

FISIOPATOLOGIA SUPRARRENAL EN GINECOLOGIA

por el

Doctor **Edmundo G. Murray,**

con la colaboración del doctor **Antonio E. Foix**

Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

EMBRIOLOGIA

La glándula suprarrenal en los vertebrados superiores está formada por dos tejidos o glándulas, que si bien en estrecha relación anatómica, tienen un origen embrionario, estructura histológica y funciones diferentes. Lo que corresponde a la corteza y a la medula suprarrenal de los vertebrados superiores constituye en los peces dos glándulas diferentes, anatómicamente distintas. En los reptiles y anfibios hay un comienzo de asociación de las dos glándulas, que finalmente se unen en los pájaros y mamíferos.

La porción medular nace de las células de la cresta neural que emigran y penetran en los ganglios simpáticos, pero que se diferencian en elementos glandulares y no en células nerviosas. Este tejido, a igual que otras estructuras vecinas que involucionan después del nacimiento, tiene afinidad tintorial por las sales de cromo, de aquí la denominación de tejido cromafín, según investigaciones de Kölliker en 1879 (214), Mitsukuri en 1882 (271), Braun (42) y Gottschau (149).

La porción cortical se origina en el mesodermo; cerca del polo cefálico del mesonefros, ya se distingue una pequeña proliferación en la sexta semana de la vida embrionaria, en la séptima ya hay cordones y en la octava la glándula está rodeada por una cápsula conectiva. Las células cromafines comienzan a desarrollarse a nivel de su borde interno desde la séptima semana. Los primeros en reconocer la corteza fetal fueron Elliott y col. en 1911 (103) y luego por Dewitzky (95), Hill (173) y otros.

Alrededor del tercer mes de la vida embrionaria la corteza suprarrenal es uno de los órganos más voluminosos del abdomen hasta el 5º ó 6º mes. En este momento su estructura histológica nos muestra que no está formada por las tres zonas clásicas del adulto: glomerular, fascicular y reticular. Al contrario, las suprarrenales embrionarias están constituidas por un tejido parecido a la zona reticular y que abarca la totalidad del espesor del órgano. Este tejido tiene una estructura histológica e histoquímica semejante a la zona reticular o sexual del adulto. Este fenómeno es común a varias especies además de la humana,

los primates, y en particular los roedores.

Aproximadamente en el 6º mes comienza a formarse otro tejido por debajo de la cápsula conjuntiva que envuelve a la glándula y que tiene por objeto formar la zona fascicular y glomerular de la corteza suprarrenal de la mujer adulta.

Por esa razón Botella Llusía (40) ha propuesto designar ambas cortezas con el nombre de paleocórtex y neocórtex. Los caracteres que distinguen ambas zonas son los siguientes: el paleocórtex es una zona reticular, de origen y regeneración yuxtamedular, es de existencia transitoria, forma esteroides de 19 átomos de carbono y hormonas sexuales. En cambio, el neocórtex constituye la zona glomerular y fasciculada, de origen y regeneración subcapsular, es de existencia definitiva, forma esteroides de 21 átomos de Carbono y segrega sobre todo corticoides. Esta concepción, que está de acuerdo con la embriología y la anatomía comparada, ha sido confirmada por George y col. (135), Lanman (224) Bloch y col. (32) y otros.

Después de los 7 meses comienza una degeneración del paleocórtex que se acentúa después del nacimiento, llamada por eso atrofia o degeneración post-natal, de modo que en un niño de 7 meses ya ha desaparecido casi por completo. Sin embargo, esta zona, llamada por Howard (178) zona "X", adquiere en ciertos períodos de la vida de la mujer de nuevo desarrollo, en la pubertad y probablemente en el embarazo, pero sobre todo en el climaterio y especialmente en la menopausia artifi-

cial por castración quirúrgica. En condiciones patológicas, las hiperplasias del paleocórtex son responsables del síndrome adreno-genital, como veremos más adelante.

La proporción entre medula y corteza es distinta en las diferentes especies animales, así es de 1:1 en el gallo, 1:5 en el perro, 1:17 en el gato, 1:20 en la rata, 1:40 en el conejo, 1:62 en el cobayo, según las determinaciones de Elliot y Tuckett y col. (104). En la especie humana, según Swinyard (376), es de 1:12.4 en el hombre negro y 1:8.3 en el blanco y en las mujeres negras 1:14.2 y 1:20.4 en la mujer blanca.

Pueden encontrarse glándulas suprarrenales accesorias, en el espacio retroperitoneal, cerca de la aorta o en el espesor del ligamento ancho; ya sean completas conteniendo medular y cortical, o incompletas, conteniendo ambas porciones solas.

La relación entre el tamaño de las glándulas suprarrenales y los riñones se modifica durante el desarrollo. Alrededor del tercer mes, las suprarrenales son más grandes que los riñones, en el sexto comienza, como dijimos, la involución de la suprarrenal fetal, de modo que en el nacimiento representa una tercera parte y en la mujer adulta la relación es 1:28.

HISTOLOGIA

Al examen microscópico de la corteza suprarrenal se distinguen clásicamente 3 zonas: la más externa o glomerular, formada por células agrupadas laxamen-

te en forma de ramillete; la zona fasciculada, cuyas células muy ricas en grasa se disponen en forma de cordones; y la zona reticular, cuyas células están dispuestas, como su nombre lo indica, en forma de red o malla. Estas células contienen un pigmento, lipofucsina, y probablemente tenga un significado degenerativo.

Recientemente los trabajos de Pauly (300) y Elías y col. (102), basados en reconstrucciones estereográficas de la corteza suprarrenal de distintas especies animales, han observado notables diferencias estructurales. Así en el hombre el parénquima se dispone en forma de cordones rodeados por capilares, en cambio en la rata en forma de túneles radiados siguiendo la distribución capilar.

La mayoría de los autores admiten el concepto de Jones y col. (205), de que la corteza suprarrenal se regenera a partir de la parte más interna de la glomerular y externa de la fasciculada; luego emigra a la zona reticular, donde es eliminada. Ingle (191) lo demostró en la rata, bajo la administración de hormona adrenocorticotropa. Sin embargo, las investigaciones de Greep y col. (153) empleando coloraciones intravitalas y cultivos de tejidos, demuestran que no existe tal migración y que las células se regeneran en las tres capas.

Las células de la corteza suprarrenal son ricas en grasa, distinguiéndose desde Aschoff dos tipos de lípidos: los birrefringentes, constituídos por ésteres de colesterol y quizás lecitina, y los monorefringentes, por grasas neutras y ácidos grasos.

El tamaño y forma de las mitocondrias son modificados de acuerdo a los estados funcionales de la corteza. Miller (268) ha demostrado que en la rata después de la inyección de A.C.T.H. las mitocondrias se alargan y aumentan en número por la proliferación de pequeñas porciones esféricas. Estaría de acuerdo a la actividad secretora. Según Baxter (23), vistas bajo el microscopio electrónico son extremadamente largas, en la zona glomerular ovoideas y en las capas más internas con tendencia a hacerse esféricas. La ultraestructura de las mitocondrias ha sido estudiada por Palade (297), Lever (231) y Belt y col. (26), observando que en la zona glomerular tienen numerosos repliegues, que faltan en las zonas fasciculadas y reticular donde tienen el aspecto de tubos o filamentos. Cuando se administra A.C.T.H. en la rata según Asworth y col. (11) sufren una vesiculización.

El aparato de Golgi, de acuerdo a las conocidas investigaciones de Reese y col. (327), reduce su número y tamaño en las células en reposo y aumentan en cambio cuando las células están en actividad.

La histoquímica nos permite estudiar las grasas que se colorean por medio de las coloraciones comunes de Sudan IV y Sudan negro B. Según Dempsey y col. (92), el número, forma y distribución de las gotitas de los lípidos varían para cada especie animal de acuerdo a la actividad secretoria. El colesterol puede demostrarse por la reacción de Shultz, y está concentrado especialmente en la zona fasciculada. El ácido ascórbico está muy abundantemente distribuido

en la corteza, pero las técnicas histoquímicas son poco satisfactorias.

