

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

*Clasificación de la policitemia vera por medio de la eritrocínica, sus implicaciones en el tratamiento con P (fósforo radiactivo)**

Por los Dres.:

JUAN OLIVA,** R.F. NÉ CÁRDENAS,***
y el compañero MANUEL CARRANZA****

Oliva, J. et al. *Clasificación de la policitemia vera por medio de la eritrocínica, sus implicaciones en el tratamiento con ^{32}P (fósforo radiactivo)*. Rev. Cub. Med 13: 2, 1974.

Se presenta por los autores, una clasificación eritrocínica de la policitemia vera basada en estudios realizados antes y después de su tratamiento con ^{32}P en pacientes portadores de la enfermedad y que no habían recibido otro proceder terapéutico. Se describen las posibles implicaciones que tendría la terapéutica con ^{32}P en las diferentes etapas de la clasificación eritrocínica por ellos formulada. Se destacan la necesidad e importancia de realizar una eritrocínica a todos los pacientes con enfermedad de Váquez Osler, antes de realizar cualquier tratamiento.

Descrita originalmente por Váquez²⁷ en 1892, la policitemia vera fue establecida definitivamente como una entidad clínica por los reportes subsiguientes de Saundby y Rusell²⁴ y Osler²⁰, al término del siglo pasado y comienzos del presente; desde entonces se le conoce también como enfermedad de Váquez-Osler.

Es una patología bien definida, pero a veces puede resultar difícil diferenciarla de una poliglobulia secundaria o de una poliglobulia relativa. Es en este momento que los radioisótopos muestran su gran utilidad^{1,2,12,14,15,5,8} en el diagnóstico de la policitemia vera.

Desde que el ^{54}Fe y el ^{51}Cr comenzaron a emplearse en los estudios hematológicos, muchos parámetros pudieron ser estudiados en la policitemia vera; así se podrá medir la masa globular normal del paciente, el volumen plasmático y como resultado de ambos, conocer su volemia total. Más tarde con el estudio del metabolismo del hierro (ferrocínica), utilizando el ^{59}Fe se obtuvieron nuevos datos; y con el ^{51}Cr se pudo estudiar la sobrevivencia de los glóbulos rojos.

Recientemente con el empleo simultáneo del ^{54}Fe y el ^{51}Cr (eritrocínica) han podido obtenerse datos muy valiosos con respecto a la eritropoyesis, incorporación del ^{59}Fe al eritrón en maduración, sitio de destrucción de los eritrocitos, sobrevivencia media de los mismos y volemia total del paciente;

* Trabajo presentado en el III Seminario Científico del Centro Nacional de Investigaciones Científicas; Universidad de la Habana, diciembre 1971.

** Especialista de 1er. grado, laboratorio de medicina nuclear, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

*** Subdirector científico, jefe de los laboratorios de medicina nuclear, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

**** Técnico del mismo laboratorio.

todos estos datos simultáneamente son de gran importancia en un fenómeno dinámico tan variable como el metabolismo del hierro.

La etiología de la policitemia vera aún se desconoce, no obstante, las muchas hipótesis que hasta ahora han sido enunciadas para tratar de explicar su origen.

Se han formulado hipótesis muy variadas, desde una disminución de la eritropoyesis hasta un posible factor humoral^{13,21}. La hiperproducción de los eritrocitos por la médula ósea ha sido demostrada mediante el ^{59}Fe al estudiar el recambio plasmático de estos pacientes¹².

Una clasificación de la eritropoyesis en la policitemia vera fue establecida por *Pollycove* y colaboradores, estudiando la cinética del hierro, los cuales definieron la policitemia vera en tres clases²³:

CLASE I: Supervivencia de glóbulos rojos normal, no secuestro esplénico ni hematopoyesis extramedular.

CLASE II-A: Supervivencia de glóbulos rojos acortada, secuestro esplénico, ausencia de hematopoyesis extramedular.

CLASE II-B: La mayor parte de la hemólisis en la misma médula, aunque también hay actividad hemolítica en el bazo.

CLASE III: Hematopoyesis extramedular.

En la discusión V conclusiones sobre su trabajo, referente a la depresión y evolución de la eritropoyesis en la policitemia vera, decían textualmente: ...“si las especulaciones anteriores son correctas, la evolución de los cambios de los hematíes, leucocitos y plaquetas de los pacientes con policitemia vera, pueden describirse en

términos del surgimiento de clones de células hematopoyéticas, que tienen además una capacidad iuncional acortada. Si el surgimiento de estos clones celulares alterados puede deberse a acontecimientos mutacionales, errores de reproducción y cambios celulares producidos por virus o en respuesta a estímulos humorales anormales, supone especulación de segundo orden en el momento actual”.

Esta hipótesis de los clones celulares es una de las más recientes.

En este trabajo proponemos una clasificación de la policitemia vera sobre la base de la eritrocínica (empleo simultáneo de ^{59}Fe y ^{51}Cr) y sus posibles implicaciones en su tratamiento con ^{32}P .

MATERIAL CLINICO Y METODO

Nuestro estudio se basa en 7 pacientes portadores de policitemia vera que nunca recibieron tratamiento. El Cuadro 1 nos muestra los datos clínicos de dichos pacientes antes del tratamiento con ^{32}P .

