Fe o PO_4 veinticuatro horas antes y después; no dar el P^{32} por vía oral si hay diarrea. Mensualmente debe hacerse un recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas. No debe darse nuevamente radiofósforo a intervalos menores de dos meses, tasando la cantidad y frecuencia de los tratamientos ulteriores por la respuesta obtenida con la primera dosis. Por último, no se administrará el radiofósforo en los casos en que los recuentos den cifras inferiores a 150.000 plaquetas (método indirecto), 0,2 por 100 reticulocitos y 3.000 leucocitos.

Desde la primera comunicación de LAWRENCE sobre el empleo del fósforo radioactivo en el tratamiento de la policitemia vera, han aparecido numerosos trabajos en los que refiere el empleo de dicho método terapéutico (WARREN, REINHARD y cols., ERF, HALL, LAWRENCE, WISEMAN y cols.; STROEBEL y cols.; BODLEY SCOTT, etcétera), con un total de enfermos superior al medio millar.

Para la valoración de todo nuevo remedio terapéutico hay que tener presente, en primer lugar, su actividad contra los síntomas y signos de la enfermedad y, en segundo término, si afecta a la duración de la vida, pero esto en dos sentidos, ya que, por un lado, la evitación de accidentes normales en el curso del proceso puede alargarla y, por otro, puede acortarse al surgir complicaciones dependientes de la propia terapéutica.

Desde el primer punto de vista, esto es, sobre la actividad del radiofósforo contra los síntomas y signos de la enfermedad, podemos decir que sus resultados son ampliamente satisfactorios y francamente superiores en todos sus aspectos a los métodos utilizados anteriormente. De los síntomas que exhiben dichos enfermos, se logra hacer desaparecer o mejorar mucho la fatigabilidad y los dolores óseos; en su casi totalidad se suprimen las cefaleas y los

vértigos; en cambio, el prurito resiste más a la terapéutica.

En cuanto a los signos físicos de la enfermedad, también responden con éxito al radiofósforo; de todos ellos el más difícil de suprimir por completo es la esplenomegalia, lo que, según WISEMAN y cols., puede deberse a la existencia de infartos en este órgano previos a la irradiación o quizá, en algunos casos, a la presencia de mieloesclerosis.

Respecto a la repercusión del tratamiento con radiofósforo sobre el cuadro hematológico, la impresión de conjunto es que se logran remisiones satisfactorias de por lo menos un año de duración en aproximadamente el 90 por 100 de los enfermos. Un número apreciable de casos muestra una reducción de los leucocitos por debajo de 4.000 por mm. c., pero en ningún caso se han visto recuentos inferiores a 2.000. La mayoría de los enfermos muestran trombopenia, interpretando ésta como los recuentos inferiores a 450.000 por mm. c. (método de recuento indirecto), pero en ningún caso se vió hemorragia espontánea o púrpura, sino que más bien estas manifestaciones desaparecieron en un pequeño porcentaje de enfermos que las mostraban antes de iniciar el tratamiento. Las cifras de hematíes descienden en un gran porcentaje de enfermos entre 4 y 3 millones, pero nunca por debajo de esta última, y se tiene la impresión de que un tratamiento ligeramente excesivo en cuanto a los glóbulos rojos se refiere, supone la ventaja de que es más verosímil obtener remisiones más duraderas.

El siguiente punto a tratar es sobre si la terapéutica con radiofósforo afecta de alguna manera a la duración media de la vida de estos enfermos. Como ya decíamos, esto depende de dos factores, según que la terapéutica actúe impidiendo la presentación de accidentes propios del curso evolutivo de la enfermedad o que aparezcan complicaciones relacionables con la terapéutica.