Respecto a la distribución de las enzimas se sabe por las investigaciones de Wattenberg y col. (395) que la zona glomerular es rica en B glucuronidasa y oxidasa citocrómica; la fascicular en dehidrogenasa y fenosulfatasa, coenzima A y ciro-cromo-oxidasa; y la reticular, sobre todo en estearasas, lipasas, succino-dehidrogenasa. Por la administración de A.C.T.H. se nota un aumento de la fosfatasa alcalina y coenzima A. Según Glick y col. (139), la distribución de los nucleótidos y la glucosa-fosfato-dehidrogenasa indican las zonas de hidroxilación de los esteroides.

Las experiencias de Greep y col. (153) habían demostrado que la hipofisectomía en la rata produce una atrofia de la zona fasciculada y en cambio se mantienen indemnes la glomerular y la reticular; por otra parte, la inyección de A.C.T.H. en los animales intactos produce una rápida disminución de lípidos de la zona fasciculada; la cortisona produce la atrofia de las zonas más internas, etc.; de modo que estas experiencias indujeron a pensar que la glomerular sobre todo segregaría mineralocorticoides, mientras la fasciculada formaría sobre todo gluco-corticoides, confirmado por los estudios de Stachenko y col. (365).

En la especie humana ya se ha acumulado numerosa experiencia clínica y quirúrgica, lo mismo que la sobrecarga con A.C.T.H. y la inhibición con cortisona, confirmando plenamente lo observado en los animales. O'Donnell y col. (294) demuestran que con la admi-

nistración de A.C.T.H. estimulan la zona fascicular y no se modifica la glomerular, aumentando la eliminación gluco-corticoidea y no la de aldosterona. La supresión de A.C.T.H. mediante la administración de cortisona produce la atrofia de las zonas más internas de la corteza y no de la glomerular. Según Pearson (302) la hipofisectomía reduce la producción de cortisona, estrógenos y andrógenos, pero no la de aldosterona. De modo que la eliminación de esta hormona es independiente de la función pituitaria.

Se plantea entonces quién regula la secreción de aldosterona. Al principio se admitió que su increción dependía de los niveles sanguíneos de sodio y de potasio, como ocurre con el calcio en la función paratiroidea y la glucosa en la secreción de insulina. Pero las experiencias de Daily y col. (81), Anderson y col. (7), Newman y col. (289 y sobre todo las de Farrell (109) demostrarían una regulación nerviosa cuyo centro estaría cerca de la glándula pineal. Pero las recientes investigaciones de Wurtman y col. (411) en ratas, demostraron que tanto la pinealectomía como la inyección de extractos pineales no modifican la estructura de la zona glomerular ni la eliminación de electrólitos. Se ha invocado igualmente su relación con la renina. De modo que sólo futuras investigaciones aclararán el problema de la regulación de la secreción de aldosterona.

Ultraestructura: el microscopio electrónico ha sido utilizado por Belt y col. (26), Dalton (82), De Robertis y col. (93), Lever (232),

Zelander (415) y otros, prestando especial atención al condrioma, el aparato de Golgi y los capilares, lo mismo que las inclusiones celulares. En la zona glomerular de forma variable, contienen lípidos en forma de glóbulos. El citoplasma está lleno de pequeños gránulos aplicados contra las membranas, los capilares son muy delgados y sus paredes contienen gránulos argirófilos. Las mitocondrias son pequeñas y de forma muy variable.

En la zona fasciculada se observan las células cargadas de gotas de grasa, las mitocondrias son muy numerosas y de estructura muy variable, con numerosos repliegues, y otros aparecen como llenos de vesículas. La zona reticular presenta aspectos muy variables en su contenido de lípidos y de pigmentos.

En la suprarrenal fetal llama la atención la abundancia de mitocondrias de gran tamaño, 3 a 4 micrones, de aspecto tubular o vesiculoso y sin los característicos pliegues de la suprarrenal adulta. Contienen sus células menos gránulos secretorios que la suprarrenal adulta. Luse (242) observó un adenoma con el microscopio electrónico y le llamó la atención la disminución de las mitocondrias, que eran ovales y pequeñas.

FUNCIONES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Vamos a considerar sucesivamente las siguientes funciones de la corteza:

1. *Metabolismo electrolítico*: en 1933 Loeb y col. (239), llaman la atención acerca de las alteraciones del agua y

electrólitos que ocurren en la enfermedad de Addison, y que son las siguientes: a) pérdida excesiva de sodio y de agua, b) retención de potasio, c) disminución del sodio sérico, d) aumento del potasio sérico, e) acidosis metabólica, f) disminución del volumen líquido plasmático y extracelular, g) aumento del potasio extracelular, h) disminución de la respuesta diurética al aumento del volumen líquido.

El tratamiento con desoxi-corticosterona o aldosterona corrige todas estas perturbaciones, menos la respuesta diurética al aumento del volumen líquido, que únicamente se corrige con cortisona o derivados. El mecanismo de esta última acción no se conoce bien; para Gaunt (132) sería la consecuencia de una interrelación entre la cortisona y la hormona antidiurética.

La secreción de aldosterona puede ser aumentada por: a) disminución del líquido plasmático y extracelular, como por ejemplo: hemorragias, fiebre, deshidratación. . . etc; b) aumento de potasio, estados emocionales o ansiedad. La administración de grandes dosis de A.C.T.H. aumenta levemente la secreción de aldosterona.

Los factores que disminuyen su secreción son: a) aumento del volumen plasmático, transfusiones de sangre, sueros fisiológicos o hipertónicos, el pitresin, y b) la disminución del potasio.

La aldosterona juega un importante papel en la homeostasis del volumen del líquido extracelular. Su secreción varía inversamente con los cambios del volumen plasmático.

Conn y col. (76) describieron el hiperaldosteronismo en el hombre que se caracteriza por: (a) aumento del sodio sérico, b) disminución del potasio sérico, c) alcalosis hipo-potasémica, d) aumento del volumen líquido extracelular, e) disminución del volumen intracelular con disminución del potasio y aumento del sodio. Estos estados pueden observarse en la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis con ascitis, nefrosis, toxemias del embarazo, y edemas idiomáticos. Biglieri y col. (29), describen aldosteronismos secundarios a adenomas y Bartter y col. (20) en ciertos pacientes con hipotensión crónica. En el capítulo anterior hemos visto la probable regulación nerviosa de la secreción de aldosterona.

2. *Metabolismo hidrocarbonado*: los trabajos de Long y col. (241), Ingle y col. (193) demostraron que la corteza estimula el catabolismo proteico y la neoglucogénesis. Además los corticoides inhiben la utilización de los glúcidos por los tejidos periféricos. Ambas acciones se oponen a la insulina. Esta acción de los corticosteroides es variable y su relativa potencia es la siguiente: hidrocortisona 155, cortisona 100, corticosterona 50, dehidro-corticosterona 50, desoxi-corticosterona 1, según Goodman y col. (147).

3. *Metabolismo proteico*: como ya dijimos, los glucocorticoides estimulan la glucogénesis a partir del catabolismo proteico, lo que depende de la dieta y del estado del organismo. Sprague (362) ha demostrado que las grandes dosis de A.C.T.H. y de cortisona ocasionan un balance nitrogenado negativo. Según Ingle y col. (192), en las ratas

adrenalectomizadas los glucocorticoides aumentan los amino-ácidos plasmáticos en ausencia del hígado. Probablemente los amino-ácidos provengan de la destrucción de las proteínas tisulares. En los animales intactos los amino-ácidos son llevados al hígado donde son transformados en glucógeno. Recientemente Noall y col. (291), han demostrado que la efectividad de los glucocorticoides en producir un balance nitrogenado negativo, depende de la capacidad de depositar glucógeno en el hígado.