El método que seguimos para llegar al diagnóstico de policitemia vera, consistió en realizar conteo de hematíes, leucocitos, plaquetas y reticulocitos, pruebas funcionales respiratorias, urograma descendente, medulograma —que en los 7 pacientes fue diagnosticado como compatible con policitemia vera— y la eritrocínica por medio del empleo simultáneo del ^{69}Fe y ^{51}Cr ⁵.

También se utilizó la scintigrafía esplénica por medio de eritrocitos “marcados” con ^{51}Cr y alterados por el calor^{9,18}, ya que como es sabido el 70% de las esplenomegalias se escapan a la palpación y percusión¹⁰.

La dosis terapéutica aplicada a estos pacientes, siguiendo el esquema de tratamiento de *Osgood*^{6,19}, varió entre 3 y 4 Mci de ^{32}P por vía endovenosa.

CUADRO 1

CARACTERISTICAS CLINICAS

No.	Edad	Sexo	Raza	Síntomas y Signos	Espleno- megab'a	Hepato- inegalia
1	47	M	B	Vómito de sangre	X	o
2	53	F	B	Cefalea, rubicundez, as tenia, nerviosismo, dolor hipocondrio izquierdo	i- X	0
3	53	M	M	Hemorragias al extraerse una muela	X	0
4	57	F	B	Cefalea, astenia, cansancio, mareos, hemiparecia izquierda por trombosis	X	0
5	61	F	B	Cefalea	X	o
6	65	M	B	Ninguno	0	0
7	70	M	B	Fogajes, cefalea	X	ü

ERITROCINETICA

Una descripción completa de los métodos y técnicas empleadas por nosotros para la eritrocínética aparecen publicadas en el trabajo de *Cárdenas* y *Cois*.⁵, donde emplean simultáneamente ⁵¹Fe y el ⁵¹Cr.

La técnica de ferrocínética fue realizada con ligeras modificaciones de acuerdo con *Huff* et al¹¹ y *Boch Wall* y *Cois*¹.

El mareaje de los glóbulos rojos y el estudio sobre la vivencia se realizó de acuerdo con *Mollison* y *Veal*⁷ y *Donohue* y *Cois*⁸.

Los pulsos de ⁵⁹Fe y ⁵¹Cr son separados mediante un sistema analizador de alturas de pulsos, de acuerdo con el método de *Mitchell* y *Cois*.¹⁶ y *Weinstein*⁹

Los índices canal ⁵¹Cr/⁵⁹Fe en cada órgano son determinados individualmente según establecen *Crook* y *Szur*⁷.

Los datos de los conteos externos de ⁵⁹Fe sobre órganos (bazo, hígado, sacro) fueron tratados siguiendo el procedimiento de *Pollycove* y *Mortimer*⁸².

Todos los cálculos que se derivan de la eritrocínética: plasma iron-turn-over (PIT), Red Cell Iron Turnover (RCIT), sobrevivencia de los glóbulos rojos y los datos de conteos externos, fueron calculados mediante programas adecuados en un *Desp-top Computer Olivetti- 101 Programma*.

RESULTADOS

El Cuadro II nos muestra la variación de los datos hematológicos de nuestros pacientes, antes y después del tratamiento con ³²P.

CUADRO II

DATOS HEMATOLOGICOS DE 7 PACIENTES ANTES Y DESPUES
DEL TRATAMIENTO CON ³²P

No.		GR	GB	T	Ret.	Ht.	Fes	Hg
	Valores Normales	4-5 10 ⁶ /mm ³	3-7 10 ³ /mm ³	200-300 10 ³ /mm ³	1-2% %	42 %	80-120 mg/100	13-14
1	antes	5,5	7,0	360,0	4,5	57	67,47	18,0
	después	5,0	7,5	300,0	3,0	54	76,36	17,1
2	antes	7,4	8,0	320,0	3,4	75	91,37	23,2
	después	5,9	7,0	140,0	2,2	60	61,77	21,0
3	antes	7,7	6,5	390,0	3,8	79	91,37	20,4
	después	6,8	6,0	140,0	3,5	66	69,06	22,0
4	antes	6,1	10,2	370,0	4,2	50	83,79	20,4
	después	4,7	5,0	200,0	2,8	44	91,37	14,9
5	antes	6,5	10,1	360,0	4,4	65	69,06	20,4
	después	4,3	4,2	200,0	3,0	40	106,67	14,9
6	antes	6,4	6,8	220,0	4,2	67	91,64	22,0
	después	4,7	5,0	200,0	2,2	42	76,36	14,5
7	antes	6,2	6,0	800,0	4,2	67	61,77	20,4
	después	6,0	5,0	700,0	4,0	57	91,37	18,0

El Cuadro III muestra los resultados eritrocínicos, antes y después del tratamiento.

El Cuadro IV señala la variación en la volemia, antes y después del ^{32}P .

De acuerdo con los datos eritrocínicos obtenidos, antes y después del tratamiento con ^{32}P de nuestro grupo de pacientes, concluimos que existen cuatro etapas en la policitemia vera, más que clases como las llamó *Pollycovet*²³, pues somos de la opinión que no se trata de clases definidas, sino de estadios por los cuales pasa la enfermedad en su evolución (Fig. 1).

Al comenzar el estudio de estos 7 pacientes, cuatro de ellos se encontraban en la etapa II-A, uno en la III y dos en la IV de nuestra clasificación.

