NOVEDADES TERAPEUTICAS

Agravación de las manifestaciones clínicas del déficit en ácido fólico por pequeñas dosis diarias de vitamina B_{12}.—HARRIS (*Am. J. Med.*, 21, 461, 1956) describe dos enfermos que, respectivamente, padecían anemia perniciosa y anemia megaloblástica nutritiva. En ambos enfermos se desarrolló una intensa glositis dolorosa y queilosis durante la administración de pequeñas dosis diarias de vitamina B_{12}. Todas estas manifestaciones desaparecieron rápidamente tras la administración de ácido fólico. En vista de ello, sugiere la importancia de la relación recíproca entre vitamina B_{12} y ácido fólico en su actuación sobre una cadena metabólica que llega a la producción de ácidos nucleicos en diferentes tejidos del organismo, pero especialmente en los hematopoyéticos. En los casos descritos, la administración de pequeñas dosis de vitamina B_{12} precipitó y agravó las manifestaciones del déficit en ácido fólico.

Sulfuro de selenio en la pitiriasis versicolor.—A pesar de que la pitiriasis versicolor es un proceso descrito hace ya más de cien años, no se ha encontrado un régimen terapéutico que proporcione resultados uniformemente satisfactorios. ROBINSON y YAFFE (*J. Am. Med. Ass.*, 162, 113, 1956) deciden utilizar el sulfuro de selenio en solución al 1 por 100, aplicada sobre las zonas de las lesiones dos veces al día, durante una semana. Se produjo la involución de las lesiones en 28 de 32 enfermos tratados y al cabo de un año no se había apreciado la recidiva de la erupción. Consideran, pues, que el sulfuro de selenio constituye un método eficaz de tratamiento para la pitiriasis versicolor, siendo un procedimiento limpio, no irritante y eficaz, sin que se hayan apreciado reacciones adversas.

Mictina: Un nuevo diurético por vía oral.—En el constante trabajo con objeto de encontrar un diurético activo por vía oral y de eficacia superponible a los utilizados por vía parenteral, se ha llegado últimamente a la obtención de la mictina, que químicamente es la 1-alil-3-etil-6-aminotetrahidropirimidinadiona. CACCAMO, TRINGLE y HISSOND (*Am. J. Med. Sci.*, 232, 289, 1956) han utilizado esta droga en el tratamiento del edema. Después de un período adecuado de control administran 1,5 g. de la droga en tres dosis divididas durante un período de tres días. Han realizado 18 ensayos terapéuticos en 16 casos de insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis. Se obtuvo una respuesta diurética apreciable, ya que se observó una pérdida diaria de líquido por término medio de 590 c. c. y un promedio diario de pérdida de peso de, aproximadamente, una libra. Se presentaron efectos colaterales, bajo la forma de náuseas y vómitos en el 30 por 100 de los casos. Modificaron el índice diurético de Kattus para graduar más adecuadamente la respuesta diurética en estos casos y, en efecto, encontraron una respuesta apreciable a la droga en el 68,8 por 100 de los casos. Los resultados obtenidos en este pequeño número de enfermos sugieren evidentemente que el preparado posee propiedades diuréticas sustanciales, pero que su empleo está limitado por las reacciones colaterales; han observado que los cursos repetidos de la droga o la terapéutica prolongada aumentan la tendencia a la presentación de náuseas y vómitos.

Cortisona en la pancreatitis aguda.—La experiencia de cuatro muertes sucesivas por necrosis del páncreas les condujo a ROGERS y cols. (*Lancet*, 2, 651, 1956) al empleo de la cortisona, cuya utilización en clínica ya había sido señalada por STEPHENSON y colaboradores en 1952. Administran la cortisona en seis casos de pancreatitis aguda, de los cuales dos mostraban el cuadro de necrosis. Consideran que, por lo menos, dos de los enfermos era muy verosímil que murieran y que la mejoría iniciada rápidamente coincidió con la administración de la cortisona. De los cuatro enfermos restantes, sólo manifiestan que su recuperación fué rápida, pero que esto podría haber tenido lugar sin haberse aplicado la cortisona. Como no hay prueba objetiva, es imposible poder decir cuál es el modo de acción de la cortisona, si principalmente inhibidora de la formación de enzimas pancreáticos o de edema en el órgano o bien de una acción más general combatiendo una posible insuficiencia suprarrenal. A su juicio este método de tratamiento merece atención cuidadosa como terapéutica de un proceso que puede ser refractario a cualquier tratamiento y con frecuencia fatal.

