

mente por una disproteinemia con aumento de la globulina gamma.

A este propósito debemos recordar que la silicosis es una enfermedad general, ya que también los ganglios linfáticos abdominales e inguinales con el tiempo se modifican en estos enfermos en sentido silicótico y los rusos hablan en este sentido de neumoesclerosis tóxica. También los italianos CASTRONOVO y FARAONE hablan de una enfermedad general por el ácido silícico, la llamada mesenquimopatía disproteínica o silicótica. Es también sabido que las hormonas paratiroides actúan favorablemente sobre el reumatismo y experimentalmente cohiben la formación de granulomas silicóticos en el peritoneo. En qué medida influyen sobre la insuficiencia respiratoria silicótica los procesos locales anoxiobióticos o los influjos alérgicos, inespecíficos, es asunto que todavía no está claro.

Si, para terminar, la silicosis avanzada constituye una predisposición para la artritis del minero, podría anticiparse provisionalmente, según una concepción que reúne el asenso general, también de los investigadores franceses, la cuestión de considerar seriamente la indemnización de la poliartritis en la silicosis. Son, sin embargo, necesarias nuevas investigaciones en este sentido.

Tan importante como ha sido poner en claro

la relativa frecuencia de la concomitancia entre artritis crónica primaria y silicosis, y haber creado el concepto de sílico-artritis, debía quedar, a mi juicio, la designación de síndrome de Caplan positivamente para las especiales variantes radiológicas de la silicosis en la artritis.

#### RESUMEN.

Descripción de un caso clásico de sílico-artritis con las particulares modificaciones radiológicas de la silicosis, como no es raro encontrarla coincidiendo con artritis, tal como caracteriza al síndrome de Caplan. Las relaciones patogénicas de la concomitancia entre silicosis y poliartritis crónica primaria son discutidas. Con la aportación casuística de este enfermo, paralela a las observaciones inglesas, alemanas, belgas y francesas, debe dirigirse la atención a este cuadro clínico, que se presenta con mayor frecuencia de lo que hasta ahora se había observado.

#### BIBLIOGRAFIA

- BAADER, E. W.—Ztschr. Rheumaforschung, 13, 258, 1954.  
CAPLAN, A.—Thorax (Lond), 8, 29, 153. CH. PETRY y ROCHE.  
CARLIER, J. M.—Arch. Mal. Prof., 15, 383, 1954.  
PETRY, H.—Arch. Gew. Path. Gew. Hyg., 13, 221, 1954.  
ROCHE, L., KUENTX, M. y GENEVOIS, M.—Arch. Mal. Prof., 15, 303, 1954.  
TARA, S., CAVIGNEAUX, A. y DELPACH, Y.—Arch. Mal. Prof., 15, 42, 1954.

## REVISIONES TERAPEUTICAS

### TRATAMIENTO DEL SINDROME NEFROSICO

R. PASCUAL SANTISO.

Clínica Médica Universitaria e Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Al abordar el problema terapéutico del síndrome nefrótico (S. N.), la primera dificultad que se nos plantea (aparentemente teórica, pero de honda consecuencia práctica) es la de conceptualizarlo nosológicamente. El S. N. se nos presenta paradójicamente como una entidad clínica perfectamente definida y que, sin embargo, ha originado una variada y cambiante nomenclatura, reveladora del desconocimiento de su verdadera esencia anatómica y fisiopatológica.

La vieja denominación de nefrosis de Müller, reflejo de todo un concepto anatómico de lesiones tubulares, debiera ser proscrita en la actualidad (aunque por comodidad la sigamos manejando) desde el momento en que se ha demostrado que estas lesiones son inexistentes o que, si existen, carecen de toda significación. Por idénticas razones parece actualmente invalidado el término de nefrosis lipoidea, que introdujeron VOLHARD y FAHR<sup>1</sup>, ya que la in-

filtración lipoidea de los túbulos que lo justificaba es considerada últimamente (SMETANA y JOHNSON<sup>2</sup>) como meras imágenes histológicas de atrofiosis.

Desde los decisivos estudios de BELL<sup>3</sup>, que utilizando el método de Mallory-Heidenhain consiguió demostrar en los casos de nefrosis lipoidea la existencia de lesiones evidentes de la basal de los capilares glomerulares (la llamada por él "glomerulonefritis membranosa"), el glomérulo ha adquirido un papel preponderante en la génesis del S. N. Tanto es así, que probablemente habrá que admitir, como quiere ALLEN<sup>4</sup>, que en todos los casos de S. N. existe una afectación glomerular difusa e histológicamente demostrable; siendo quizá la única excepción a esta regla los raros casos originados por una trombosis bilateral de las venas renales, en los que probablemente la albuminuria es debida a la hipertensión intracapilar y no a una lesión en sentido estricto.

El síndrome clínico de la llamada nefrosis corresponde a una serie de alteraciones anatomopatológicas que en esencia pueden ser clasificadas dentro de estos cuatro grupos: I. Glomeruloesclerosis diabética (síndrome de Kimmelstiel y Wilson), cuyas especiales características etiológicas, patológicas y terapéuticas le hacen excluirse en parte del tema de

nuestro trabajo. II. Amilosis glomerular, en la que las llamativas alteraciones tubulares hacen olvidar a algunos la afectación esencial del glomérulo, y a la que tendremos también que referirnos con brevedad. III. Trombosis bilateral de las venas renales, relativamente infrecuente. IV. Glomerulonefritis membranosa o lobulillar, entrambas relacionadas morfogénicamente, y lesión anatómica básica de todos los casos de S. N., exceptuando los comprendidos en los apartados anteriores.

La glomerulonefritis membranosa representa para ALLEN el denominador anatomopatológico común, tanto para las nefrosis postnefríticas como para las llamadas genuinas; este unitarismo morfológico choca con las diferencias que entre uno y otro tipo creen ver algunos<sup>5</sup> y<sup>6</sup>. La glomerulonefritis membranosa puede estar también producida por la cortisona, rayos X, mostazas nitrogenadas, T. E. M., E. S. M., sales de oro, tridiona, etc. También puede originarse en la eclampsia, albuminuria febril, sífilis secundaria y otras infecciones y también probablemente en lupus eritematoso, aunque no ha podido ser comprobada con certeza en este último proceso. Aunque a veces son difíciles de demostrar histológicamente, estas lesiones son constantes en los casos de nefrosis pura y en la mayoría de los que muestran síntomas nefríticos sobreañadidos.