Las estadísticas de los diferentes autores concuerdan uniformemente en que la terapéutica con radiofósforo ha conseguido indudablemente una reducción marcada en la proporción de trombosis y accidentes vasculares en general, lo cual ya supone una gran ventaja en cuanto a las posibilidades de supervivencia de estos enfermos. De todos modos, ya mencionábamos más arriba que es muy difícil hacer una volaración de la supervivencia en estos enfermos. Como el promedio de edad de los enfermos con policitemia vera en el momento del diagnóstico es de unos cincuenta años y el promedio de duración de la vida de la población en general es de sesenta y siete años, es lógico que no sea convincente, e incluso que se preste a confusión, cualquier análisis estadístico con el fin de determinar la longevidad por uno u otro método de tratamiento, a lo que se añade la dificultad de que se desconoce por completo la historia natural

de esta enfermedad cuando no se ha tratado, especialmente con respecto a la longevidad. Lo que sí puede asegurarse es que ninguno de los métodos terapéuticos utilizados ha reducido las posibilidades de vida. Por el momento, para establecer una superioridad de un tratamiento sobre otro hay que valorarla en términos de facilidad de administración, conveniencia, coste, seguridad para el enfermo y eficacia para mantenerlo al máximo libre de signos y síntomas, y en este sentido la impresión general es que el fósforo radioactivo es el método terapéutico mejor para conseguir tales objetivos.

Pero nos queda por tratar el otro aspecto terapéutico, que es el que se refiere a las posibles relaciones de esta terapéutica de radiación interna con la producción de enfermedades malignas (señalada por KOLETSKY y cols. en el ratón) y especialmente la leucemia. Es muy difícil, por no decir imposible, dar una respuesta final satisfactoria a este problema; ello se debe no sólo a los factores de edad antes discutidos, sino también porque la hematología moderna indica que no ha pasado suficiente tiempo todavía y no se ha visto un número adecuado de casos tratados por los métodos antiguos, para indicar la incidencia natural de malignidad en la enfermedad que nos ocupa. No obstante, dadas las condiciones de observación de los enfermos tratados con P^{32} puede llegarse a ciertas conclusiones estadísticas en cuanto a la incidencia de leucemia y malignidad en este último grupo de enfermos. WISEMAN y cols., recogen un total de 453 casos, incluidos los 108 propios, tratados con radiofósforo. La mortalidad global en el momento de la revisión era del 8,8 por 100. Aproximadamente la tercera parte murió de leucemia aguda y, en cambio, ninguno de leucemia crónica. Es bien sabido que en los enfermos de policitemia vera puede producirse la muerte por leucemia aguda sin haberse realizado previamente una terapéutica por radiación (JUNG, DAMESHEK), pero de todas maneras parece muy verosímil que este evidente aumento de la leucemia aguda, con lo que concuerda la comunicación de STROEBEL y cols., pueda ser atribuible al empleo del P^{32} . Por el contrario, también se desprende de todas las estadísticas que se ha reducido casi a cero la mortalidad por leucemia crónica, aunque esta terminación era muy corriente, aproximadamente el 20 por 100, en los grupos no tratados por métodos de radiación; en este sentido TINNEY y cols. comunicaron 12 muertes en 36 casos de policitemia vera con duración superior a cinco años y de ellas la tercera parte murió con leucemia mieloide y otra tercera parte con reacciones leucemoides. Todo esto indica que el número total de enfermos de policitemia que mueren por leucemia de todas las clases es inferior en el grupo tratado con radiofósforo que en los otros grupos, y como subrayan STROEBEL y cols., la muerte por leucemia aguda es un riesgo pe-

queño en comparación con el mucho mayor de los accidentes vasculares que han logrado reducirse con dicha terapéutica. Pero aún insisten WISEMAN y cols. que el aumento de muertes por leucemia aguda se debería más que a la producción de esta enfermedad por la radiación, a una conversión y manifestación de una leucemia crónica en fase aguda, posición que se refuerza por la observación de que la terminación de la leucemia crónica, principalmente mieloide, en fases agudas se ha hecho aparentemente más frecuente desde el empleo difundido de las técnicas de radiación de todos los tipos.