3. *Metabolismo graso*: los glucocorticoides intervienen en el metabolismo graso, pero es difícil separarlo del metabolismo proteico e hidrocarbonado. En el síndrome de Cushing existe una redistribución de la grasa, que se deposita en el cuerpo y disminuye en las extremidades, lo que involucra un aumento de la destrucción como de la síntesis. Según Sprague y col. (364) este fenómeno se observa en el hombre con una dieta que no aumente el peso. Sin embargo, grandes dosis de corticoides aumentan los lípidos séricos, pero no ha sido posible demostrar una acción directa de estas hormonas sobre los depósitos de grasa. Brady y col. (41), observaron un aumento de la síntesis hepática de ácidos grasos de cadena larga en ratas tratadas con cortisona y Scow y col. (346), en estas mismas condiciones, aumento de la cetonemia y cetonuria.

4. *Permeabilidad de las membranas*: los glucocorticoides ejercen un efecto inhibitorio sobre la permeabilidad de las membranas, como ha sido demostrado con diversas técnicas. Así, la difusión de colorante o de tinta china es inhibida

con un tratamiento previo con cortisona. La absorción de fenolsulfonftaleína inyectada en una cavidad articular, a través de su sinovial, es inhibida por la cortisona. Esta hormona contrarresta el aumento de la permeabilidad producido por la hialuronidasa. Parece que esta acción se ejerce sobre los hialuronatos que constituyen la sustancia fundamental de las membranas. De esta acción se ha deducido diversas teorías acerca de la patogenia de las artritis y otras enfermedades del colágeno y de sus efectos terapéuticos.

5. *Efectos sobre los músculos estriados:* la falta de corticoides produce en los músculos debilidad y fácil fatiga, mejorando levemente con la administración de glucosa y desoxi-corticosterona. El fenómeno es reversible únicamente con la administración de dosis fisiológicas de cortisona. Esta acción ha sido utilizada por Ingle (190) como test para valorar la potencia de distintos glucocorticoides. Grandes dosis de cortisona dadas por un largo período de tiempo producen destrucción muscular por aumento del catabolismo proteico.

6. *Efectos sobre la formación de los elementos sanguíneos:* las pacientes sin glándulas suprarrenales tienen eosinofilia, linfocitosis, neutropenia y moderada anemia. Estas modificaciones son reversibles con la administración de cortisona. La eosinopenia que resulta de la administración de A.C.T.H. ha sido utilizada para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. En el síndrome de Cushing existe un aumento de la eritropoyesis con policitemia.

7. *Efectos sobre el tejido linfático:* en los animales adrenalectomizados au-

menta el volumen del tejido linfático y el número de linfocitos circulantes. Inversamente la administración de A.C.T.H. o de corticoides va seguida de una reducción del tejido linfático y de los linfocitos circulantes. Ello proviene de la desintegración de los linfocitos a nivel de los ganglios linfáticos. Según Bjorneboe y col. (30), la disminución de linfocitos va asociada a una disminución de anticuerpos.

8. *Efectos sobre el tejido mesenquimático:* como lo ha demostrado Miner (269) los corticoides alteran la respuesta del tejido conectivo a las injurias; disminuye la hiperemia, menor exudación, disminuye el depósito de fibrina, la diapédesis y la infiltración. Es decir, que retardan la fase inicial de reparación, inhibiendo la formación de fibroblastos, de capilares y de linfocitos. También disminuye la fagocitosis.

En diversas experiencias animales se ha demostrado que las grandes dosis de cortisona disminuyen la resistencia a las infecciones y pueden mejorarla en pequeñas dosis.

9. *Efectos sobre el metabolismo óseo:* las grandes dosis de cortisona detienen el crecimiento de los cartílagos de conjugación, lo que trae en consecuencia una menor longitud de los huesos largos. Es frecuente observar osteoporosis en el síndrome de Cushing y en los pacientes tratados con A.C.T.H. En las operadas de hiperandrogenismo se observa una disminución de osteoblastos y de la matriz ósea.

10. *Efectos sobre el sistema nervioso central:* las pacientes con enfermedad

de Addison se quejan de insomnio, fatigabilidad física y mental., etc. En cambio las pacientes con hiperandrogenismo notan euforia, aumento de la actividad mental y a veces psicosis. Los epilépticos tratados con glucocorticoides aumentan el número de sus ataques. También se observan alteraciones electroencefalográficas.

11. *Efectos sobre el tracto gastro-intestinal:* Gray y col. (151) observaron que en el hombre la administración prolongada de glucocorticoides aumenta la secreción de pepsina y de ácido clorhídrico, acciones que pueden bloquearse por los anticolinérgicos. También se ha observado que la administración de cortisona o de A.C.T.H. favorece la aparición de úlceras pépticas gastro-duodenales y la perforación de las mismas.

12. *Efectos sobre el aparato cardiovascular:* la función cardíaca se altera fácilmente con las variaciones electro-líticas intra o extracelulares. Tanto la hiperkalemia que acompaña al hipoadreno-corticismo, como la hipokalemia que acompaña al hiperaldosteronismo pueden producir detención cardíaca.

Experimentalmente Sapeika (344) ha observado, lo mismo que en algunas pacientes, que la hipertensión disminuye después de la adrenalectomía. Sin embargo, en animales, una vez normalizada la función suprarrenal, la hipertensión reaparece, lo que indica que existen además otros factores. Recientemente Genest y col. (134) han observado en hipertensos sin insuficiencia cardíaca, aumento de la secreción de aldosterona, donde suponen que desempeña un rol aún no aclarado.

RELACIONES ENTRE LA CORTEZA SUPRARRENAL Y OTRAS GLANDULAS ENDOCRINAS

Con la hipófisis: en la mayoría de los animales, incluso en el perro, la hipofisectomía produce una atrofia de la corteza suprarrenal, según Houssay y col. (176) y Schumacker y col. (354); en cambio la medular no se modifica. La atrofia comienza por la zona reticular y luego toma las otras zonas. El fenómeno es reversible si se hacen homoinjertos glandulares o se inyectan extractos. Modificaciones similares se han observado en el hombre en casos de caquexia de Simmonds, anencefalia, etc.

Inversamente, en la clínica se observa que en los hiperpituitarismos existe una hipertrofia suprarrenal, así como en la acromegalia. Experimentalmente en animales hipofisectomizados se puede producir una hiperplasia suprarrenal suministrando hormonas adrenocorticotropas, Reese y col. (327). La hipertrofia compensadora de la suprarrenal restante en los animales en los que se ha extirpado una suprarrenal, no ocurre en los hipofisectomizados.

En la hipófisis de pacientes de enfermedad de Addison se observa una atrofia, especialmente en las células basófilas, con aumento de la vascularización. Modificaciones similares con acentuada hialinización se han observado en p e r r o s adrenalectomizados, pacientes con síndrome de Cushing y en autopsias de enfermos que han recibido corticoides por un tiempo prolongado, Laquer y col. (227).

Se sabe que los animales hipofisectomizados pueden tener cierta supervivencia, en cambio mueren rápidamente los adrenalectomizados, lo que sugiere en la rata cierta autonomía especialmente de la zona glomerular. Por eso Swann (375) dice, que el control de la hipófisis sobre la suprarrenal es muy marcado respecto al metabolismo de las grasas, proteínas e hidratos de carbono, en cambio es mínima con respecto al agua y electrólitos.

Con las gónadas: es frecuente observar en las mujeres con enfermedad de Addison amenorreas y en los animales adrenalectomizados la falta del estro y también la atrofia de los ovarios y del útero. En los animales machos se produce impotencia y atrofia de los testículos y de la próstata.

En los animales machos la castración se acompaña de una hiperplasia de la suprarrenal especialmente de las zonas reticular y fasciculada, que es inhibida si luego se suministran hormonas sexuales, Hall y col. (159). En cambio, en las hembras, se observa frecuentemente después de la ooforectomía bilateral una disminución de las suprarrenales; esta discrepancia la explica Hashimoto (164) por diferencias en la edad de los animales y en el tiempo transcurrido desde la castración.