Una vez realizado el tratamiento con ^{32}P de los cuatro casos clasificados en el tipo II-A, tres evolucionaron hacia la etapa IV tres meses después, o sea, un acortamiento grande de la sobrevivencia de sus glóbulos rojos y metaplasia en bazo e hígado.

El otro paciente que se hallaba en la etapa II-A evolucionó tres meses después del tratamiento a la etapa I; de estos cuatro enfermos fue el único que tuvo una clara mejoría eritrocínica.

CUADRO III
RESULTADOS ERITROCINÉTICOS DE 7 PACIENTES DE POLICITEMIA VERA,
ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON

Paciente		$^{59}\text{Fe-T-50}$	TRPH	TRGH	$^{51}\text{Cr-T-50}$
	Valores normales	60-120	0,3-0,6	0,24-0,4	25-35
		Min.	mg/kg/d	mg/kg/d	Días
i	antes	14	4,11	4,11	20
	después	20	2,92	2,92	24
2	antes	36	1,72	1,72	6
	después	158	0,20	0,20	13
3	antes	12	4,42	4,42	14
	después	102	0,48	0,48	15
4	antes	28	3,14	3,14	25
	después	124	0,60	0,60	27
5	antes	20	4,26	3,24	27
	después	70	0,32	0,32	25
6	antes	20	2,32	2,32	20
	después	140	0,40	0,40	14
7	antes	30	1,44	1,44	19
	después	60	1,27	1,27	29

CUADRO IV

DATOS DE LA VOLEMIA EN 7 PACIENTES DE POLICITEMIA VERA

Paciente		Ml/kg	Vol. Glob. (D)	Vol. Plasm. tu	Volemia Total a)	Img
1	antes	55,0	3,5	3,9	7,4	4,6
	después	47,0	3,2	3,6	6,8	1,0
2	antes	140,0	8,6	3,9	12,5	5,1
	después	38,5	2,3	2,6	4,9	1,4
3	antes	129,8	9,6	2,9	12,5	4,0
	después	50,3	4,0	3,8	7,8	1,5
4	antes	71,4	4,3	6,4	10,7	2,6
	después	17,5	1,7	3,3	4,4	0,6
5	antes	57,7	3,3	4,7	8,0	1,6
	después	17,5	1,0	1,5	2,7	0,6
6	antes	37,4	3,5	1,6	5,1	1,9
	después	14,0	1,8	2,8	4,6	0,9
7	antes	49,0	3,3	2,9	6,2	1,5
	después	42,0	2,9	4,0	6,9	1,3

Sin embargo, nuestros dos pacientes clasificados en la etapa IV, después de la aplicación del ³²P, mejoraron, ya que tres meses después habían evolucionado a la etapa II-A, desde el punto de vista eritrocínético.

Por último, el séptimo paciente clasificado en la etapa III, que después del tratamiento con el ³²P continuó en la misma etapa, no parece haber cambiado eritrocínéticamente.

No tuvimos pacientes en el estado II-b, esto se debe a la técnica empleada para realizar la eritrocínética que difirió algo de la empleada por *Pollycove*.

En IMG (índice masa globular), al cual damos valor diagnóstico en la evaluación clínica, estuvo aumentado 3-4 veces por encima del valor normal antes del tratamiento en algunos pacientes. Después de realizado éste, baja a valores normales, o algo sobre lo normal.