En cuanto a la provocación de alteraciones malignas por la terapéutica con P^{32} en estructuras viscerales distintas de la médula ósea, también los autores están de acuerdo en que la incidencia de cánceres en los policitémicos tratados no es superior a la que corresponde a la población en general.

Dentro del mismo orden de ideas, esto es, de conseguir una inhibición o frenación de la médula ósea en la policitemia vera, se han realizado intentos terapéuticos utilizando la acción depresora que sobre la médula tienen las mostazas nitrogenadas. En la comunicación de WILKINSON y FLETCHER se refiere el tratamiento de tre enfermos, de los que sólo uno mostró una mejoría evidente tanto subjetiva como objetiva, con disminución a cifras normales de los hematíes y hemoglobina, con desaparición completa de las cefaleas, vértigos y astenia durante nueve semanas. Aparte del escaso éxito obtenido por estos autores, que coincide con el trabajo de SPURR y cols., el empleo de las mostazas nitrogenadas tiene la desventaja de exigir la hospitalización del enfermo para su tratamiento, al lado de las reacciones colaterales, náuseas y vómitos, que acompañan a la administración de dichas drogas.

El continuo trabajo realizado con estas sustancias desde un punto de vista químico, con el fin de descubrir alguna que actuara más selectivamente y fuera menos tóxica, condujo al hallazgo de una, la beta-naftil-di-2-cloroetilamina (R48), que además tiene la ventaja de que puede administrarse por vía oral. Ensayada por MATTHEWS en 17 enfermos con diferentes hemopatías, observa los mejores resultados en un enfermo con policitemia vera, en el que la remisión persistía un año después, sin haberse apreciado efectos tóxicos durante el tratamiento. Esta observación indujo a IVERSEN y MEULENGRACHT a utilizar el R48 en el tratamiento de la policitemia; administran la droga a seis enfermos y obtienen una franca remisión en cinco de ellos, tanto clínica como hematológica, que en uno de ellos ha durado quince meses. La droga no produjo síntomas gastrointestinales y sólo en un caso se vió una reducción de los leucocitos a 1.200 por mm. c., que retrocedió espontánea y rápidamente a los doce-catorce días de suspender la administración de la droga.

Al lado de estos trabajos con mostaza nitrogenada y R48, parecía natural que se hubiera utilizado una droga como la trietilen melamina, que muestra un evidente efecto depresor de la hematopoyesis. Y en efecto, recientemente ROSENTHAL y ROSENTHAL comunican su experiencia con dicha droga en el tratamiento de 30 enfermos con policitemia vera de uno a veinte años de duración; en siete de ellos no se había realizado otra terapéutica que la sangría, mientras que los restantes habían sido tratados previamente con fósforo radioactivo, uretano, solución de Fowler, radioterapia o fenilhidrazina. La dosificación total osciló entre 15 y 40 mg., salvo en aquellos casos en que fué preciso dar más dosis al cabo de dos o tres meses por falta de respuesta. De los 30 enfermos se apreció en 20 una respuesta satisfactoria a la trietilen melamina, con promedio de remisión de ocho a nueve meses. Consideran muy útil dicha droga en el tratamiento de la policitemia, aunque se requiere más experiencia para comparar sus efectos con los del fósforo radioactivo; de todas maneras han podido ver que la trietilen melamina es activa en casos de resistencia al radiofósforo y al contrario. Subrayan que en los enfermos de más edad, con mayor duración de la enfermedad y aumento marcado de las cifras de leucocitos y plaquetas, es menos verosímil que respondan a la trietilen melamina; en cambio, los enfermos con proceso breve, terapéutica previa mínima y recuentos normales de leucocitos y plaquetas responden mejor.

En las líneas anteriores ha sido puesto de manifiesto el estado actual del tratamiento de la policitemia vera. Es indudable que, aunque no se pueda dar una afirmación categórica sobre si los nuevos tratamientos prolongan o no la supervivencia de los enfermos, sin embargo, es positivo que con los métodos actuales se consigue un control tanto clínico como hematológico mucho más satisfactorio y menos molesto para los enfermos. El tiempo transcurrido desde la iniciación del tratamiento con fósforo radioactivo permite saber hasta dónde llegan sus posibilidades en la terapéutica de dicha enfermedad, restando por conocer si podrán ser igualadas o mejoradas por el empleo de trietilen melamina, aunque por el momento la impresión va en favor de la primera droga, o de si, incluso, ambos agentes pueden complementarse.