Triyodotironina en la insuficiencia metabólica.—Una lentificación general de los procesos metabólicos se asocia habitualmente con una actividad tiroidea subnormal, pero puede también observarse en casos en los que el tiroides es de actividad normal, a juzgar por su capacidad de acaparar el yodo radioactivo y por las cifras de colesterina y yodo proteico en la sangre. Este último tipo de casos se marca claramente a través de diferencias en el efecto de ciertos medicamentos sobre los enfermos. En este sentido, TITTLE (*J. Am. Med. Ass.*, 162, 271, 1956) describe 8 enfermos en los cuales los signos y síntomas de insuficiencia metabólica no mejoraron por la medicación reiterada con preparados de tiroides desecado. En cambio, seis de ellos mejoraron tanto subjetiva como objetivamente al ser tratados con 3,5,3'L-triyodotironina. La dosificación debe ajustarse a cada enfermo por separado, pero, en general, 50 gammas diarias pueden considerarse como seguras y eficaces. Concluye que como esta droga no sólo es eficaz y rápida en su acción, sino que también difiere del tiroides desecado en el punto de ataque, constituye un elemento útil para el tratamiento de la insuficiencia metabólica.

HIPERCOLESTERINEMIA FAMILIAR ESENCIAL

Entre 1941 y 1943, KORNERUP estudió varios miembros de 14 familias danesas, las cuales presentaban un trastorno hereditario caracterizado por hipercolesterinemia esencial y xantomatosis. Según este autor, la hipercolesterinemia se transmite con carácter dominante y afecta a ambos sexos con igual frecuencia, la colesterina del suero está constantemente elevada desde la infancia y se encuentran xantomas cutáneos y tendinosos en aproximadamente la mitad de los enfermos, en algunos de los cuales manifestándose exclusivamente como xantelasma palpebral. Los xantomas aparecen principalmente en los enfermos con cifras muy altas de colesterina (400-450 mg. por 100), mientras que aquellos que tienen una colesterinemia moderadamente elevada (325 - 400 miligramos por 100) no muestran generalmente dichos signos. Aproximadamente la tercera parte de todos los enfermos con hipercolesterinemia muestran el arco senil, y la incidencia de esclerosis coronaria con angina pectoris y muerte cardiaca brusca es más alta en estas familias que en la población en general.

WILKINSON y cols., tras un estudio familiar muy detallado, expusieron una nueva teoría respecto al modo de transmisión de dicha enfermedad: 1) La hipercolesterinemia se transmite como dominante (gene par Cc). 2) Los xantomas cutáneos y tendinosos representan el homozigote anormal (CC); y 3) Una colesterinemia normal representa el homozigote normal (cc). Denomina a este tipo de herencia como de dominancia incompleta, puesto que la intensidad del proceso es menor en el heterozigote que en el homozigote. En los casos estudiados por estos últimos autores se presentó la xantomatosis en unos pocos sujetos, en los que no se demostró que se trataba de homozigotes. La mejor comprobación de los puntos de vista de estos autores sería el no demostrar sino heterozigotes en la descendencia (CC + + cc → Cc, Cc, Cc ...), pero sólo se examinó uno de los descendientes, aunque es cierto que exhibía hipercolesterinemia. ADLERSBERG y cols., tras el estudio de sus casos, creen que es cierta la teoría de WILKINSON de que los enfermos con xantomatosis son homozigotes; sin embargo, este punto de vista falla en el sentido de que algunos de los hijos de algún hombre o mujer supuestos homozigotes tenían cifras normales de colesterinemia.