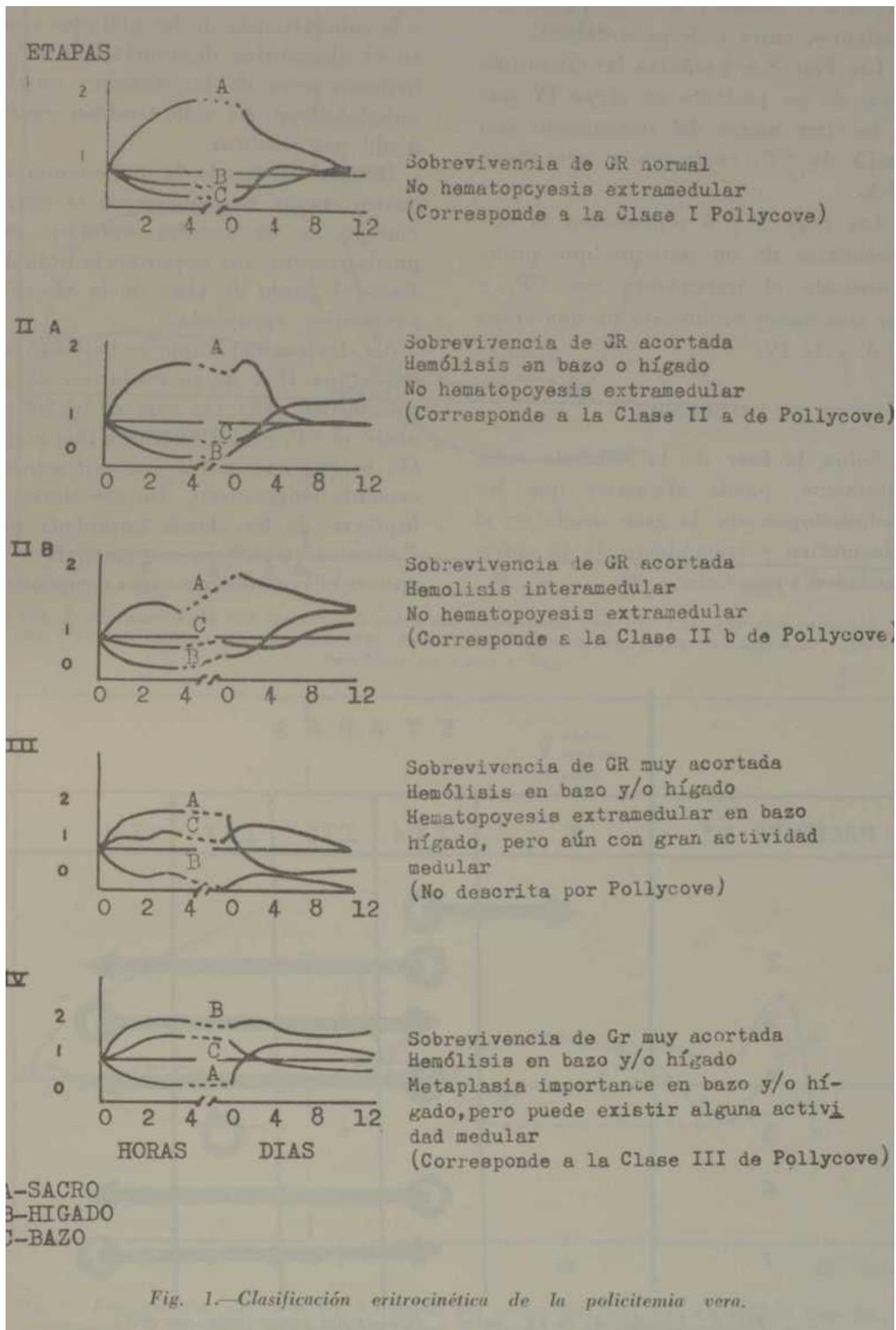


Fig. 1.—Clasificación eritrocínética de la policitemia vera.

La Fig. 2 nos muestra de una manera clara el estado y la evolución de los pacientes, antes y después del ^{32}P .

Las Figs. 3 y 4 señalan las eritrocínéticas de un paciente en etapa IV que a los tres meses del tratamiento con 3mCi de ^{32}P , evolución a una etapa II-A.

Las Figs. 5 y 6 representan la eritrocínética de un paciente que posteriormente al tratamiento con ^{32}P , a los tres meses evolucionó de una etapa II-A a la IV.

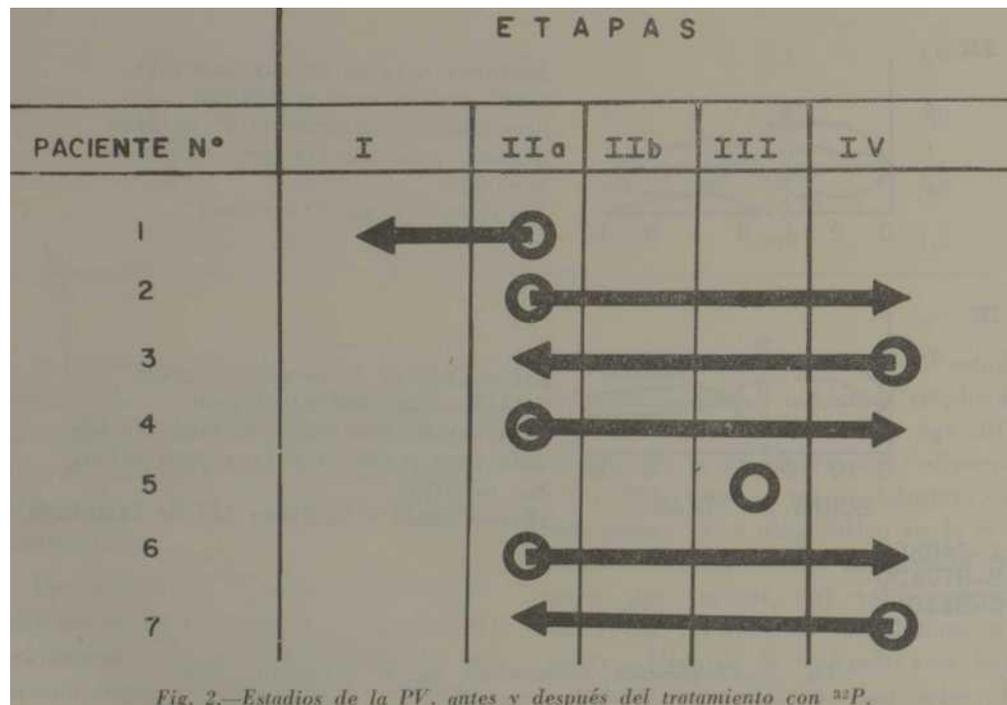
DISCUSION

Sobre la base de lo señalado anteriormente, puede afirmarse que los radioisótopos son de gran ayuda en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad Vázquez-Osler.

Lo expresado por otros autores^{8,3,4,3} sobre el valor del $^{59}\text{Fe-T}$ el PIT y la sobrevivencia de los glóbulos rojos en el diagnóstico diferencial de la policitemia vera de los distintos estados poliglobúlicos, ha sido también confirmado por nosotros.

Hemos clasificado la policitemia en cuatro etapas, basándonos en la eritrocínética, y en nuestra opinión, esto puede revestir una importancia notable, desde el punto de vista de la elección terapéutica apropiada.