La llamada glomerulonefritis lobulillar es una lesión histológica específica<sup>4</sup>, casi siempre asociada al cuadro de la nefrosis mixta, esto es, al S. N., complicado con hipertensión y frecuentemente con insuficiencia renal y cierto grado de hematuria y piuria. Al igual que la glomerulonefritis membranosa, afecta difusamente a todos los glomérulos.

La pérdida de proteínas es quizá el fenómeno central en la producción del edema nefrótico, a través de la hipoproteinemias y reducción consiguiente de la presión coloidosmótica del plasma; no obstante, hoy sabemos perfectamente que esto no basta para producir el edema. Hemos de admitir, pues, la intervención de otros factores, entre los que habría que incluir la participación de la hormona antidiurética retrohipofisaria, el esfuerzo del riñón para mantener un adecuado equilibrio electrolítico (reteniendo sodio para compensar la sobreeliminación de un potasio plasmático excesivamente elevado) y la actuación mal conocida de las hormonas corticales.

El mecanismo de la hiperlipemia ha sido muy discutido; la tesis que la considera como una consecuencia de la hipoproteinemias tiene pocos visos de verosimilitud. Con JIMÉNEZ DÍAZ<sup>7</sup> pensamos que sea el resultado de la falta de una función renal de regulación de la mezcla metabólica, de la utilización hidrocarbonada y, por consiguiente, de la movilización de la grasa.

Independientemente de las lesiones glomerulares, que hasta podría ponerse en duda si son primarias, llama la atención la profunda repercusión metabólica del S. N. No quiere esto decir que pensemos que el proceso sea, como algunos han querido, una enfermedad del metabolismo y no renal; lo más verosímil es, según JIMÉNEZ DÍAZ<sup>8</sup>, que el síndrome nefrótico represente un "conjunto de alteraciones metabólicas surgidas de la insuficiencia, no en la función depuradora, sino en las funciones metabólicas del riñón", insuficiencia que estaría determinada por las alteraciones glomerulares anteriormente reseñadas.

Por la desacorde situación doctrinal en la concepción de este proceso, parece útil la adopción de

un término que, como el de S. N., no intenta prejuzgar respecto a su etiología, anatomía patológica o pronóstico, prejuicio harto inseguro a la luz de nuestros conocimientos actuales. Como S. N. calificaremos, pues, en adelante, a la bien conocida asociación de edemas, albuminuria, hiperlipemia e hipoproteinemias, independientemente de su forma de presentación, bien como una nefropatía primitivamente crónica, bien como un simple aspecto evolutivo de la glomerulonefritis aguda.

Únicamente desde el punto de vista del tratamiento, y como división esencialmente práctica, resulta de cierta utilidad el considerar dos formas del S. N., la pura (que correspondería la nefrosis genuina) y la mixta, en la que se han sumado síntomas como hipertensión, insuficiencia renal o hematuria, que introducen matices especiales en la conducta terapéutica.

#### TRATAMIENTO.

En el transcurso de los últimos años la introducción de nuevas drogas y nuevos conceptos fisiopatológicos ha originado una cierta complejidad en el tratamiento del S. N.; sin embargo, y a pesar de estos indudables avances, en una gran parte de los casos el horizonte pronóstico permanece sombrío, puesto que por ahora la terapia realmente curativa del síndrome no deja de ser una aspiración. Por otra parte, al evaluar los resultados de una nueva terapéutica siempre se ha de tener presente la posibilidad y frecuencia de las remisiones espontáneas, causa no infrecuente de resultados engañosos.

Actualmente, los medios con que contamos podemos dividirlos en etiológicos y fisiopatológicos; los primeros, actuando sobre los factores causales de las lesiones glomerulares generadoras del síndrome, y los segundos, sobre el trastorno metabólico que éstas desencadenan, trastorno en parte desconocido, en parte asimilable a la disminución de proteínas plasmáticas y a la retención de agua y sal. No es cierto que, como se ha afirmado<sup>9</sup>, el tratamiento del S. N. se reduzca al tratamiento del edema, sino que son otros muchos factores los que hay también que tener en cuenta.

#### TRATAMIENTO ETIOLÓGICO.

Cuando existe evidencia de que el S. N. (postnefrítico o primitivamente crónico) es la consecuencia de un agente infeccioso, generalmente actuando desde una localización focal, nuestra primera actitud terapéutica ha de dirigirse a la eliminación de éste, utilizando los antibióticos adecuados a la sensibilidad del germen e intentando, si es posible, la exéresis del foco responsable.

Cuando el síndrome sea debido a una intoxicación exógena, la retirada del tóxico y, si es posible, la terapéutica desintoxicante apropiada, serán los métodos de elección. La rápida remisión de la nefrosis por tridiona al suspender la administración del fármaco es un buen ejemplo de la eficacia de esta conducta.

Aunque se sale de nuestro propósito el tratar del S. N. debido a enfermedades específicas (diabetes, amiloidosis), no podemos dejar de consignar que en estos casos, aparte de las medidas generales a las que después nos referiremos, el problema fundamental radica en el tratamiento de la afección primitiva.



## TRATAMIENTO FISIOPATOLÓGICO.

*Reducción de sodio.*

La retención de sodio en el S. N. es un hecho indiscutido, aunque no lo sea tanto su significación; los recientes estudios de METCOFF y cols.<sup>10</sup> sugieren que probablemente es debida a un mecanismo de compensación más que a un verdadero trastorno funcional del riñón. Esta respuesta homeostática estaría en relación con varios factores, entre ellos el fracaso de las células destinadas al transporte y almacenamiento de potasio.

Independientemente de estos hechos, la reducción del aporte de sodio es un postulado clásico que en la actualidad mantiene plena vigencia. Esta reducción ha de llevarse al grado más severo, sobre todo si persisten los edemas, aunque a veces éstos no se modifican ni aun con dietas de menos de medio gramo diario de  $\text{Cl Na}$ <sup>11</sup>. Para ello, no sólo se proscribe la sal común de la alimentación corriente, sino que se hará una cuidadosa selección de los alimentos, procurando utilizar los de más bajo contenido en sal. No debemos olvidar que una dieta normal contiene 10 gr. o más de cloruro sódico. Al suprimir la sal de la mesa y de la condimentación, no podemos evitar los 3 ó 4 gr. que van incluidos en los alimentos usuales.