En 1954, PIPER y ORRILD revisan los enfermos de KORNERUP junto con otros que no habían sido examinados por él, en parte por las dificultades inherentes a la guerra, así como también los niños de los enfermos hipercolesterinémicos nacidos después de que dicho autor había concluído su estudio. El propósito de este trabajo era determinar el curso de la enfermedad durante los 11 ó 13 años transcurridos, prestando atención particular a la colesterina del suero, la incidencia y grado de xantomatosis y la presentación y significación pronóstica de la angina pectoris. Las 14 familias quedaron reducidas a 12 y de los 53 enfermos 17 (34 por 100) habían muerto en dicho período; 10 (20 por 100) de oclusión coronaria, con un promedio de edad de 47,2 años al fallecimiento, y 7 (14 por 100) por otros procesos, con un promedio de edad de 66 años; la edad media de los 33 supervivientes en 1954 era de 48,5 años. En el 64 por 100 de los enfermos estudiados entre 1941 y 1943 y en el 80 por 100 de los estudiados en 1954 o en el momento de su muerte existían xantomas de los tendones y/o de la piel, incluyendo el xantelasma palpebral; se presentaron xantomas extrapalpebrales (tuberosos o tendinosos) en el 50 por 100 en el primer período y 68 por 100 en la segunda observación o a la muerte; había xantelasma palpebral en el 28 por 100 y 50 por 100, respectivamente; arco senil en el 38 y 48 por 100 y angina pectoris en el 22 y 40 por 100, también respectivamente. El examen sistemático de casi todos los miembros de estas 12 familias en 1954 reveló la existencia de hipercolesterinemia en 112 individuos, cuya edad oscilaba entre 2 y 75 años (aproximadamente la tercera parte de ellos estaban incluídos en el estudio antes citado). Se observó xantomatosis latente, esto es, hipercolesterinemia sin xantomas en 60 (63 por 100), xantomas tendinosos en 34 (30 por 100), xantomas cutáneos extrapalpebrales en 6 (5 por 100), xantelasma palpebral en 20 (18 por 100), arco senil en 27 (24 por 100) y angina pectoris en 10 (9 por 100). Aprecian además que la hipercolesterinemia sin xantomatosis es la regla en los niños y adultos jóvenes y la hipercolesterinemia con xantomatosis en los adultos mayores; en cada individuo la xantomatosis tiene una tendencia a progresar, siendo excepcional la regresión. Existe hipercolesterinemia desde la infancia; la colesterina del suero aumenta progresivamente desde la infancia hasta la quinta década, después de la cual parece disminuir; esto corresponde con los hallazgos de KEYS en los sujetos normocolesterinémicos.

Al igual que KORNERUP, deducen estos últimos autores que la hipercolesterinemia familiar esencial se transmite con carácter dominante y que la presentación de xantomas no está condicionada por la herencia homozigótica, sino que depende en su mayor parte de la cifra de colesterina en el suero. Por último, señalan también que la angina pectoris es frecuente y que la oclusión coronaria es la causa más habitual de muerte súbita en estos enfermos, con gran frecuencia a una edad relativamente precoz.

BIBLIOGRAFIA

ADLERSBERG, D., PARETS, A. D. y BOAS, E. P.—J. A. M. A., 141, 246, 1949.
KEYS, A.—J. Gerontol., 7, 201, 1952.
KORNERUP, V.—Familiaer Hypercholesterolaemi og Xanthomatose Kolding. Dinamarca, 1948.
PIPER, J. y ORRILD, L.—Amer. J. Med., 21, 34, 1956.
WILKINSON, C. F., HAND, E. A. y FLIEGELMAN, M. T.—Am. Int. Med., 29, 671, 1948.