Así, los pacientes que se hallaban en una etapa II-A de la evolución de su enfermedad, una vez que se les administró el ^{32}P , evolucionaron a una etapa IV, lo que nos indica que eritrocínéticamente empeoraron. De ser cierta la hipótesis de los clones formulada por *PoUycove* et al,²³ en esa etapa II-A al aplicar el radiofósforo como terapéutica,



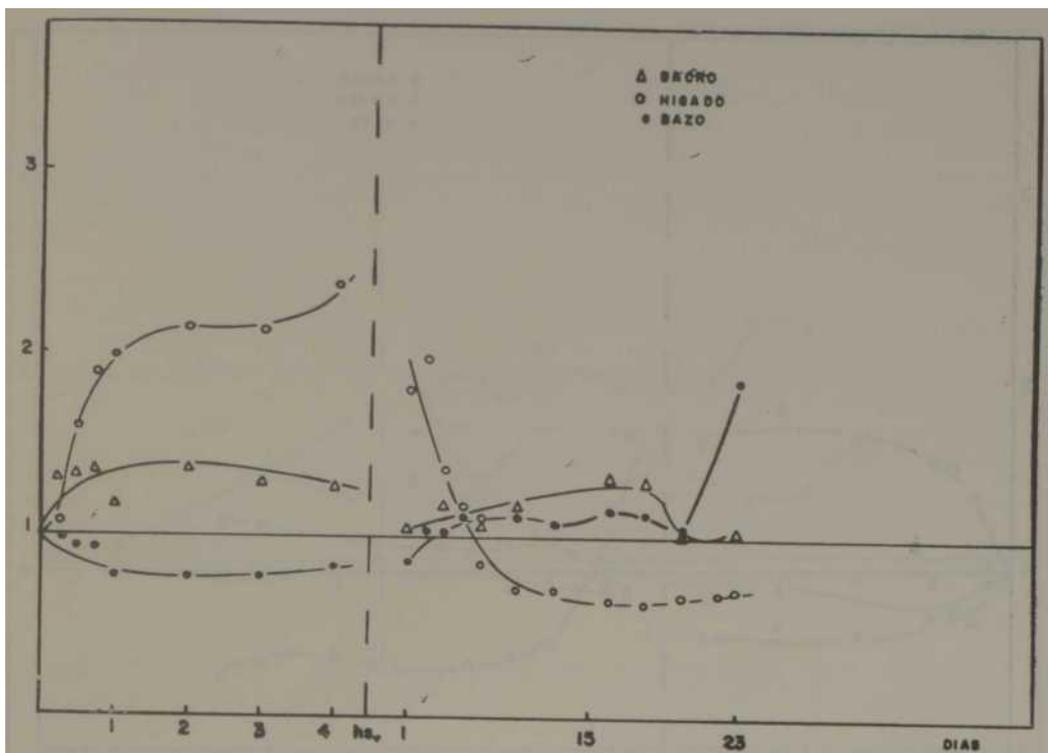


Fig. 3.—Eritrocínética del caso No. 3 antes del tratamiento con ^{32}P . Una alta concentración de ^{59}Fe en hígado en las primeras horas, mostrando eritropoyesis extramedular. Hay hemólisis en sacro y bazo.

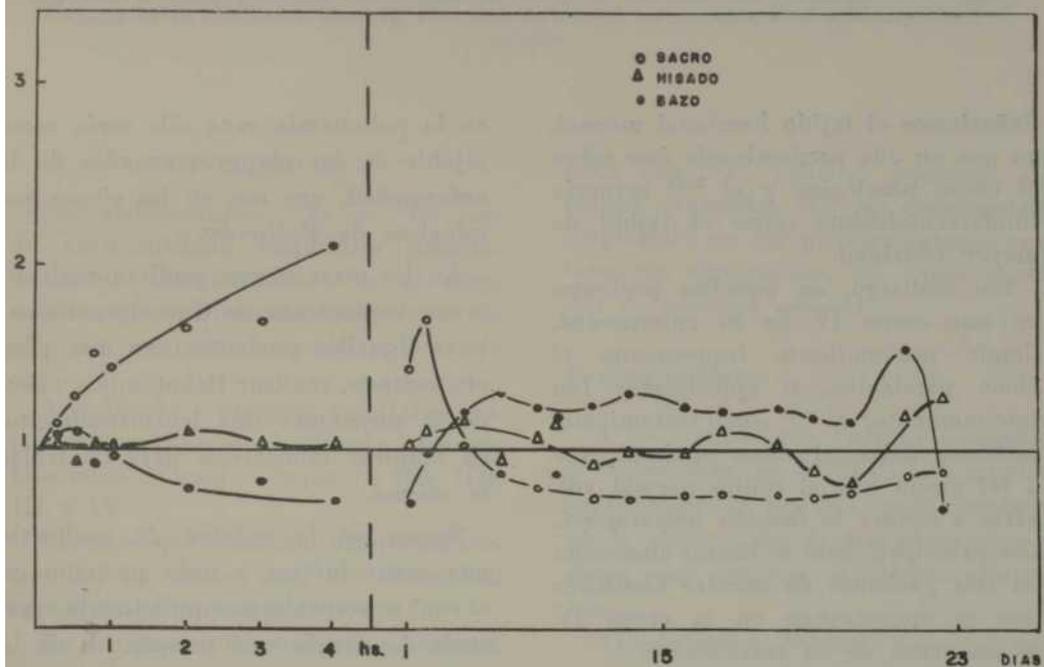


Fig. 4.—Eritrocínética del caso No. 3 después del tratamiento con ^{32}P . La médula ósea ha recuperado la actividad eritropoyética, pero la hemólisis está aún presente en el bazo.