Experimentalmente cuando se suministran estrógenos se produce una hipertrofia de las suprarrenales, fenómeno que no ocurre si están hipofisectomizados aunque se suministren hormonas del lóbulo anterior, Ellison y col. (105), Golla y col. (146). En cambio los andrógenos y la progesterona en ambos

sexos generalmente producen atrofia, Clause (67).

Con la glándula tiroides: las relaciones de la suprarrenal con esta glándula son poco claras. Se sabe que las pacientes addisonianas tienen un metabolismo basal bajo y que en las hipertiroideas es frecuente observar una ligera pigmentación. Para Marine (252) existiría un cierto antagonismo, pues ha observado en los animales con injurias sub-letales, un aumento del metabolismo. También se ha demostrado que la administración de tiroxina, produce una hiperplasia suprarrenal que no se observa en los animales hipofisectomizados. Emery y col. (106) demostraron que en los animales tiroidectomizados no se puede provocar la hiperplasia suprarrenal con extractos hipofisarios.

Con el timo: pacientes addisonianas muestran con cierta frecuencia una marcada hiperplasia del tejido linfático. En niños muertos del síndrome de Waterhouse-Friederichsen se observa un aumento del tamaño del timo y de los ganglios linfáticos. Es probable que exista cierto antagonismo entre ambas glándulas, como lo demuestran las siguientes experiencias: Marine y col. (253) observaron que la adrenalectomía bilateral, se acompaña de un aumento del tamaño del timo y Rowntree (337) provoca la hipoplasia suprarrenal mediante la inyección de extractos tímicos.

Con las glándulas paratiroides: numerosas experiencias permiten suponer un antagonismo entre las suprarrenales y las paratiroides. Schour y col. (345) observaron que las alteraciones de la calcificación en los roedores son las mismas

después de la adrenalectomía, que luego de suministrar hormona paratiroidea, Rogoff y col. (334) notaron hipercalcemia en perros adrenalectomizados, asociada a hipertrofia de las paratiroides. Shelling (352) destaca que el suministro excesivo y prolongado de parathormona produce una insuficiencia suprarrenal, comprobada por las modificaciones electrolíticas que le son propias.

Variaciones del colesterol y del ácido ascórbico: los lípidos y sobre todo el éster de colesterol guardan estrecha relación con la actividad secretora de la glándula. Según Long (240), basta la inyección de 2 mg. de corticotrofina para que el colesterol disminuya en un 50%, dentro de las 3 a 6 horas de la inyección, recuperándose en 24 horas. En cambio no se modifica el colesterol libre.

Similares observaciones han sido hechas con el ácido ascórbico; su concentración disminuye ya a los 20 minutos de la inyección de adrenocorticotrofina y se recupera dentro de las 12 horas. A igual que con el colesterol disminuye en los animales expuestos a diferentes stress.

HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Hay en la actualidad suficientes evidencias como para aceptar la existencia de varias hormonas corticales en la suprarrenal en condiciones normales de funcionamiento. No existe, en cambio, unanimidad de criterio respecto al verdadero valor de algunas sustancias halladas en concentración anormal en

distintas alteraciones patológicas, las que se relacionan con su posible papel de intermediarios en el metabolismo de otras. En efecto, algunas son sustancias de oxidación, como la cortisona, y otras, metabolitos intermediarios.

Las hormonas corticales se clasifican en aquellas que tienen *función suprarrenal específica* (hidrocortisona, corticosterona y aldosterona) y las que poseen *actividad sexual* (andrógenos). La presencia de progesterona constituye una etapa en la biosíntesis de la testosterona y la corticosterona, mientras que la estrona y estradiol desempeñan algún papel en ciertas condiciones patológicas.

Biosíntesis de los esteroides suprarrenales: Hechter y col. (167) utilizando la colesterina marcada en el carbono 14, y haciendo perfusiones en la suprarrenal, comprobaron que ésta formaba cortisol, pero pasando por una etapa intermedia de progesterona y desoxicorticosterona, es decir, que la sustancia inicial en la síntesis de los corticoides y progestógenos es el colesterol.

En cambio en la biosíntesis de los esteroides aromáticos, o sea los estrógenos, la materia prima la constituye el acetato, según Heard y col. (166). Según estos mismos autores, el colesterol también se puede sintetizar a partir de 8 moléculas de acetato.

Experiencias de Hechter y col. (167), Heard y col. (166) han demostrado que las suprarrenales aumentan la síntesis de progesterona, desoxicorticosterona a partir del colesterol exógeno, marcado en el carbono 14, sino también a expensas del acetato cuando se someten a la acción del A.C.T.H.

Investigaciones recientes de Kline (212), han confirmado lo anterior y permiten sospechar que la corteza suprarrenal, bajo la influencia del A. C. T.H., puede sintetizar cualquier esteroide a partir de cuerpos simples como el acetato. Esto explicaría, dice Botella Llusí (39), que sólo la hipofisectomía es capaz de hacer desaparecer la esteroidogénesis endógena, y que, en presencia de hipófisis o de la hormona adrenocorticotropa, la suprarrenal, los ovarios y aun otros tejidos todavía no identificados, son capaces de sintetizar estrógenos u otros esteroides, Sandberg y col. (343).

De acuerdo a los conceptos de Hechter y col. (167), la progesterona no es una hormona específica segregada por la zona sexual de la suprarrenal, sino una etapa intermedia en la producción de corticoides. Interviene en ello una enzima, la 21 Hidroxilasa, que fija un hidroxilo sobre la 17 hidroxiprogesterona convirtiéndola en 11 desoxicortisona. Según Bongiovanni y col. (38) en el síndrome adrenogenital falta, como luego veremos, esta enzima.

Podríamos resumir la síntesis de los esteroides en la siguiente forma:

Progesterona: colesterol, 20-alfa-hidroxicolesterol, pregnenolona y progesterona. El A.C.T.H. es el principal regulador en el paso de colesterol a pregnenolona.

Andrógenos: los principales andrógenos suprarrenales son: dehidroepiandrosterona e hidroxilandrosterona que se pueden producir de varias maneras: a) a partir del colesterol directamente, b) Pregnenolona, hidroxipreg-

nenolona y dehidroepiandrosterona, c) Progesterona, hidroxiprogesterona y androstenediona. De esta última puede derivar también la testosterona.

Estrógenos: los principales estrógenos suprarrenales son: estradiol, estrona e hidroxiestrona. La estrona deriva especialmente de la androstenediona y el estradiol de la testosterona. La hidroxiestrona proviene de la hidroxilandrosterona.

Corticoides: como ya dijimos la progesterona es el metabolito intermedio. Bajo la acción de la 21 hidroxilasa se forman el cortisol y la corticosterona y bajo la acción de la 16 hidroxilasa la hidroxiprogesterona. La corticosterona bajo la acción de la 17 hidroxilasa, la aldosterona y la hidroxicorticosterona.

En cuanto a la aldosterona, se admite también que la progesterona es la sustancia inicial, pasando luego por las etapas de cortexona y corticosterona, siendo la etapa más importante la hidroxilación de esta última.

Excreción de esteroides suprarrenales por la orina: pueden encontrarse y dosarse los siguientes catabolitos, que representan el nivel de la producción hormonal:

Progesterona: su catabolito es el complejo de pregnanodiol, pero si consideramos solamente la fuente suprarrenal, es el pregnanotriol, que es el producto final de la hidroxiprogesterona que únicamente se produce en la suprarrenal.

Estrógenos: aunque también pueden encontrarse en la orina estradiol, estrona, estriol e hidroxiestrona de origen suprarrenal, los metabolitos estrogénicos

de este origen lo constituyen además los metoxi-derivados: metoxi-estróna y también epiestriol, y ceto-estradiol.

Andrógenos: los principales metabolitos androgénicos de origen cortical son la androsterona y la etiocolanona.