SINDROME DE KLINEFELTER

En 1942, KLINEFELTER, REIFENSTEIN y ALBRIGHT describieron un síndrome caracterizado por hipogonadismo puberal primario con pubertad masculina normal, ginecomastia verdadera y esterilidad, asociado todo ello con hialinización de los túbulos seminíferos. Años más tarde, NELSON y HELLER ampliaron el concepto de KLINEFELTER para incluir la insuficiencia prepuberal de las células de Leydig con eunucoidismo junto con la ausencia de ginecomastia o mamas puramente grasas. El estudio de los testículos demuestra tres rasgos esenciales: 1) Abundancia de células de Leydig. 2) Aplasia de las células germinales con persistencia de células de Sertoli; y 3) Engrosamiento y hialinización mínimos de la túnica propria y membrana basal. Clínicamente, además se demuestra la existencia de un aumento de la eliminación urinaria de hormona foliculoestimulante.

El descubrimiento por BARR y cols. de la existencia de diferencias nucleares entre las células masculinas y femeninas y su aplicación a la clínica han tenido en estos últimos tiempos una gran repercusión. Efectivamente, se piensa que la cromatina sexual de las células femeninas representa porciones heteropicnóticas de los cromosomas X, que se adhieren el uno al otro (BARR), y cabe dentro de lo posible la existencia de casos en cuyos núcleos estén los dos cromosomas X, pero no aisladamente, pudiéndose originar un complejo cromosómico XXY o de algún otro tipo y que no corresponden al tipo femenino puro. El hecho es que, como dice LENNOX, ha habido que enfrentar tales hallazgos con las teorías actuales de la diferenciación sexual. Puede decirse que a partir de los trabajos de JOST, de casos de disgenesia gonadal con sexo nuclear masculino, y por los estudios de GRUMBACH y cols., se tiende a aceptar que la forma humana neutra es la femenina, esto es, un varón cromosómico o potencial necesita la hormona sexual masculina y gonadas intactas para la normal diferenciación anatómica intrauterina y en su ausencia el aparato sexual se desarrolla bajo patrón femenino. Por otro lado, si a un embrión hembra cromosómico se le priva de sus

gonadas, la diferenciación sigue todavía el patrón femenino normal. La diferenciación masculina en una hembra cromosómica sólo es posible si existe una cantidad anormal de hormona sexual masculina en un estadio precoz, por ejemplo, en el síndrome adrenogenital congénito. Ahora bien, en el síndrome de Klinefelter y estados hipogonadales similares no hay evidencia de una formación exagerada intrauterina de andrógenos y, en todo caso, esto no explicaría la aparición de testículos en una hembra cromosómica. Es bien cierto que numerosas publicaciones demuestran la existencia de la cromatina femenina, o como dice BARR, células cromatín-positivas, y el hallazgo de cromatina nuclear femenina en estas situaciones constituiría un desacuerdo con la validez del método nuclear de diferenciación del sexo o con dicha teoría de la diferenciación sexual. Por un lado, hay que reconocer que la situación no está rotundamente aclarada, y así, el propio BARR con PLUNKETT refieren dos casos de disgenesia testicular con núcleos cromatín-positivos, pero en cuyos frotis de sangre los neutrófilos no concordaban con este patrón femenino típico, proporcionando resultados equívocos. Y por otro, JACKSON y colaboradores, al lado de un caso de hipogonadismo masculino primario con sexo nuclear femenino, refieren otros dos casos de síndrome de Klinefelter en los cuales el sexo nuclear era masculino.

La paradoja antes citada podría explicarse sobre la base de que el estudio de los hermafroditas indica que debe haber una "hormona sexual" o "evocador sexual" de actuación muy precoz intrauterina que precede a la hormona gonadal y determina si el tejido gonadal primitivo ha de hacerse ovárico o testicular (HOFFENBERG y JACKSON); en las "hembras cromosómicas" del tipo Klinefelter debe de ocurrir un error muy precoz, a través del cual el evocador sexual masculino al producirse logra el desarrollo de los testículos, que son lo suficientemente activos como para provocar el desarrollo de los órganos sexuales masculinos internos y externos; sin embargo, tales "testículos" son anormales, los túbulos seminíferos no maduran y algunos de los casos llegan a ser eunucoides.