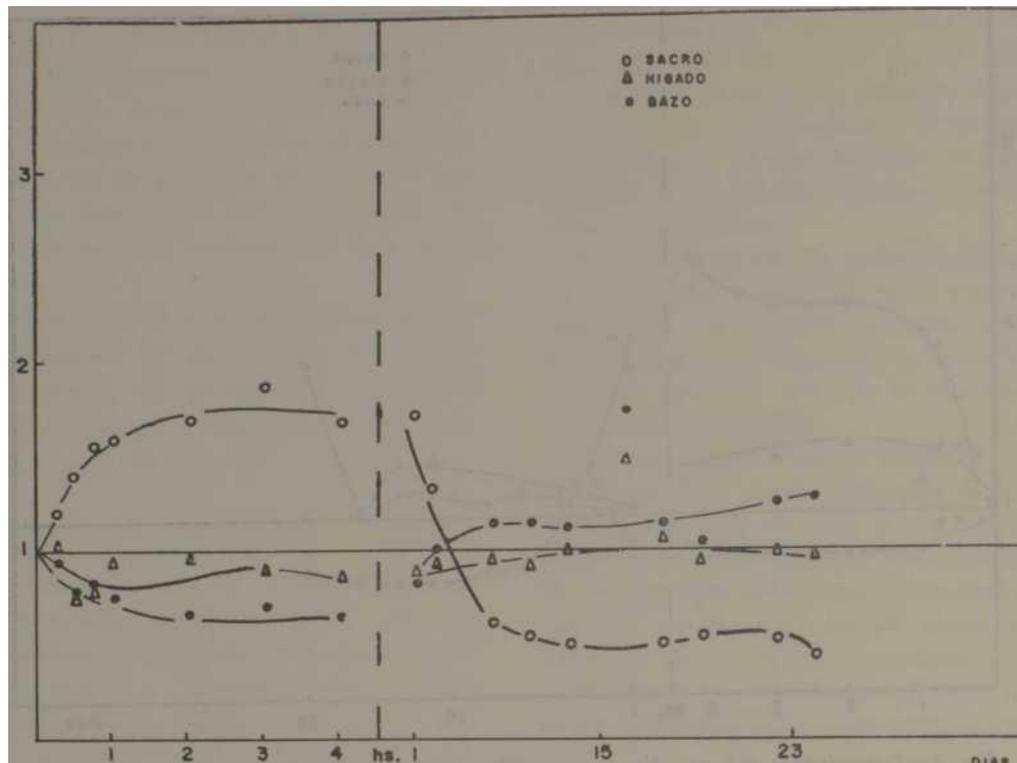


Fig. 5.—Eritrocínica del caso No. 2 antes del tratamiento con ^{32}P . Toda la actividad eritropoyética está presente en la médula-ósea, con pequeña hemolisis en el bazo.

dañaríamos el tejido funcional normal, ya que en ella predominaría éste sobre el clono patológico y el ^{32}P actuaría fundamentalmente sobre el tejido de mayor actividad.

Sin embargo, en aquellos pacientes en una etapa IY de su enfermedad, donde predominaría francamente el clono patológico, si aplicáramos (en este momento) el ^{32}P como tratamiento, podemos dañar el clono predominante a tal grado que el tejido normal volvería a ocupar la función hematopoyética principal. Esto lo hemos observado en tres pacientes de nuestra casuística que se encontraban en la etapa IV al momento de su tratamiento.

Podríamos resumir de lo hasta aquí expuesto, que la terapéutica con ^{32}P

en la policitemia vera sólo sería aconsejable en las etapas avanzadas de la enfermedad, que con los clones patológicos de Pollycove.

En las otras etapas pudiera realizarse un tratamiento de tipo sintomático; y en aquellos pacientes con una gran eritrocitosis, realizar flebotomías; cuando se presentará una leucotrombocitosis emplear citostáticos para controlar la médula.

Somos de la opinión de realizarle una eritrocínica a todo paciente en el cual se sospeche una policitemia vera, antes de decidir una terapéutica de la misma, ya que esto permitiría poder clasificarla en la etapa correspondiente.