Corticoides: además del cortisol más de 20 esteroides derivados han sido identificados en la sangre y en la orina y que se dosan en conjunto como los 11-oxiesteroides urinarios, o gluco-corticoides: cortisol, 11-hidroxi-androsterona, 11-ceto-etiolanona y 11-hidroxi-etiolanona.

En cuanto a los mineralo-corticoides: desoxi-corticosterona y aldosterona se conjugan con el ácido glucurónico y en esa forma son eliminados donde pueden hidrolizarse con la B-glucuronidasa.

Los 17 ceto-esteroides urinarios representan en la mujer el producto final del metabolismo de los androcorticoides y no es la expresión de la función de toda la corteza. Sus catabolitos específicos son los corticoides, pues para que aumenten los 17 ceto-esteroides, debe existir una falta de producción de cortisol por ausencia de la 21-hidroxilasa. Vale decir, que el aumento de éstos significa una perturbación en la función cortical, como ocurre en el síndrome adreno-genital.

En resumen, los 17-ceto-esteroides están constituidos por los metabolitos de los androcorticoides: androsterona, etiocolanona, androstenediona, etiocolanodiona y la dehidroisoandrosterona. Además se incluyen algunos metabolitos de los corticoides.

HISTOFISIOLOGIA

La zona "X" de la suprarrenal descrita por Deanesly (85) y Howard (177), zona androgénica de Grollmann (155) o paleocórtex de Botella Llu-siá (39), constituye la zona reticular que tiene a su cargo la secreción de las hormonas sexuales. Su actividad se pone de manifiesto mediante coloraciones histoquímicas.

Vines (391), trabajando en suprarrenales de pacientes con síndrome adrenogenital, extirpadas por Broster (50), demostró la existencia de una coloración específica con la Fucsina-Ponceau que tiñe de rojo las granulaciones de la zona que produce las hormonas sexuales. Posteriormente Ashbel y col. (10) han descrito una reacción por medio del azul de Nilo, con el cual colorean los grupos carbonilos de los 17 ceto-esteroides. Se discute su especificidad. Otras características de esta zona son su riqueza en lipoides birrefringentes y su carácter sudanófilo.

Las investigaciones de Greep y col. (152) y de Giroud y col. (138) han demostrado que los gluco-corticoides se originarían en la zona fascicular, mientras que los mineralocorticoides lo serían en la glomerular. Las hormonas sexuales, excepto la progesterona, que va unida en su formación a los gluco-corticoides y por lo tanto se forma en la fascicular, serían un producto de la reticular.

Según las investigaciones de Jones (208) y Plate (316), la gonadotropina luteinizante (L.H.) estimula la zona reticular que produce las hormonas sexuales.

les y el A.C.T.H. la zona fascicular productora de los glucocorticoides. En cuanto a la estimulación de la zona glomerular, donde se originan los mineralocorticoides, estaría a cargo de la hormona somatotropa, según Giroud y col., y Farrel y col. (11).

Las modificaciones histológicas de la corteza suprarrenal en el ser humano bajo acción del A.C.T.H., son conocidas desde Rogers y col. (333), Stoner y col. (373), Sokoloff y col. (360) y Zemcheck y col. (412). Se observa que la vacuolización depende de la cantidad y tiempo del suministro de la corticotrofina. La zona reticular se enriquece en fosfatasas, dehidrogenasas y en ácidos ribo-nucleicos y se empobrece en lípidos y colesterol. En la zona fascicular aumentan la vacuolización, los lípidos y el colesterol y disminuyen las fosfatasas y dehidrogenasas. En la glomerular se observa una pequeña vacuolización.

Los pacientes expuestos al stress fueron estudiados por Symington y col. (377) observando una disminución de los lípidos y del colesterol en la zona fascicular, con aumento de la actividad enzimática.

En los casos de intenso stress como hemorragias, quemaduras, etc., se observa una intensa pérdida de colesterol y lípidos y no se distinguen la zona reticular de la fascicular, aumentan las enzimas y el ácido ribonucleico.

Cuando el stress no es mortal puede observarse cierta disociación, así, en la zona reticular abundancia de lípidos y colesterol y disminución de las fosfatasas, dehidrogenasas y ácido ribo-nuclei-

co, en cambio en la fascicular todo lo contrario.

Es discutida la acción del A.C.T.H. sobre la zona glomerular, algunos la admiten, como Wilbur y col. (402) que describen la formación de glóbulos coloides cuando se suministra esta hormona, Veening y col. (387) dicen que aumenta la secreción de aldosterona, sobre todo Bell y col. (25) que distinguen dos corticotrofinas beta y delta, siendo la primera la que ejerce una acción más marcada sobre la zona glomerular. Ya describimos en un capítulo anterior los mecanismos más importantes que regulan la secreción de los mineralocorticoides.

EXPLORACION FUNCIONAL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

La exploración funcional de la corteza suprarrenal se puede realizar mediante el dosaje de sus hormonas o metabolitos, las pruebas de inhibición y las de estimulación.

a) *Dosaje:* los 17 hidrocorticoides libres en el plasma han sido dosados por distintos métodos basados en la reacción de la feni-hidrazina de Porter y col. (317), tales como el de Nelson y col. (285) en 1952, Gold (141) en 1957 y Silber y col. (356). Recientemente Hoet (174) ha perfeccionado el método de Peterson y col. (313), obteniendo de 4 a 10 gammas por 100 ml. de plasma, a las 8 horas.

Para el dosaje de los 17 hidrocorticoides urinarios puede utilizarse el método de Reddy y col. (326), De Vis y

col. (94) y Hertoghe y col. (172). La eliminación durante 24 horas es de 3 a 9 mg. En nuestro país, Ricca (329) ha perfeccionado un método para el dosaje de los 17, 21, dihidroxi-20-cetoes-teroides, efectuando la cromatografía en columna con florisil.

Los 17 ceto-esteroides pueden determinarse por métodos colorimétricos (reacción de Zimmerman, reacción de Pincus) después de una hidrólisis adecuada. Sus valores se expresan en equivalentes de androsterona o dehidro-isoandrosterona, eliminándose en la mujer en 24 horas 5 a 15 mg. Pueden utilizarse, además del método de Zimmerman (417), el de Callow (59), Dobriner (96), Vestergaard (390), etc.

Para determinar la eliminación del pregnanotriol, que representa como dijimos la progestopoyesis suprarrenal, utilizamos el método de Bongiovanni y col. (35), obteniendo de 1 a 2 mg. en las 24 horas. Con este método también puede determinarse el pregnanodiol.

La eliminación de estrógenos, menos estudiada en la determinación de la función suprarrenal, puede conocerse con el método de Bauld (21) que separa la estrona 2 a 20, estradiol 1 a 5 y estriol 20 a 40 gammas en 24 horas.

La aldosterona puede determinarse en la orina por los métodos de Neher y col. (284), Nowaczynski y col. (292), Ayres y col. (13). Según este último la cantidad eliminada en 24 horas es de 190 gammas con una dieta normosódica y de 790 gammas sin ingerir sodio.

b) *Pruebas de inhibición:* se sabe por los trabajos de Ingle (191), Reddy y

col. (326), Statland y col. (369), que los gluco-corticoides inhiben la función adrenocorticotropa de la hipófisis. Jailer y col. (198) fueron los primeros en aplicar este principio a la clínica para el diagnóstico del síndrome adrenogenital producido por hiperplasia o tumor de la suprarrenal. La técnica primitiva de Jailer consistía en dosar los 17 ceto-esteroides urinarios, suministrar 100 mg. intramuscular de cortisona por día, durante 5 días y luego nuevo dosaje. Actualmente se realiza con prednisona a razón de 20 mg. diarios durante 5 días, o delta-fluorhidrocortisona 2 mg. diarios también durante 5 días. Estos esteroides tienen la ventaja sobre la cortisona, además de su suministro por vía oral, que no se interfieren los 17 ceto-esteroides urinarios, pues la cortisona se elimina en un 10 a 15% como cetoesteroide. Según Nusimovich y col. (293) la delta-fluor-hidrocortisona produce edemas, por lo tanto prefiere la prednisona. Estos últimos autores aconsejan efectuar la prueba en la segunda fase del ciclo, en la que los 17 ceto-esteroides son más elevados, y han comprobado en mujeres normales con tales dosis un descenso de los 17 ceto-esteroides urinarios del 10 al 20%, y en pacientes con hiperfunción suprarrenal más del 50%. Cuando la hiperfunción se debe a un carcinoma de la glándula no se observa el descenso, lo que permite diferenciarlo de la hiperplasia.