Y por último, en cuanto al segundo fenómeno, queda por declarar que no todos los casos de hipogonadismo puberal "masculino" primario del grupo Klinefelter muestran el patrón sexual nuclear femenino, y JACKSON y colaboradores subrayan que dichos dos enfermos con sexo nuclear masculino no mostraban ginecomastia a pesar del cuadro histológico típico de los testículos.

BIBLIOGRAFIA

BARR, M. L.—Lancet, 1, 47, 1956.
BARR, M. L., BERTRAM, L. F. y LINDSAY, H. A.—Anat. Rec., 107, 283, 1950.
GRUMBACH, M. M., Van WYK, J. J. y WILKINS, L.—J. Clin. Endocrin., 15, 1.161, 1955.
HELLER, C. G. y NELSON, W. O.—J. Clin. Endocrin., 5, 1, 1945.
HOFFENBERG, R. y JACKSON, W. P. U.—Cit. JACKSON y cols.
JACKSON, W. P. U., SHAPIRO, B. G., UYS, C. J. y HOFFENBERG, R.—Lancet, 2, 857, 1956.
JOST, A.—Rec. Progr. Hormone Res., 8, 379, 1953.
KLINEFELTER, H. F., REIFENSTEIN, E. C. y ALBRIGHT, F. — J. Clin. Endocrin., 2, 615, 1942.
LENNOX, B.—Scot. Med. J., 1, 97, 1956.
NELSON, W. O. y HELLER, C. G.—J. Clin. Endocrin., 5, 13, 1945.
PLUNKETT, E. R. y BARR, M. L.—Lancet, 2, 853, 1956.

INFORMACION

MINISTERIO DE TRABAJO

Orden de 26 de octubre de 1956 por la que se modifican las normas de trabajo para los Médicos al Servicio de entidades de Asistencia Farmacéutica. (*Boletín Oficial del Estado* de 4 de diciembre de 1956.)

ADMINISTRACION CENTRAL

EDUCACION NACIONAL

Dirección General de Enseñanza Universitaria.

Anunciando a oposición las cátedras de Higiene y Sanidad y Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de las Universidades que se citan. (*Boletín Oficial del Estado* de 9 de diciembre de 1956.)

Convocando a concurso de traslado la cátedra de Patología y Clínica Médica (primera cátedra) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago.

Convocando a concurso de traslado la cátedra de Histología y Embriología general y Anatomía patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago. (*Boletín Oficial del Estado* de 15 de diciembre de 1956.)

TRABAJO

Dirección General de Previsión.

Convocando concurso para proveer con nombramiento definitivo vacantes de Facultativos de Medicina General del Seguro Obligatorio de Enfermedad de la provincia de Valencia. (*Boletín Oficial del Estado* de 7 de diciembre de 1956.)

II CURSO DE AMPLIACION DE ESTUDIOS SOBRE ANÁLISIS CLÍNICOS.

Para postgraduados en Medicina.

Organizado por la Sección Regional de Cataluña y Baleares de la Asociación Nacional de Médicos Especialistas de Análisis Clínicos, bajo el patronato de la cátedra de Patología General de la Facultad de Medicina de Barcelona. Profesor: A. Fernández Cruz, con la colaboración de los Profesores

J. Covaleda, J. G.ª Sánchez Lucas, F. G.ª Valdecasas, X. Vilanova, de la Facultad de Medicina de Barcelona, y V. Sanchis Bayarri, de la Facultad de Medicina de Valencia.

Y de los Doctores S. Larregla Nogueras, de Madrid, y A. Armengol Peracaula, M. Casanovas Viadé, J. M. Catasús Catasús, E. Císcar Ríus, J. Coll Sampol, L. Daufí Moreso, E. Fernández Pellicer, A. Foz Tena, J. Gras Riera, J. A. Grifols Lucas, M. Miserachs Rigalt, J. Munne Munné, R. Oló García, W Oppenheimer, A. Pie Jordá, M. Piera Flo, J. J. Permanyer Maciá, F. Preto Albages, G. del Río, R. Roca de Vinyals, M. Salazar Badía y J. Vives Mañé, de Barcelona.