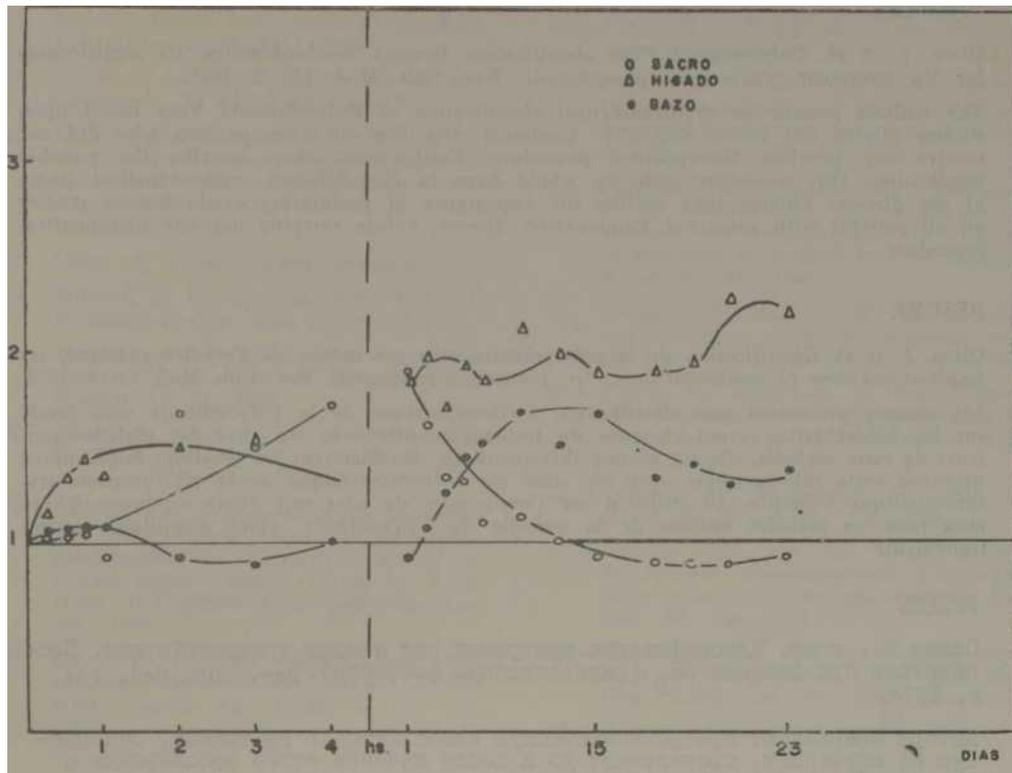


Fig. 6.—Eritrocínética del caso No. 2 después del tratamiento con ^{32}P . La actividad eritropoyética en la médula-ósea está deprimida y hay un aumento en la actividad del hígado. Hay una actividad persistente del ^{51}Fe en el hígado y bazo durante las tres semanas de estudio.

CONCLUSIONES

Los radioisótopos ^{51}Fe y ^{51}Cr son de gran utilidad empleados simultáneamente (eritrocínética) en el diagnóstico, y posiblemente también en la elección terapéutica de la policitemia vera.

Atendiendo a nuestros resultados eritrocínéticos hemos clasificado esta enfermedad en cuatro etapas: I, HA, IIB, III y IV.

Creemos que estas son diferentes etapas por las cuales pasa la enfermedad en su evolución natural.

En lo que al tratamiento se refiere, y ser cierta la hipótesis de los clones de *Pollycové*, solamente debían tratarse con ^{32}P , aquellos pacientes en etapas avanzadas de su enfermedad, empleando

en las primeras etapas tratamiento sintomático, así como medidas de carácter general.

Reconocimiento:

A los compañeros *Enrique Consiglio* y *Dania Díaz*, de JUCEPLAN, nuestro agradecimiento por la ayuda prestada en la elaboración de los programas y datos para emplear el cálculo electrónico.

Al compañero *Salvador Corratge* por su ayuda en la elaboración de los gráficos y figuras en este trabajo.

SUMMARY

Oliva, I. et al. *Polycythemia Vera classification through erythrokinetics, its significances for ³²p treatment (radioactive phosphorus)*. Rev. Cub. Med. 1,1: 2, 1974.

The authors present an erythrokinetical classification of Polycythemia Vera based upon studies carried out before and after treatment with ³²p on seven patients who did not receive any previous therapeutical procedure. Furthermore, they describe the possible implications that treatment with ³²p would have in the different erythrokinetical stages of the disease. Finally, they outline the importance of performing erythrokinetic studies on a 11 patients with suspected Vaquez-Osler's disease, before carrying out any therapeutical procedure.

RESUME

Oliva, J. et al. *Classification de la polycythémie vera par moyen de l'erythrocytétique, ses implications dans le traitement avec ³²p (phosphore radioactif)*. Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

Les auteurs présentent une classification érythrocytétique de la polycythémie vera basée sur les études faites, avant et après du traitement suivi avec ³²p chez des malades porteurs de cette maladie, n'ayant aucune thérapeutique. Ils décrivent les possibles implications qu'aurait cette thérapeutique avec ³²p dans les différents états de la classification érythrocytétique formulée. Ils insistent sur l'importance de faire une étude érythrocytétique chez tous les malades atteints de la maladie de Vaquez-Osler, avant d'appliquer aucun traitement.

PE3KME

OjuiBa X., H flp. Rjiaccnáiamaiaa spiiTpeMHii npa DOMOUUÍ spiiTpoKiiHeTHKH. Illoc- jiejicTBiiH npn jienenim 32_ (pajmoaKTiiBHBM \$OCEOPOM). Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

ABTOPH npejmaraiOT spiiTpoKiiHeTiiHecKyio miaccn^incamno apHTpeMHii, ocHOBaH- Hyio Ha H3yHeHiiHX, npoEeHeHux no II nocjie jienémiH 3Toro 3ac5ojieBaHii c noMOinBK 32p y OOIJBHX, HejieHaBumxcfl BO 3Toro BPyuMii MeTOBaMH. OiiiCH- BamTCfl B03M0JKHH6 OCJIOXHeHKH, CBH3aHHHe C JieHeHieM C NOMOIUBKI 32p Ha

a3JHIIHHX 3TanaX SpHTpOKHHeTiiHeCKOII KJiaCCHpHKaUHH, SnyeBBOKeHHOH HMH. TMenaTCH HeodxoBiMOCTB npoi3BecTii spiiTpoKi-iHeTHBy BCcM OOIJBHM