Los alimentos de mayor condimento salino, y que por lo tanto habrán de ser suprimidos de la dieta, son<sup>12</sup>: 1. La sal común, el bicarbonato y aquellos medicamentos que contengan sodio. 2. Pan, galletas y bizcochos hechos con sal. 3. Fideos y macarrones. 4. Carnes y pescados ahumados y curados con sal, jamón, tocino, embutidos y conservas. 5. Caldos y extractos de carne usados en sopas. 6. Aceitunas, escabeches, salsas y mostaza. 7. Remolacha, espinacas y apio. 8. Quesos.

Para obviar el inconveniente de la alimentación insípida que esta supresión origina y que a veces constituye un verdadero suplicio para los enfermos, puede aconsejarse la utilización de zumos de hortalizas, limón o extractos vegetales en la condimentación de las comidas, o bien el empleo de las llamadas sales de régimen. A este respecto debe llamarse la atención en el sentido de que no sólo podrán utilizarse las desprovistas de sodio, ya que debido a la antigua creencia de que el ión nocivo era el c'oro, existen en el comercio sales de cloruradas, pero ricas en sodio, con las consecuencias terapéuticas que es de suponer.

Un aspecto nuevo del problema de la restricción sódica nos lo ofrece la introducción de las llamadas *resinas de intercambio iónico*.

La propiedad esencial de estas resinas, insolubles y atóxicas, es la de poder *cambiar los iones presentes en ellas por otros presentes en la solución ambiente*. Esto lo podemos representar esquemáticamente de la siguiente forma:



El efecto buscado con esta terapéutica es esencialmente la captación del ión sodio, procurando reducir al mínimo la producción de efectos metabólicos secundarios; de aquí sus extraordinarias posibilidades, pues como ha afirmado FRIEDMAN<sup>13</sup>, permite a estos enfermos una aceptable ingestión de sal al asegurar su excreción sin dificultades, evitando el tormento que para muchos de ellos representan los regímenes de clorurados. Sin embargo, las

resinas no han aportado una solución total del problema hasta el momento presente, ya que todavía no disponemos de un preparado que cambie electivamente con un ión, el sodio, sin actuar sobre los demás, como ocurre con todas las hoy utilizadas.

El producto utilizado por la mayoría de los autores americanos es el conocido por el nombre de "Permuta Z", cuya capacidad máxima de cambio es del orden de 5 miliequivalentes por gramo de resina seca (29 gramos de sodio en forma de cloruro por 100 de resina). El elemento de cambio en este producto es el ión amonio, que, al liberarse, se une a los cloruros formando c'oruro amónico cuya acción diurética facilita la excreción de sal.

Las resinas se administran por vía oral, siendo necesario utilizar dosis elevadas, de 35 a 75 gr. diarios, repartidas en varias tomas; la tolerancia es mejor administrando el medicamento en forma de cápsulas, con lo que se evitan algunos molestos trastornos como ardores, estreñimiento, etc.

Se han señalado diversos accidentes e incidentes en el curso del tratamiento, de los que merecen subrayarse los siguientes: 1) Cilindruria, consecuencia directa de la acidificación, carente de verdadera importancia, y que regresa espontáneamente al suspender la medicación. 2) Acidosis metabólica, considerada por todos los autores como el principal peligro de esta medicación, y debida a la absorción del cloruro amónico formado y a la pérdida de cationes. 3) Hiponatremia. 4) Hipopotasemia, para cuya prevención aconseja EMERSON<sup>14</sup> la administración simultánea de potasio. 5) Hipocalcemia, por la extraordinaria afinidad de estos compuestos por el calcio, y que puede originar verdaderos cuadros de tetania.

A pesar de la situación, en cierto modo experimental, de esta terapéutica, podemos concluir que los efectos de las resinas de intercambio iónico son de verdadero interés en el S. N. No obstante, quizá debido a los trastornos que irrojan y, sobre todo, a su absoluta contraindicación en los casos de insuficiencia renal, su uso indiscriminado no es aconsejable.

*Dieta.*

Actualmente la dieta del enfermo nefrótico ha experimentado variaciones esenciales respecto a la utilizada hace ya algunos años. El aporte proteico (cuya importancia nos obligará a tratar de él por separado) era antes de EPSTEIN reducido al mínimo en los enfermos con albuminuria. Esta reducción era indudablemente perjudicial desde el momento en que, como afirma JIMÉNEZ DÍAZ<sup>8</sup>, el aumento de proteínas en la dieta no produce lesión renal alguna en estos enfermos ni disminuye la capacidad de concentración; por otra parte, si les privamos de la posibilidad de reponer las pérdidas con un ingreso de proteínas valiosas biológicamente, acentuamos la gravedad de su situación. Por esto, como después veremos, hoy se tiende a suministrar una dieta proteica igual o mayor que la de un individuo normal.

La constancia de hiperlipemia hizo, asimismo, que fuese preconizada la reducción de grasas en la alimentación de los nefróticos. Hoy sabemos que esta hiperlipemia no se influye en absoluto por el aporte exógeno y por ello no vacilamos en añadir grasas a la dieta hasta conseguir un adecuado y siempre alto aporte calórico.

El suministro diario de carbohidratos debe ser enteramente semejante al de un individuo sano.

En lo que respecta a la cantidad de líquidos, existen diversas opiniones. El criterio más lógico es el

que aconseja regular su ingestión en función del grado del edema y sed del paciente, de modo que, evitándole un sufrimiento innecesario, controlemos la tendencia al incremento de la edematización. En líneas generales, con un litro o litro y medio de agua al día podemos cubrir los requerimientos hídricos del enfermo. Algunos autores (OSMAN, FOX, MAWES<sup>16</sup>) han aconsejado el uso de bebidas alcalinas, en las que al lado de los efectos diuréticos del potasio se encuentran los derivados de la administración de sodio, por lo que nos parecen totalmente rechazables. Recientemente (1954), OLMSTEAD y colaboradores<sup>16</sup> han recomendado el uso de la cerveza con objeto de hacer más apetitosa la dieta, ya que esta bebida, al lado de un alto valor calórico, lleva una cantidad mínima de proteínas y sodio; en una dieta de 1.800 calorías con 250 a 500 mg. de Na, la cerveza puede aportar de un cuarto a un tercio del total de calorías sin añadir más que 45 mg. de sodio. Esto puede ser útil en aquellos casos en los que la coexistencia de un cierto grado de retención ureica hace necesaria la reducción de proteínas.

Por último, por su relación con la dieta, hemos de referirnos al *género de vida* de estos enfermos. El reposo, la evitación de esfuerzos, los cuidados higiénicos, son aspectos sobre los que, por elementales, no es necesario insistir.