BIBLIOGRAFIA

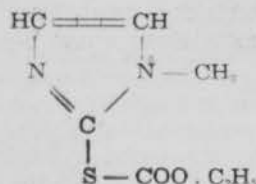
- BODLEY SCOTT, R.—Brit. Med. J., 1, 1.128, 1953.
 BRUES, A. M.—J. Clin. Invest., 28, 1.289, 1949.
 DAMESHEK, W.—Journ. Am. Med. Ass., 142, 790, 1950.
 ERF, L. A.—Am. J. Med., 1, 362, 1946.
 FORKNER, C. E., SCOTT, T. F. M. y WU, S. C.—Arch. Int. Med., 51, 616, 1933.
 HALL, B. E.—Therapeutic Use of Radiophosphorus in Polycythemia Vera, Leukemia and allied Diseases. En The Use of Isotopes in Biology and Medicine. Madison, Wis. University of Wisconsin Press, p. 353, 1948.

- IVERSEN, K. y MEULENGRACHT, E.—Brit. Med. J., 2, 510, 1951.
JUNG, K.—Zentralbl. f. Herz-Gefässkr., 7, 118, 1915.
KOLESKY, S., BONTE, F. J. y FRIEDEL, H. L.—Cancer Research, 10, 129, 1950.
LAWRENCE, J. H.—Radiology, 35, 51, 1940.
LAWRENCE, J. H., TUTTLE, L. W., SCOTT, K. G. y CONNOR, C. L.—J. Clin. Invest., 19, 267, 1940.
LAWRENCE, J. H. y SCOTT, K. G.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 48, 155, 1941.
LAWRENCE, J. H.—Journ. Am. Med. Ass., 141, 13, 1949.
MATTHEWS, W. B.—Lancet, 1, 896, 1950.
REINHARD, E. H., MOORE, C. J., BIERBAUM, O. S. y MOORE, S.—J. Lab. Clin. Med., 31, 107, 1946.
RICHARDSON, W. y ROBBINS, L. L.—New England J. Med., 238, 78, 1948.

- ROSENTHAL, N. y BASSEN, F. A.—Arch. Int. Med., 62, 903, 1938.
ROSENTHAL, N. y ROSENTHAL, R. L.—A. M. A. Arch. Int. Med., 90, 379, 1952.
SPURR, C. L., SMITH, T. R. y JACOBSON, L. O.—Radiology, 50, 387, 1948.
STROEBEL, C. F., HALL, B. E. y PEASE, G. L.—Journ. Am. Med. Ass., 146, 1301, 1951.
TINNEY, W. S., HALL, B. E. y GIFFIN, H. Z.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 18, 227, 1943.
VIDEBAEK, A.—Acta Med. Scand., 138, 179, 1950.
WARREN, S.—Am. J. Med. Sci., 209, 701, 1945.
WILKINSON, J. F. y FLETCHER, F.—Lancet, 2, 540, 1947.
WISEMAN, B. K., ROHN, R. J., BOURONCLE, B. A. y MYERS, W. G.—Ann. Int. Med., 34, 311, 1951.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Neo-mercazol en el hipertiroidismo.— El neo-mercazol es el 2-carboeto-xitio-1-metilglioxalina.