BIBLIOGRAFIA

1. —Bothwell, T.H., Callender, S., Mallet, B. and IVitts, L.J. The study of Erythrocytogenesis using tracer quantities of radioactive Iron. Brit. J. Haemat. 2: 1, 1956.
2. —Bothwell, T.H., Hurtado, A.V., Donohue, D. M. and Finch, C.A. Erythrokinetics. IV. The Plasma Iron turnover as a measure of erythrocytogenesis. Blood. 12: 409, 1957.
3. —Brodsky, I. Polycythemia Vera in the aged. Geriatrics. 18: 458, 1963.
4. —Brodsky, I., Kahn, B. S. and Brady, L. Polycythemia Vera. Differential Diagnosis by Ferrokinetics studies and treatment with Busulphan (Myleran) Brit. J Haemat 14: 4, 1968.
- 5.—Cárdenas, R., De la Torre, F., Corral, J.V., Oliva, J., Carrazana, M. Estudio de la eritrocínética mediante el empleo simultáneo del ⁵⁹Fe y ⁵¹Cr. Rev. Cub. Med. 9: 103, 1970.
6. —Cárdenas, R., Castillo, E. Tratamiento de la Policitemia Vera con ³²p Rev. Cub. Med. 6: 309, 1967.
7. —Crook, A., Szur, L. Brit. J. Radiol 33: 447, 1960.
8. —Donohue, D. M., Motulsky, A. G., Giblett, E. R., Pirzio-Biroli G., Viranuati, V. and Finch, C.A. The use of chromium as a red cell target. Brit. J. Haemat. 1: 249, 1955.
9. —Fischer, J., Wolf, R. Medicina Nuclear en la Hematología, Hoechst, 1968.
10. —Fischer, J. Comunicación personal.
- 11.—Huff, R.L., Elmlinger, P.J, García, J. F., Oeda, J.M., Cockrell, M.C. and Lawrence, J.H. Ferrokinetics in normal persons and in patients having various erythrocytetic disorders. J. Clin Invest. 30: 1512, 1951.
12. —Huff, R.L., Hennessy, T.G., Austin, R. E., García, J. F., Roberts, B.M and Lawrence, J.M. Plasma and Red Cell Iron turnover in normal subjects and patients

- having various hematopoietic disorders. J. Clin. Invest. 29: 1041, 1950.
13. *Jacobson, L., Marks, E.* Studies on Erythropoiesis. XI Blood 14: 635, 1959.
 14. — *Kiely, J.M., Stroebel, C.F., Hanlon, I.G.* and *Owen, C.A.* Oincal valúe of plasma-iron turnover rate in diagnosis and management of polycythemia. J. Nucl. Med. 2: 1, 1961.
 15. — *Lobe, J.* Comunicación personal.
 16. — *Mitchel, T. G., Spencer, R.P., King, E.* R. Amer. J. Clin. Path 28: 461, 1957.
 17. — *Mollison, P., Veall, /Y.* The use of the isotope ⁵¹Cr as a label of red cell. Brit. J. Haemat 1: 62, 1955.
 18. — *Oliva, J., Cárdenas, R., Valladares, T., f raga, A., Gamboa, R.* Scintigrafía (.-pícnica con ⁵¹Cr. Rev. Cub. Ar. 1970.
 19. — *Osgood, E.E.* Trea ment of the leukemias and polycythemia vera with radioactive phosphorus. In "Therapeutic use of artificial radioisotopes". Edited by P. E. Hann, N Y. Hohn Wiley and Sous, Inc. 103, 1956.
 20. — *Osler, W.* Chromic cyanosis with polycythemia and enlarged spleen: a new clinical entity Am. J. M. Se. 126: 187, 1903.
 21. — *Pérez, MJJ.* Policitemia Vera. Tesis de especialista. 1966.
 22. — *Pollycove, M., Mortiner, R.* The quantitative determination of iron-kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects. J. Clin. Invest. 40: 753, 1961.
 23. — *Pollycove, M., Winchel, H.S., Laurence, J. H.* Classification and evolution of patterns of erythropoiesis in Polycythemia vera as studied by iron kinetics. Blood. 28: 807, 1966.
 24. — *Saundby, R., Russel, J. W.* An unexplained condition of anonic cyanosis, with the report of a case auct. 1: 515, 1902.
 25. — *Telfer, N., Schiffman, TV.* The differential diagnosis of the polycythaemias by plasma iron turnoveT determination Nulc. Med. 3: 137, 1963.
 26. — *Tubiana, M., Parmentier, C., Alhe, E., Hayat, M.* Blood 32: 536, 1968.
 27. — *Vázquez, H.M.* Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant D'hyperglo- bulie excesive et persistancee. C. R. Soc. Biol. 44: 384, 1892.
 28. — *Wasserman, L., Gilbert, H.* The treat ment of Polycythaemia Vera. The Med. Clin. North Am. 50: 1501, 1966.
 29. — *Weistein, I. M.* Blood 14: 950, 1959.