#### Aporte de proteínas.

Aunque sabemos que la hipoproteinemia del S. N. no es la consecuencia de las pérdidas, aunque éstas puedan acentuarla, y que, por otra parte, el aporte exógeno de proteínas no es capaz de mejorarla visiblemente, el suministro proteico abundante es, sin duda, altamente beneficioso. El aporte de proteínas comprende las suministradas en la dieta normal y las añadidas a ésta por vía oral o parenteral.

Si las cifras de urea en sangre son normales y no existen signos de insuficiencia renal (es decir, cuando el S. N. puede considerarse "puro"), el aporte proteico debe ser abundante, como ha preconizado EPSTEIN<sup>17</sup>. Las cifras oscilan entre 1,5 y 3 gr. de proteínas por kilo de peso corporal en las 24 horas, es decir, de 75 a 150 gr. para un adulto normal. Por su alto contenido en aminoácidos esenciales son preferibles las proteínas de origen animal. La proposición de algunos autores de suministrar proteínas vegetales (FREY<sup>18</sup> recomienda dos tercios de éstas por uno de proteínas animales) nos parece por este motivo totalmente injustificada. La existencia de trastornos digestivos, consecuencia a veces del síndrome edematoso, es, en el sentir de MONASTERIO<sup>19</sup>, una clara indicación para el empleo de lisados proteicos, especialmente aquellos de proteínas ricas en aminoácidos esenciales.

Los aminoácidos por vía oral pueden ser útiles, aunque no son necesarios cuando la dieta es suficiente. En los casos que presentan un descenso de la función renal puede aconsejarse la metionina<sup>8</sup>.

La crisis nefrótica constituye la indicación por excelencia para la administración endovenosa de aminoácidos, tanto profilácticamente como para el tratamiento inmediato. Hoy sabemos que en la crisis nefrótica existe un descenso del N-aminoácido, lo que probablemente facilita (a través de la disminución de defensas, en posible relación con el descenso de la gamma-globulina) la implantación bacteriana, origen real de la crisis. En ella, por lo tanto, es obligada la infusión intravenosa de amino-

ácidos, que, unido a otras medidas generales (antibióticos, etc.), conduce a resultados excelentes.

Las transfusiones de plasma, sangre total o seralbúminas, serán estudiadas más adelante al tratar de los medios utilizados para elevar la presión oncótica del plasma.

#### Antibióticos.

Sea cual sea el tratamiento empleado, no debe olvidarse que uno de los peligros en que el enfermo nefrótico vive y del que suele morir son las infecciones sobreañadidas. El nefrótico es un terreno debilitado, con una disminución típica de las proteínas plasmáticas vectoras de anticuerpos y, por lo tanto, excelente medio para la infección bacteriana; los cocos (no olvidemos la fatal peritonitis neumocócica, final relativamente frecuente de estos enfermos) suelen ser los protagonistas de este acto.

Por otra parte, la existencia de focos infecciosos silentes, causa de la persistencia y resistencia de más de algún S. N., es un hecho indiscutible.

Estas razones justifican el empleo rutinario de antibióticos, no sólo en los momentos agudos, sino también como tratamiento de sostenimiento, administrados a intervalos regulares y en forma de preparados de acción retardada. Por la frecuencia de las infecciones por cocos, creemos que el antibiótico de elección es la penicilina, aunque pueden utilizarse, si el caso lo requiere, antibióticos de un más amplio espectro antibacteriano. En nuestro Servicio del Hospital Provincial se ha empleado con éxito la administración de penicilina-benzatina, a dosis de alrededor de un millón de unidades, cada 10 ó 15 días.

#### Tratamientos dirigidos a restablecer una presión oncótica normal.

Han gozado de cierto prestigio, aunque en realidad sus resultados son inconstantes y efímeros. Su mecanismo de acción consiste en el aumento de la presión coloidosmótica del plasma, que al atraer el líquido intersticial de los espacios tisulares al torrente circulatorio provoca consecuentemente la disminución del edema. Al desaparecer estos compuestos de la sangre desaparecen paralelamente sus efectos diuréticos.

La *goma arábica* ha gozado de cierto predicamento, sobre todo en los países sajones; GONDSMITH y BINGER<sup>20</sup> recomendaron dosis de 30 gr. diarios (hasta 90-150 gr. en unos cinco días) en solución de agua destilada al 6 por 100.

A pesar de los buenos resultados comunicados por algunos autores, su empleo no es en absoluto aconsejable, pues sus inconvenientes (acumulación en el hígado, crisis anafilácticas, descenso de las proteínas del plasma) son mayores que sus ventajas. Actualmente su uso está prácticamente abandonado.

La *polivinilpirrolidona* ha sido preconizada por DEROT y cols.<sup>21</sup> en 1946, siendo sus resultados variables aunque a veces excelentes. Estos autores recomiendan las dosis de 5 cm<sup>3</sup> por cada 10 kilos de peso de una solución al 25 por 100; durante las primeras dos o tres semanas la inyecciones serán alternas, pudiéndose más tarde aumentar los intervalos.

Las inyecciones de gelatina se encuentran hoy totalmente abandonadas, pues a su escasa utilidad se unen los peligros de producción de una verdadera



nefrosis sobreañadida (nefrosis de gelatina) por depósito en los túbulos renales.

Las transfusiones sanguíneas carecen prácticamente de utilidad en este aspecto; si fuere necesario en ciertos casos recurrir a un aporte globular, será preferible recurrir a los hematíes lavados (RAMBERT<sup>22</sup>).

Más lógico parece el aporte de proteínas plasmáticas, ya por la transfusión de plasma concentrado, ya por la al parecer más útil administración de seroalbúmina privada de sal.

El plasma concentrado ha sido muy utilizado en América. El plasma seco, diluido al cuarto de la dilución normal, es inyectado intravenosamente a dosis de 25 a 50 cm<sup>3</sup>; generalmente la inyección va seguida de una crisis diurética. El mayor inconveniente de esta terapéutica es la frecuente presentación de colapsos circulatorios<sup>22</sup>. Mejores resultados se han conseguido utilizando la seralbúmina desprovista de sal; la mayor parte de ella se elimina por la orina, lo que demuestra que sus efectos no son debidos a la reposición de proteínas plasmáticas.