Existen otras pruebas de inhibición; tanto para los gluco-corticoides como para los mineralocorticoides.

Laamfenona sintetizada por Allen y col. (4) en 1950, es 3-3 di-para-amino-

fenil, butane 2, diclorhidrato. Tiene una estructura semejante a los estrógenos y actúa sobre la respiración de las células de la corteza suprarrenal, reduciendo la biosíntesis hormonal, Rosenfeld y col. (336).

Se le emplea suministrando un gramo y luego 500 mg. cada 3 horas el primer día, continuándose el segundo día con la misma dosis cada 2 horas. Se observa disminución de los 17 hidroxicorticoides, acompañado de un marcado descenso de la glucemia y de las necesidades de insulina. Hoet (174) observa el efecto inhibitor de esta droga después de la estimulación con A.C.T.H. en un síndrome de Cushing.

También Hoet (174) ha comprobado el efecto inhibitor de la amfenona sobre la zona glomerular de la corteza, disminuyendo la eliminación de aldosterona. En un paciente con 4 gr. diarios de esta droga al segundo día se redujo la eliminación de 16 gammas por día a 1,1 gamma.

Sheehan y col. (351), Taliaferro y col. (384) y Hoet (174) han utilizado para las pruebas de inhibición el DDD, o sea, 2,2 bis paraclorofenil I,I dicloroetano a dosis semejantes a la amfenona.

Ultimamente se han estudiado y están en plena experimentación animal y humana, una serie de productos de acción anti-aldosterónica, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Entre ellos, mencionamos por su importancia, la espirolactona, SC 5233 y SC 8109, Liddle y col. (234). Migliavacca (266) ha utilizado la espirolactona SC 9420 o aldactona, lo mismo que Ceika y col.

(65). Se suministra por vía oral a la dosis de 400 mg. diarios en forma fraccionada durante 5 días, mostrando una marcada acción natriurética, que en algunos casos se puede aumentar agregando pequeñas dosis de prednisona.

Mientras que la espirolactona actúa sobre todo bloqueando el túbulo contortidistal impidiendo la retención de sodio, la metopirona o SU 4885, actúa directamente sobre la corteza suprarrenal inhibiendo la biosíntesis esteroidea. Como ya dijimos, se emplea a la dosis de 4 a 5 gr. diarios durante 7 días, también su acción aumenta con pequeñas dosis de gluco-corticoides, Migliavacca (266).

c) *Pruebas de estimulación:* Thorn y col. (382) fueron los primeros en proponer el estudio de la función suprarrenal mediante el estímulo de la misma con adreno-corticotrofina.

La técnica que se sigue habitualmente es la siguiente: se realiza el dosaje en la orina de los 17 ceto-esteroides y de los 17 hidroxicorticoides, y luego se suministra durante dos días 25 U de A.C.T.H. disueltas en 500 cc de suero glucosado isotónico endovenoso, gota a gota durante 8 horas y determinando los 17 ceto-esteroides y 17 hidroxicorticoides durante los días en que se realizó la prueba. Con el objeto de simplificar la prueba se puede suministrar A.C.T.H. gel inyectando 80 U.

En mujeres normales se observa con el A.C.T.H. endovenoso un aumento tanto en el sector androgénico como gluco-corticoide, que es mucho menos manifiesto con el gel, por esa razón se prefiere la vía endovenosa. También la

respuesta es más acentuada en los 17 hidroxí-corticoides que para los 17 ceto-esteroides, pues es el estímulo específico. En cambio no se conoce aún la corticotrofina selectiva para el sector androgénico. En líneas generales en la hiperplasia existe una franca estimulación de la corteza, en cambio en el carcinoma no se observa mayor aumento de los catabolitos mencionados. Esta prueba también nos permite diferenciar si una insuficiencia suprarrenal es primitiva o secundaria.

OTRAS PRUEBAS

1. Prueba de la ausencia de sal en dieta temporaria, Cutler-Power-Wilder (80), consiste fundamentalmente en estar dos días y medio sin ingerir sal. En condiciones normales la concentración de cloruros en la orina es de 125 mg. por ciento, y de sodio 100 mg. por 100 c.c. En la enfermedad de Addison y otras insuficiencias suprarrenales se encuentran valores superiores a 250 y 200 mg. respectivamente.

2. Prueba del suministro de sal para la hiperfunción suprarrenal, Cantarow (61). Se suministran 10 gr. de Cl Na en cápsulas a la mañana y se repite a la tarde. Las concentraciones de cloro menores de 400 mg. por 100 harán sospechar una hiperfunción cortico-suprarrenal.

3. Prueba del agua, Robinson-Kepler-Power (332). Consiste en medir la diuresis nocturna y diurna luego de la ingestión de 20 c.c. de agua por kilo de peso. Normalmente el volumen de una o varias tomas de las muestras diarias es mayor que el de la muestra noc-

turna. En la enfermedad de Addison la eliminación de agua está retrasada, en consecuencia el volumen de la muestra nocturna es mayor que el de cualquiera de las muestras diurnas. Esta prueba carece de especificidad.

4. Modificación de los eosinófilos por la adrenalina y el A.C.T.H., Thorn y col. (383). Previo recuento de los eosinófilos se inyectan por vía subcutánea 0.3 mg. de adrenalina, o por vía endovenosa 0.2 mg. disueltos en 200 c.c. de suero clorurado al 0.85%. Cuatro horas después se vuelve a practicar el recuento.

En condiciones normales el número de eosinófilos circulantes disminuye en el 50% o más. En caso de insuficiencia pre-hipofisaria o córtico-suprarrenal no disminuyen o el descenso no llega al 50%.

Esta prueba también puede realizarse inyectando 25 mg. de A.C.T.H. intramuscular, controlando como en el caso anterior los eosinófilos sanguíneos, o en la orina la relación ácido úrico-creatinina.

6. Prueba de tolerancia a la insulina Fraser y col. (125). En las pacientes con enfermedad de Addison y en el panhipopituitarismo, las glucemias después de la inyección de insulina son más bajas que en las mujeres normales y se elevan más lentamente. Engel y col. (107), han modificado esta prueba suministrando insulina y glucosa.

AEROGRAMA PERIRRENAL

Primitivamente se inyectaba el aire directamente en la fosa perirrenal. La

mías por tumores en enfermas que presentan, exclusiva o simultáneamente, sintomatología del síndrome de Cushing. Dichas consecuencias son ocasionadas por la atrofia e hipofunción consiguiente de la suprarrenal opuesta.

El tratamiento preventivo del accidente quirúrgico consiste en el suministro de cantidades elevadas de corticoides en el preoperatorio, durante la operación y en el postoperatorio. Solo mencionaremos la necesidad de efectuar, igualmente, transfusión de sangre, infusiones venosas, etc. En el preoperatorio se indicará: 12 horas antes de la intervención, 100 mg. de acetato de cortisona por vía intramuscular, 6 horas antes 50 mg. y 2 horas antes otros 50 mg. Durante la intervención: infusión endovenosa de 100 mg. de hidrocortisona en 500 c.c. de solución acuosa de dextrosa al 5%, en goteo continuo que se iniciará media hora antes de comenzar la operación y se prolongará hasta 12 horas después de la misma. El ritmo del goteo podrá acelerarse en presencia de hipotensión. En el postoperatorio se suministrará asimismo acetato de cortisona en dosis de 50 mg. cada 6 horas en el primer día, cada 8 horas en los dos días siguientes y cada 12 horas en el 4º y 5º día. Desde el 6º día se empleará la vía oral en dosis de 50-100 mg. diarios de cortisona o equivalentes de la misma, prolongándose posteriormente el tratamiento durante uno a varios meses, de acuerdo con su requerimiento derivado de la posible aparición de hipotensión, vómitos, adinamia, etc.