Su actividad, determinada por el método de Stanley y Astwood, es algo mayor que la del metimazol (mercazol, tapazol), según dosificación de MACGREGOR y MILLER (*Lancet*, 1, 881, 1953). Los efectos en clínica son igualmente muy alentadores. DONIACH (*Lancet*, 1, 873, 1953) ha tratado 120 casos, 30 de ellos como preparación a la operación y 90 como tratamiento definitivo. De ellos, 93 quedaron eutiroides en dos a ocho semanas y los 27 restantes respondieron más lentamente. La dosis diaria inicial fué de 15 a 45 mg., según la gravedad del hipertiroidismo, y después se disminuyó gradualmente la dosis para mantener un metabolismo alrededor de 0. Tan sólo en siete casos se presentaron reacciones bociógenas y no aparecieron manifestaciones tóxicas, lo cual constituye la principal ventaja del nuevo preparado. La misma opinión sostiene POATE (*Lancet*, 1, 879, 1953), el cual ha tratado nueve casos e insiste en que en la intervención quirúrgica ulterior no se encuentra la congestión vascular que es frecuente en los tratados con derivados del tiouracilo así como tampoco se presenta la depresión de los leucocitos que a veces muestran los enfermos en los que se emplean estas drogas.

Empleo de hialuronidasa en el tratamiento de la hemartrosis aguda hemofílica.— Las hemartrosis de repetición son un frecuente motivo de invalidez en los hemofílicos, en los que llegan a originarse deformidades reactivas de las articulaciones con gran defecto funcional. Siguiendo una sugestión de BRITTON y HABIF sobre el empleo de hialuronidasa para reabsorber las hemartrosis, MACAUSLAND y GARTLAND (*New Eng. J. Med.*, 247, 755, 1952) han utilizado el método en 13 episodios de hemartrosis aguda surgidos en seis enfermos de hemofilia. En condiciones de estricta asepsia, extraen unos pocos centímetros cúbicos de líquido articular y por

la misma aguja introducen 4 a 5 c. c. (algo menos que la cantidad extraída) de una solución que contiene unas 1.000 unidades de reducción de turbidez de hialuronidasa con novocaína al 1 por 100. A continuación, se coloca un vendaje compresivo y se mantiene la articulación en completo reposo durante veinticuatro horas. Si entonces se aprecia que persiste exudado articular, se repite la inyección. Si la mejoría fuese muy considerable, se vuelve a colocar el vendaje veinticuatro horas, pasadas las cuales se aconseja al enfermo que ejecute movimientos con la articulación. No se produjeron reacciones desagradables y los resultados fueron excelentes en cuarenta y ocho horas en 11 casos y la mejoría fué menos acentuada en los otros dos casos.

Acido undecilénico para evitar las infecciones por monilias secundarias al empleo de antibióticos.— La infección por monilias es a veces una complicación molesta e incluso grave del tratamiento con los nuevos antibióticos, especialmente con aureomicina, terramicina y cloromicetina. MOUNTAIN y KRUMENACHER (*Am. J. Med. Sci.*, 225, 274, 1953) han utilizado el ácido undecilénico en estos casos, por tratarse de un fungicida, que anteriormente se ha empleado en infecciones cutáneas por *Microsporon*. La dosis recomendada es de 0,44 gramos, en una cápsula, con cada 250 mg. de antibiótico administrado. En 20 enfermos se administró simultáneamente el antibiótico y el ácido undecilénico y ninguno tuvo glositis, faringitis, prurito de ano o de la vulva, vaginitis o proctitis. En otro grupo de 42 enfermos las tomas de ácido undecilénico se iniciaron a los tres días de tratamiento con antibióticos: dos enfermos presentaron prurito anal (éste apareció en 12 de 45 enfermos testigos, que no recibieron ácido undecilénico). Con la ingestión de ácido undecilénico no se evitan las diarreas que a veces acompañan al tratamiento antibiótico ni tampoco se inhibe el crecimiento de *Proteus*, *Pseudomonas* ni *Stafilococos* dorados hemolíticos.

Inyección intrarraquídea de alcohol para combatir la espasticidad de los parapléjicos.— Para combatir la espasticidad de los parapléjicos se ha recurrido en ocasiones incluso a extensas rizotomías anteriores. En 1948 propuso BOUCHER la inyección intrarraquídea de alcohol para combatir la citada