De toda la gama de preparados de este tipo utilizados hasta la fecha, acaso el más útil es el dextran, polisacárido de elevado peso molecular, formado por la acción de un microorganismo: el leuconostocmesenteroides. Este cuerpo, introducido en la terapéutica en 1944<sup>23</sup>, fué utilizado por primera vez en el S. N. por WALLENUS<sup>24</sup>, habiéndose confirmado recientemente<sup>25</sup> y<sup>26</sup> las buenas impresiones iniciales. Todos los autores coinciden en que ejerce una intensa acción diurética y logra en casi todos los casos la desaparición de los edemas, aunque éstos reaparecen al suspender la medicación. MOLLISON y RENNIE<sup>26</sup> lo han administrado en una solución al 10 por 100, a dosis de 540 c. c. en infusión intravenosa durante cinco días, manteniendo a los enfermos en reposo y con una dieta hiperproteica y pobre en sodio; en ocho enfermos así tratados consiguieron en todos la remisión de los edemas y una abundante diuresis.

La acción de esta sustancia teóricamente debiera diferir según el tamaño de sus moléculas; si éstas son pequeñas, será osmóticamente más activa, ya que, eliminándose con más facilidad con el filtrado, aumenta la diuresis por inhibir la reabsorción tubular del agua. Así visto el problema, parece ser más activo que el dextran de moléculas grandes; sin embargo, éste, por permanecer mayor tiempo en la corriente sanguínea, produce una mayor diuresis total, por lo que sus efectos son semejantes, aunque quizá sean más duraderos con este último.

Aunque en un principio se negaron, los síntomas tóxicos del dextran son innegables y variados, aunque poco frecuentes. Se han comunicado cefaleas, estado nauseoso, dolores vagos, disnea, fiebre y erupciones cutáneas consecutivas a su empleo. El mecanismo de estos trastornos bien pudiera ser de tipo alérgico (ya que está demostrada la capacidad antigénica del dextran) o bien, como algunos piensan, mera consecuencia del trastorno hemodinámico originado. Otro tipo de complicación, la afectación de la hematopoyesis, ha sido también señalada<sup>26</sup>; la explicación de este hecho se encuentra probablemente en el almacenamiento por el retículoendotelio (y, por consiguiente, por la médula ósea) de las moléculas del medicamento, lo que también explicaría la hepatomegalia transitoria que puede aparecer tras el tratamiento.

Hasta ahora, y dada la poca experiencia que tenemos de esta medicación, es difícil pronunciarse en cuanto a sus posibilidades; parece evidente, sin embargo, que puede considerarse como una de las terapéuticas de elección en los casos de edema resistentes a otros tratamientos.

### Diuréticos.

En aquellos casos en que existe una buena función renal y las cifras de urea en sangre son normales, pueden utilizarse los diuréticos púricos (teobromina, teofilinaetilendiamina), aunque su utilidad es muy discutible. En algunos enfermos nos ha proporcionado buenos resultados la administración de urea, empleando dosis altas, de 50 a 60 gr. diarios, repartidos en tres tomas. El cloruro amónico puede ser de utilidad, sobre todo como mordiente previo al tratamiento con diuréticos mercuriales.

Únicamente en los casos de S. N. estrictamente puro podrán ser utilizados los diuréticos mercuriales. El menor signo de insuficiencia renal o de coexistencia de síntomas nefríticos contraindica rotundamente su empleo. Su administración intravenosa es siempre desaconsejable y se han comunicado casos en los que produjeron la muerte; administrados por vía intramuscular son bien tolerados, aunque a veces desencadenan violentas reacciones febriles o molestas estomatitis. De todos modos, por el peligro latente que encierran, deben ser utilizados con gran cautela y sólo en casos en los que el edema se haya hecho totalmente intratable.

En algunos enfermos puede desarrollarse una especial resistencia a los mercuriales, consecutiva a su reiteración; es entonces cuando un tratamiento con ACTH consigue resensibilizar al túbulo al efecto de estos diuréticos, que vuelven a desarrollar su antigua acción eficaz.

### Tiroides.

La opoterapia tiroidea, asociada a su clásica dieta, constituyó una de las bases del tratamiento de EPSTEIN, ligado a la supuesta idea de un hipotiroidismo en el S. N. Esta hipótesis estaba basada en la disminución del M. B., la hipercolesterinemia y el efecto favorable y la buena tolerancia que estos enfermos mostraban a altas dosis de tiroides; actualmente esta concepción no puede ser sostenida. La demostración de que el M. B. no está disminuido se hace fácilmente si el cálculo se efectúa en función del peso ideal y no del real, aumentado por el edema; por otra parte, la lipemia del S. N. es alta por aumento paralelo de las grasas neutras, de la colesterolina y de los fosfolípidos, mientras que en el mixedema son únicamente estas dos últimas fracciones las que están aumentadas. CRUCHAUD y colaboradores<sup>27</sup>, utilizando el iodo radioactivo, han estudiado la función tiroidea de dos nefróticos encontrando un aumento indudable de la fijación de I<sup>131</sup> por el tiroides, aumento que recuerda a los de la hiperactividad tiroidea por carencia de iodo. En las nefrosis esta carencia existe, pues constantemente se está perdiendo I por la orina. A pesar de este aumento de la función tiroidea, no había clínicamente hipertiroidismo, debido a que la tiroxina formada no puede acumularse en la sangre, ya que su vehículo (albúmina y alfa-globulina, probablemente) está disminuido; constantemente se pierde una cier-

ta cantidad de tiroxina por la orina a causa de la albuminuria.

Estos hechos, como hemos visto, radicalmente antagonizan a la teoría hipotiroidea de las nefrosis, explican sin embargo la buena tolerancia de estos enfermos a los extractos de tiroides y los beneficiosos efectos que a algunos de ellos proporcionan.

Las dosis de tiroides deben ajustarse a la tolerancia del paciente, alta por lo general, y pueden sostenerse durante bastante tiempo. La acción sobre la diuresis se manifiesta desde el principio y la mejoría, en algunos casos, es duradera.

#### Otros medicamentos.

Gran número de drogas se han utilizado en el S. N. con mayor o menor éxito y, generalmente, con escasa justificación teórica. Un factor que en el S. N. hay que tener muy en cuenta para juzgar los resultados de un tratamiento es la posibilidad bastante frecuente de remisiones espontáneas que enmascaran los resultados de la droga ensayada y la revisten de un falso crédito.

No nos referimos aquí a los fármacos utilizados como tratamiento coadyuvante (vitamina C, calcio, tónicos), de cuya utilidad inespecífica no puede dudarse, sino de aquellos que como tratamiento básico han sido preconizados.