Aun cuando no directamente relacionado con la hiperfunción suprarrenal,

citaremos solamente el empleo de la suprarrenalectomía total en el cáncer mamario metastásico, ensayado con éxito relativo por Huggins y col. (180), y posteriormente por Galante y col. (128). El mecanismo mediante el cual se explica la mejoría, consiste en la anulación de la biosíntesis de estrógenos de origen suprarrenal en pacientes previamente castradas. Se inhibe, de tal manera, una de las posibilidades de estimulación del desarrollo tumoral en carcinomas hormonodependientes.

El tratamiento quirúrgico en síndromes adrenogenitales congénitos por hiperplasia cortical, se reduce a procedimientos plásticos vulvovaginales y amputación del clítoris cuando la presencia de anomalías lo requieran.

El tratamiento medicamentoso de las formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal congénita o adquirida, fue establecido por Wilkins y col. (409) en 1950, al demostrar el efecto inhibitorio de la cortisona sobre la biosíntesis de los andrógenos de origen cortical. La experiencia clínica posteriormente acumulada por Segaloff (348), Bongiovanni y col. (37), Wilkins (405) y numerosos otros autores ha puesto en evidencia los excelentes resultados de dicho tratamiento. Las dosis efectivas consisten en 50-100 mg. diarios de cortisona suministrados por vía parenteral durante 10 días, al cabo de los cuales se logra la reducción de la excreción de 17 cetosteroides a cifras normales. Su mantenimiento se obtiene con 25 mg. diarios de cortisona o 100 mg. cada 4 días por vía intramuscular. Efectos similares se logran con 15-20 mg. diarios de predni-

sona o 0,75-1 mg. de dexametasona. La mejoría lograda es transitoria en la mayoría de los casos, requiriendo, en consecuencia, la prolongación del tratamiento durante gran parte de la vida de la paciente. De cualquier manera, es conveniente tener presente que no deberá procederse a la interrupción del tratamiento en forma brusca, sino gradualmente, con el fin de impedir la aparición de una insuficiencia suprarrenal aguda [Vermeulen (388); Amatruda (6)]. Con cierta frecuencia esta última se hace evidente a raíz de una enfermedad aguda sobreagregada [Capper y col. (62)], o de una intervención quirúrgica, adquiriendo en tales casos caracteres dramáticos, aún meses después de la interrupción del tratamiento. Cuanto más prolongada la terapéutica corticoidea mayor es la involución de la suprarrenal y menor su capacidad de reacción. Con el fin de prevenir su agotamiento y lograr en caso necesario una adecuada restitución de su función, aconseja Goth (148), suministrar semanalmente durante el tratamiento corticoideo 80 unidades de A.C.T.H. gel. Es posible, en tal forma, prolongar durante años la medicación sin consecuencias.

Nuestra experiencia con una serie de 36 mujeres con signos de virilización agrupadas en aquellas cuya excreción urinaria de 17 ceto-esteroides excedía los 18 mg./24 horas, confirmó los resultados aportados en la bibliografía al respecto. La sintomatología consistía en hipertriosis en todas las pacientes, hipooligomenorrea en 4, oligomenorrea en 19, hipomenorrea en 5, ciclos monofásicos en la mayoría (35 casos),

amenorrea en 6, hipertrofia del clítoris en 11, hipoplasia uterina en 10, hipertrofia mamaria en 7 y esterilidad en 17.

La eliminación diaria de 17 ceto-esteroides variaba entre 19,8 mg. y 74,2 mg., con cifra media de 24,6 mg./24 horas. La prueba de estimulación con adrenocorticotrofina fue positiva en 29 casos. La inhibición con prednisona fue positiva en 26 casos. Mediante el tratamiento de prueba con prednisona o con dexametasona se logró ampliar esta última cifra, obteniéndose reducción de 17 ceto-esteroides en 30 casos.

Los resultados del tratamiento en este último grupo han sido sumamente satisfactorios, anotándose entre ellos la corrección de los trastornos del ciclo en 27 casos del total de 30, reaparición de la ovulación en 21, normalización del volumen uterino en 3, desarrollo mamario en 2 y gestaciones en 8 pacientes, de las cuales 2 han tenido dos embarazos y 1 tres.

En la mayoría de estas 27 pacientes se intentó la interrupción del tratamiento al cabo de un período variable entre 6 y 22 meses de iniciado el mismo. Se obtuvo así la persistencia de la mejoría en un grupo de 9, con mantenimiento de niveles normales de eliminación de 17 ceto-esteroides. Los resultados favorables persistentes se lograron con una duración mínima de 11 meses de tratamiento.

La mayoría de los embarazos se inició, en cambio, precozmente, poco después de obtenerse la corrección del ciclo anovulatorio. En un caso la concepción ocurrió en ocasión de la primera ovula-

ción, según evidencias del gráfico de su temperatura, 34 días después de comenzada la corticoterapia. En 6 pacientes embarazadas se prolongó el tratamiento con corticoides durante períodos variables desde 14 días hasta 3 meses de gestación. Hubo en un caso un aborto espontáneo, muy posiblemente de causa traumática. En 7 niñas y 3 varones nacidos hasta la actualidad no hubo anomalías evidentes.

Un hecho que llama la atención y que corrobora las observaciones de Gold y col. (144) y de Bagnati (16) es que en 4 de las 8 embarazadas se mantuvieron, después del parto, los ciclos bifásicos, la corrección de las alteraciones menstruales y niveles prácticamente normales de excreción de 17 ceto-esteroides.

En los 6 casos que no reaccionaron favorablemente con el tratamiento corticoideo y en los que no se logró reducción de la excreción de 17 ceto-esteroides, se atribuyó su patogenia a causa tumoral suprarrenal en 4 y a causa ovárica en 2. En estas últimas se efectuó laparotomía, con resección parcial de ovarios poliquísticos en una, careciendo de patología ovárica la restante.

De las 4 primeras, 2 fueron operadas, hallándose en una un adenoma de suprarrenal y en la otra un feocromocitoma de 5 milímetros de diámetro situado en plena cortical hiperplasiada. La rareza de la asociación del síndrome adrenogenital por hiperplasia suprarrenal con un feocromocitoma, de las que se hallaron en la bibliografía solamente las referencias de Mulrow y col. (277) y de Williams y col. (403), nos induce a ampliar algunos detalles de dicho caso.

M. B., soltera, de 22 años de edad. Concorre a la consulta en marzo de 1960 por acentuado hirsutismo facial, mamario, abdominal, pubiano con características masculinas y en miembros superiores e inferiores. Tuvo una crisis hipertensiva de 240 mm. de presión sistólica en 1958 y otra en 1959. Taquicardia con relativa frecuencia. Menarquía a los 11 años, con caracteres de 10/15-60 y algomenorrea. Nerviosismo con predominio de inestabilidad. A raíz de haberse comprobado una excreción urinaria de 18 mg. de ceto-esteroides en 24 horas, había sido medicada con cortisona, modificándose su ciclo menstrual que es ahora de 3/90. Vulva, clítoris y vagina: normales. Utero de volumen normal, en retroversoflexión. Colpocitología hipotrófica, con 2% de células acidófilas superficiales y 20% de basófilas superficiales. Temperatura basal monofásica. 17 ceto-esteroides: 24,2 mg./24 horas. Aerograma perirrenal: hiperplasia suprarrenal difusa derecha, sin evidencias de tumor; suprarrenal izquierda de volumen normal.