De ellos, quizá únicamente el *TBI* es el que merece un comentario. Basándose en que reduce la eritrosedimentación, es ligeramente diurético y actúa sobre las proteínas séricas, LORENZ<sup>28</sup> lo ha utilizado en nueve niños con S. N. en dosis de 1 a 3 miligramos por kilo, manteniendo el tratamiento desde diez días a varias semanas. Todos respondieron bien, aumentando las diuresis y eliminando el edema. Los resultados tardíos fueron dos curaciones clínicas, cuatro estabilizaciones sin edema y un fallecimiento tardío; de los otros dos enfermos no se tuvo noticia. Basados en estos datos, el año pasado fué tratado en nuestro Servicio un enfermo adulto con un S. N. postnfrítico en el que fracasaron tratamientos anteriores, obteniéndose una impresionante reducción de su cuadro, aunque persistió la albuminuria con eliminaciones de 0,5 gr. diarios aproximadamente.

#### Drenaje quirúrgico del edema.

Existen casos en los que el edema, a pesar de los métodos empleados, permanece inalterable o bien muestra tendencia a incrementarse. Cuando su magnitud es tan grande que plantea a los enfermos serios inconvenientes, está indicado su drenaje quirúrgico; para realizarlo pueden utilizarse las conocidas cánulas de Curschmann o de Southey-Leach, que en esencia son trócares provistos de numerosos orificios de desagüe, y que introducidas en el tejido celular subcutáneo vehiculan al exterior el líquido del edema.

Más sencillo y probablemente más útil es el proceder de MUNK<sup>29</sup>, que consiste en realizar varias incisiones en el dorso de los pies del enfermo que lleguen justamente al subcutáneo y colocar a éste sentado y con los pies colgando sobre algún recipiente, pudiendo rodearlos con lienzos o paños que después se escurran. Con este procedimiento se logra a veces hacer perder gran cantidad de líquido y, lo que es más curioso, provocar un aumento de la

diuresis, que evita la reaparición ulterior de los edemas; la explicación de este último fenómeno se encuentra probablemente en la intensa y brusca depleción de sal provocada.

La paracentesis se encuentra indicada en aquellos casos en los que la tensión y el volumen de la ascitis originan molestias considerables. A veces también actúa desencadenando una diuresis persistente.

#### Inducción terapéutica de infectopatías.

La observación clínica de que las fiebres eruptivas infantiles (principalmente el sarampión) influyen favorablemente sobre el curso del S. N. infantil, ha planteado la cuestión de la utilización terapéutica de estos procesos. Guiados por esta idea, diversos autores han ensayado sarampión, varicela o escarlatina, obteniendo resultados verdaderamente brillantes en algunos casos; el sarampión, sobre todo, ha conseguido remisiones permanentes del complejo albuminúrico-edematoso en caso en que anteriores tratamientos habían fracasado.

Por su más fácil control e inocuidad se ha preconizado la *malarioterapia*. Su mecanismo de acción no está aclarado, aunque probablemente debe de estar en estrecha relación con el del ACTH<sup>30</sup>. Para BYRNE<sup>31</sup>, representaría una terapéutica de modificación del fracaso adaptativo que para él significa el S. N. Su inducción de la malaria podría ser de utilidad en los casos en que fracasa el ACTH.

Desde el advenimiento de la terapéutica esteroidea no parece justificado el empleo de estos procedimientos, incómodos y no exentos de ciertos peligros. Sin embargo, no dejan de tener sus partidarios, y aun en el pasado año DURAND y DE TONI<sup>32</sup> han afirmado que, en su experiencia (principalmente pediátrica), la inducción de infecciones, paludismo sobre todo, es el mejor sistema terapéutico del S. N.

#### ACTH y cortisona.

La introducción de estas drogas en la terapéutica ha supuesto un avance de tal importancia en el tratamiento del S. N. que actualmente podemos considerar invalidados la mayoría de los esquemas terapéuticos estudiados anteriormente. Esto no quiere decir que debamos rechazarlos por sistema, pues pueden colaborar estrechamente con el tratamiento hormonal, sustituirlo cuando éste es irrealizable o ineficaz y, sobre todo, abren nuevos horizontes terapéuticos que en un proceso de pronóstico casi siempre sombrío como el S. N. no son en modo alguno despreciables.

Hemos de reconocer, sin embargo, que desde que el uso de estas hormonas se ha hecho habitual en la clínica, solamente la restricción de sodio permanece como medida obligada y rutinaria en todos los casos.

Desde las primeras observaciones de EDITH FARNSWORTH<sup>33</sup>, que utilizó ACTH en enfermos con glomerulonefritis y S. N., obteniendo la remisión de los edemas y aumento de la diuresis, multitud de comunicaciones han refrendado la utilidad de esta droga y de la cortisona, administradas independientemente o conjuntamente, en los enfermos nefróticos.

Su mecanismo de acción permanece oscuro; el complicado trastorno metabólico que determina la



nefrosis, al lado de las múltiples y complejas acciones de estas hormonas, dificultan la interpretación de su modo de actuar en esta afección.

Se han emitido opiniones contradictorias acerca de si el aumento de la diuresis es debido a una filtración glomerular aumentada o a una disminución de la reabsorción en los túbulos, aunque lo más probable es que exista una interacción de ambos factores. Así lo cree REUBI<sup>34</sup>, ya que el estudio de las clearances le ha mostrado un moderado aumento de la filtración glomerular y evidentes trastornos en la reabsorción tubular del sodio: elevada en un principio y marcadamente disminuida en la fase de poliuria. Todo parece como si a una primera fase de hipersecreción de corticoides tipo DOCA sucediera otra de hipofunción, lo que parece estar de acuerdo con las dosificaciones hormonales realizadas por LUETSCHER<sup>35</sup>.

Numerosos autores<sup>36, 37, 38 y 39</sup> han encontrado diversas razones sugestivas de la existencia de una alteración de la función córticosuprarrenal en el S. N.; por otra parte, en el plasma de estos enfermos se han hallado<sup>36, 38, 40 y 41</sup> sustancias anti-diuréticas semejantes a las segregadas en la hipófisis posterior. Estos estudios hacen pensar que la acción del ACTH y de la cortisona consiste, ya en la inhibición secretora de factor antidiurético hipofisario<sup>36, 38, 42 y 43</sup>, ya en el incremento de la producción de esteroides corticales<sup>43</sup>, con sus marcados efectos sobre la regulación del balance hidro-salino. A nuestro juicio, existe en el S. N. un cierto grado de insuficiencia suprarrenal, particularmente en lo que se refiere a la producción de esteroides del grupo glucocorticoide, como puede deducirse de la disminuida excreción urinaria de 17-hidroxicorticosteroides que constantemente hemos encontrado en nuestros enfermos<sup>44</sup>, y que quizá aporte alguna luz sobre el mecanismo de acción de estos productos. Su análisis detenido se sale del propósito de este trabajo.

El efecto del ACTH y de la cortisona sobre los túbulos es evidente<sup>43</sup> y, probablemente, como piensan HEIDORN y cols.<sup>45</sup>, la mayor parte de sus efectos beneficiosos son debidos a esta acción. El cambio de respuesta a los mercuriales, así como las modificaciones en la absorción de fósforo y ácido úrico y producción de amoníaco, han sugerido a estos autores la posibilidad de que estas hormonas originen una alteración de los sistemas enzimáticos tubulares. Para explicar la falta de correlación entre las diuresis hídrica y sódica que el ACTH desencadena en el S. N., han pensado que la hormona controlaría por un lado la diuresis hídrica al gobernar la producción de hormona antidiurética y, por otra parte, la diuresis sódica al inferir sobre la producción de esteroides adrenales.

Los efectos de ambas hormonas parecen ser semejantes, aunque la generalidad de los autores se muestran más partidarios del ACTH por considerar sus resultados ligeramente superiores. Estos son tanto mejores cuanto más precoz ha sido el tratamiento. Un cierto grado de insuficiencia renal hace disminuir su eficacia, y si ésta es acentuada, el ACTH se encuentra rigurosamente contraindicado, pues sus peligros son mayores que sus ventajas.

Las dosis diarias de ACTH deben ser altas, de 100 mg. para los adultos y 50 mg. para los niños, administradas fraccionadamente cada seis horas; la duración del tratamiento debe ser de diez días. La cortisona, también administrada durante diez días,

a dosis de 200-250 mg. (100-150 en niños), repartidas en varias tomas; con la misma dosificación puede emplearse la hidrocortisona.

La diuresis puede manifestarse ya en los primeros días, aunque esto no puede predecirse<sup>46</sup>; lo más frecuente es que aparezca hacia el 7 u 8 días, aunque tampoco es desusada su aparición dentro de las 24 horas siguientes a la suspensión del medicamento. Por eso se aconseja la suspensión de la cura al décimo día, independientemente de los resultados obtenidos.

A veces, este primer ciclo no obtiene respuesta diurética; un segundo ciclo, realizado tras unos días de descanso, suele proporcionar los resultados apetecidos. Si así no fuera, no es aconsejable una tercera repetición.

El edema, que puede incrementarse ligeramente en los primeros días, disminuye con rapidez al iniciarse la diuresis. Las cifras de proteínas plasmáticas muestran una clara tendencia ascendente<sup>46</sup>. La lipemia, tras un aumento inicial (como ocurre frecuentemente en normales), baja después hasta normalizarse. En los casos con un cierto grado de retención ureica, ésta puede aumentar algo más, aunque suele reducirse, al iniciarse la diuresis, hasta valores casi normales<sup>47</sup>.

En la mayoría de los enfermos los efectos son pasajeros, aunque a veces muy duraderos; se han publicado bastantes casos de curación definitiva, aunque es difícil precisar cuándo fueron debidos a remisiones espontáneas, y no atribuibles, por lo tanto, a la terapéutica.

En los enfermos en los que habiendo desaparecido los edemas persiste una discreta, pero invencible albuminuria, se plantea el problema del tratamiento prolongado; para ello, aconseja TAYLOR<sup>48</sup> la administración de 400 mg. de cortisona diarios durante los primeros tres días de cada semana durante un año.

El creciente empleo de esta terapéutica impone la obligación de dedicar un recuerdo a sus riesgos. El peligro de las infecciones, latente siempre en el nefrótico, se acentúa con la administración de ACTH, por lo que será necesario asociar antibióticos sistemáticamente al tratamiento hormonal. Las intensas diuresis conseguidas provocan una pérdida de potasio que puede conducir a la presentación de cuadros graves de hipopotasemia; para evitar su aparición debe darse al enfermo en plena diuresis una dosis diaria de 2-3 gr. de cloruro potásico o abundante cantidad de alimentos ricos en dicho ión.

#### *Mostazas nitrogenadas.*

A pesar de constituir un procedimiento más molesto y menos seguro que el anterior, puede representar una valiosa ayuda en los casos resistentes a éste. Empleado por primera vez por CHASIS y colaboradores<sup>49</sup> en enfermos nefróticos sin conseguir mejorías evidentes, mostró en cambio una marcada acción beneficiosa sobre los edemas y la albuminuria. Basados en esto, TAYLOR, CORCORAN y PAGE<sup>50</sup> utilizaron este método en enfermos con S. N. comunicando sus buenas impresiones, no obstante ciertos efectos indeseables producidos. En este año, TAYLOR<sup>48</sup> comunica los resultados en 22 enfermos, de los que nueve quedaron sin edemas ni albuminuria, siendo los que dieron mala respuesta los que previamente presentaban síntomas nefróticos.

Las dosis empleadas fueron de 0,1 mg. por kilo

de peso, administradas por vía intravenosa en una solución de glucosa al 5 por 100, durante cuatro días. Estos ciclos se llegaron a repetir hasta cuatro veces cuando las respuestas anteriores no daban el resultado apetecido.

MERCER y STARTZMAN<sup>48</sup> han utilizado la asociación ACTH-mostazas nitrogenadas en nueve niños en los que estas drogas habían fracasado al utilizarlas independientemente, obteniendo resultados altamente satisfactorios en ocho de ellos.

## BIBLIOGRAFIA

1. VOLHARD y FAHR.—Die Brightsche Nierenkrankheit. Springer, Berlin, 1914.
2. SMETANA y JOHNSON.—Am. J. Path., 18, 102, 1942.
3. BELL.—Renal Disease, 2.<sup>a</sup> ed. Lea & Febiger, Filadelfia, 1950.
4. ALLEN.—Am. J. Med., 18, 277, 1955.
5. ELLIS.—Lancet, 1, 1, 1942.
6. FISHBERG.—Hypertension and Nephritis, 5.<sup>a</sup> ed. Lea & Febiger, Filadelfia, 1954.
7. JIMÉNEZ DÍAZ.—Schweiz. Med. Wschr., 80, 965, 1950.
8. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica. Científico-Médica, Madrid, 1950.
9. RIFKIN y BERKMAN.—Med. Clin. North Amer., 37, 683, 1953.
10. METCOFF, NAKASONE y RANGE.—Jour. Clin. Invest., 33, 665, 1954.
11. BARNES, MOLL y JANEWAY.—Pediatrics, 5, 486, 1950.
12. MERCHANTE.—Orientaciones terapéuticas actuales, 2.<sup>a</sup> edición. Paz Montalvo, Madrid, 1954.
13. FRIEDMAN.—Arch. Int. Med., 89, 1, 1952.
14. EMERSON.—Arch. Int. Med., 88, 5, 1951.
15. CÍ, ESCALADA, FRANCO y ALONSO, Rev. Clin. Esp., 51, 120, 1953.
16. OLMSTED y cols.—Am. J. Med. Sci., 230, 49, 1955.
17. EPSTEIN.—Am. J. Med. Sci., 154, 638, 1917.
18. FREY y SUTER.—Nieren und Ableitende Harnwege, en Handb. d. Inn. Med. Springer, Berlin, 1951.
19. MONASTERIO.—Clin. Terap., 4, 17, 1953.
20. GONDSMITH y BINGER.—Arch. Int. Med., 66, 1, 191, 1940.
21. DEROT y cols.—B. M. Soc. Med. Hop. Paris, 63, 1, 008, 1947.
22. RAMBERT.—Encyclopedie Medico-Chirurgicale, 18, 065 a 30, 1954.
23. GRONWALL e INGELMAN.—Acta Physiol. Scand., 7, 97, 1944.
24. WALLENIUS.—Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2, 228, 1950.
25. OLIVE y cols.—Proc. Mayo Clin., 28, 199, 1953.
26. MOLLISON y RENNIE.—Brit. Med. J., 1, 893, 1954.
27. CRUCHAUD y cols.—Schweiz. Med. Wschr., 84, 17, 1954.
28. LORENZ.—Wiener. Klin. Wschr., 66, 62, 1954.
29. MUNK.—Pathologie und Klinik der Nierenerkrankungen, 2.<sup>a</sup> ed. Urbach, Berlin, 1925.
30. GAIRDNER.—Lancet, 1, 842, 1952.
31. BYRNE.—Lancet, 1, 844, 1952.
32. DURAND y DE TONI.—Minerva Pediatr., 6, 48, 1954.
33. FARNSWORTH.—Proc. First Clin. ACTH Conference. Baskiston, Filadelfia, 1950.
34. REUBI y cols.—J. Urol., 58, 740, 1952.
35. LUETSCHER y cols.—J. Clin. Invest., 30, 1, 530, 1951.
36. ARNEIL y WILSON.—Arch. Dis. Child., 28, 372, 1953.
37. FARNSWORTH.—J. Clin. Endocrinol. Metab., 13, 1, 169, 1953.
38. LUETSCHER y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 153, 1953.
39. MAC CALL y SINGER.—J. Clin. Endocrinol. Metab., 13, 1, 157, 1953.
40. COREY y BRITTON.—Am. J. Physiol., 133, 511, 1941.
41. GALAN y cols.—Pediatrics, 12, 233, 1953.
42. BIRNIE y cols.—Endocrinology, 47, 1, 1950.
43. GAUNT.—Physiol. Rev., 29, 281, 1949.
44. PASCUAL SANTISO.—Trabajo en preparación.
45. HEIDORN y cols.—J. Am. Med. Sci., 229, 180, 1955.
46. KRAMER.—Am. J. Dis. Child., 82, 246, 1951.
47. RAPOPORT y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 147, 1101, 1951.
48. TAYLOR.—Med. Clin. North Amer., julio 1955.
49. CHASIS y cols.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 71, 565, 1949.
50. TAYLOR, CORCORAN y PAGE.—J. Lab. Clin. Med., 36, 996, 1950.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Infusión intravenosa de ACTH en las enfermedades reumáticas.**—Ya en 1950, GORDON y cols. establecieron el método de la infusión continua intravenosa con ACTH como más beneficioso que la administración discontinua intramuscular en el tratamiento de los reumatismos. BEATTIE y HARTFALL (*Br. Med. J.*, 1, 1, 494, 1955) han alcanzado con el método una amplia experiencia que llega a 425 enfermos. La inmensa mayoría eran casos de artritis reumatoide, pero también algunos de artritis psoriásica, espondilitis, artrosis y periartrosis de hombro. Aunque las dosis no fueron siempre las mismas, la más corriente es la de 20 a 25 mg. de ACTH, disuelta en un litro de solución salina normal. La duración óptima de la infusión es entre 18 y 24 horas y se repetían con intervalos de cuatro a siete días. La norma fué administrar tres infusiones, pero en varios enfermos sólo se administró una y en alguno llegó a once veces. Los resultados son muy alentadores. En conjunto, se obtuvo una mejoría marcada en el 89 por 100 de los enfermos de artritis reumatoide y en el 15 por 100 se llegó a completa capacidad funcional. De ordinario, la mejoría aparece con la primera infusión y se mantiene, pero no aumenta con las siguientes. El método está prácticamente desprovisto de efectos colaterales desagradables, excepto algunas trombosis venosas locales y muy raras reacciones de pirógenos.

**Tratamiento del síndrome adrenogenital con cortisona y estrógenos.**—En el tratamiento del síndrome adrenogenital que aparece en la clínica como pseudohermafroditismo femenino, el tratamiento prolongado con estrógenos es impotente para modificar el cuadro y para disminuir la eliminación urinaria de 17-cetosteroides. Por el contrario, son bien conocidos los éxitos que se obtienen en tales enfermos mediante el tratamiento intenso con cortisona. ARMSTRONG (*Lancet*, 1, 1, 051, 1955) ha comunicado tres casos en los que a la administración de 25 a 50 miligramos diarios de cortisona se añadió la de 1 mg. diario de estilbestrol, con lo que se logró un mayor descenso en la eliminación de 17-cetosteroides y un cambio en el aspecto somático de las enfermas, con reaparición de los caracteres sexuales femeninos y en dos de los casos se restableció la menstruación.

**Valoración de las drogas usadas en el tratamiento de la epilepsia de petit mal.**—Existen en la literatura opiniones contradictorias sobre el valor de los distintos medicamentos usados contra el petit mal y esto se debe a las diferencias individuales de respuesta y al diverso criterio de los clínicos para interpretar los accesos. ZIMMERMAN y BURGEMEISTER (*J. Am. Med. Ass.*, 157, 1, 194, 1955) han establecido un método rotatorio de diversos medicamentos y