Ante la ausencia de inhibición de 17 ceto-esteroides con la terapéutica corticoidea, la hipertricosis progresivamente creciente y la imagen radiográfica, se efectúa suprarrenalectomía derecha en julio de 1961. La glándula extirpada es uniformemente hiperplásica, de 16 grs. de peso y con evidencias macroscópicas de un pequeño tu-

mor amarillento de la cortical, cuyo examen histológico reveló un feocromocitoma, de carácter benigno. En el resto de la glándula predomina la hiperplasia de la zona reticular, siendo de caracteres normales la zona fascicular y discretamente atrófica la glomerular.

Después de la intervención se corrigen las alteraciones menstruales, previos algunos episodios de menorragias y metrorragias durante la fase progestacional. Se interrumpió la medicación corticoidea, instituída a raíz de su operación, 6 meses más tarde. Ciclos menstruales 5/25 - 33, algomenorrea. Colpocitología: trofismo normal, 20% de acidófilas y 60% de basófilas. 17 ceto-esteroides: 10 mg./24 horas. Temperatura bifásica. Hipertricosis sin variantes. Dos meses después de casada se embaraza, septiembre 1961, llamando la atención la acentuación del hirsutismo durante los primeros 4 meses y luego su rápida disminución desde el 5º mes, sin medicación que lo explique. Actualmente la excreción de 17 ceto-esteroides es de 4,6 mg./24 horas hallándose en el 6º mes de su gestación. El estado de nerviosismo y las crisis de taquicardia han desaparecido. No se repitieron sus episodios hipertensivos.

Otra paciente de 26 años de edad, con virilización por hiperplasia suprarrenal bilateral, que rechazó el tratamiento con corticoides por prejuicios o

temor, fue sometida a irradiación roentgenoterápica de la suprarrenal derecha, desapareciendo rápidamente su hirsutismo y normalizándose la eliminación urinaria de 17 ceto-esteroides. La mejoría aún se mantenía 6 meses después. No se logró su concurrencia posterior.

De gran interés son las investigaciones experimentales y clínicas que se efectúan con agentes químicos no relacionados con sustancia hormonal alguna, pero que poseen la capacidad de inhibir la biosíntesis de los corticoides, posiblemente reduciendo la síntesis del colesterol. Aunque sus efectos se manifiestan principalmente sobre la excreción de corticoides y aldosterona, existen asimismo evidencias de su actividad inhibitoria sobre los elementos androgénicos de la suprarrenal según ensayos de Paterson y col. (298) y Bergenstal y col. (28) con derivados del DDD. Han logrado apreciable reducción de la eliminación de 17 ceto-esteroides con ensayos clínicos efectuados, en la mayoría de los casos, en pacientes con metástasis de carcinoma mamario. Las modificaciones inducidas se basan en las observaciones experimentales de Nelson y col. (286, 287) y de Larson y col. (228), quienes obtuvieron atrofia de las zonas reticular y fascicular de la suprarrenal. Sin embargo, el empleo de dichas sustancias adolece aún del grave inconveniente que significa la producción de una serie de reacciones tóxicas, las que aún no ha sido posible evitar. Es de desear que la ampliación de las investigaciones dé lugar a la creación de condiciones favorables para la aplicación práctica en la clínica, proveyendo sustancias desprovistas de actividad tóxica

que conserven simultáneamente los efectos selectivos mencionados.

Hemos reunido, finalmente, un grupo de 19 casos en los que el síndrome de virilización fue atribuido esencialmente a una causa ovárica. En 4 de ellos, no obstante, existen evidencias de discreta hiperfunción suprarrenal a juzgar por la persistencia de las alteraciones a pesar del tratamiento del factor ovárico o bien al efecto favorable del tratamiento de prueba con corticoides. Los casos aquí agrupados se caracterizaron por hipertrichosis, ovarios poliquísticos, alteraciones del ciclo menstrual, esterilidad y ocasionalmente obesidad.

La eliminación urinaria de 17 ceto-esteroides en dichos casos varió entre 7,8 mg. y 22,7 mg./24 horas, con cifra media de 12,2 mg./24 horas. La prueba de estimulación con adrenocorticotrofinas fue positiva en 3 casos y la de inhibición con corticoides en 4. Mediante el tratamiento de prueba prolongada durante 3-5 meses se obtuvo discreta inhibición en otros 3 casos. A consecuencia de la resección parcial de ovarios, llevada a cabo en 14 pacientes, se obtuvo disminución de los 17 ceto-esteroides a cifras inferiores a 14 mg./24 horas en 5 pacientes, entre 14 y 16 mg./24 horas en 2 y superiores a 16 mg./24 horas en 3. En otras 4 se mantuvo prácticamente inalterable. Dosificaciones efectuadas entre 2-7 meses después de la operación revelaron la persistencia de la eliminación en cifras superiores a la normal o bien la acentuación de la misma en 4 casos. Sometidas posteriormente a terapéutica corticoidea 3 de ellas mostraron descensos aprecia-

bles, no habiéndose logrado efectuar el dosaje en la restante.

Deducimos, en consecuencia, que en la mayoría de los casos con ovarios poliquísticos la virilización debe atribuirse a patología ovárica, obedeciendo la minoría a alteración simultánea de la función ovárica y suprarrenal. Esta última hipótesis se basa en la acentuación de la mejoría mediante el tratamiento sucesivo de ambos factores en juego. Los signos clínicos de hirsutismo han sido irreductibles en todos los casos, mientras que las alteraciones del ciclo se corrigieron en 16 de los 19 casos, lográndose 9 embarazos en 7 mujeres.

Síndrome de Cushing.

La relación de este síndrome con la función genital es limitada, excepto los casos que presenten asimismo caracteres del síndrome de virilización. En general, cuanto más acentuado el carácter de este último, más grave es la patología que la determina.

A pesar de predominar en este síndrome las alteraciones de orden metabólico, interesan al ginecólogo algunos aspectos relacionados con la función sexual. No deja de ser frecuente la existencia de alteraciones del ciclo menstrual caracterizadas por hipomenorrea, oligomenorrea o amenorrea, trastornos que se acentúan al progresar la evolución del síndrome. Soffer y col. (359) han destacado, no obstante, la presencia de ciclos normales en elevada proporción de pacientes, observación corroborada por embarazos ocurridos en el transcurso de la enfermedad por Cope y col. (77) y por MacGregor y col.

(243). En la gran mayoría los signos de virilización son muy discretos, siendo en cambio acentuados en 15% de las mismas. El hirsutismo progresa en general simultáneamente con la evolución del proceso. Se ha mencionado anteriormente la comprobación de excreción urinaria elevada de 17 ceto-esteroides en aproximadamente la mitad de los casos.

El tratamiento de esta afección se realiza mediante medicación hormonal, irradiación o intervención quirúrgica. La primera consiste en el suministro de dosis elevadas de andrógenos o estrógenos, siendo sus efectos de carácter sintomático y careciendo de fundamentos serios en el mecanismo de su actuación. La irradiación de la hipófisis en dosis de 4.500 a 5.500 r, ensayada con éxito por Cushing (79) y llevada a cabo mediante roentgenoterapia o implantación de isótopos radioactivos, es eficaz en aproximadamente la mitad de los casos. El procedimiento quirúrgico consiste en la suprarrenalectomía total bilateral [Harrison y col. (160)] o bien subtotal [Sprague (363)] dejando "in situ" una porción ínfima de una glándula. Los resultados de la irradiación hipofisaria y de la suprarrenalectomía suficientemente completa como para inducir insuficiencia suprarrenal, mejoran rápidamente la alteración del ciclo menstrual, que adquiere caracteres normales. Demás está hacer presente la necesidad de apelar, en ausencia de función suprarrenal, a la medicación supletoria mediante corticoides.

Aldosteronismo primario.

Caracterizado esencialmente por acentuadas alteraciones del balance hi-

droelectrolítico y por manifestaciones clínicas de orden neuromuscular, hipertensivo y renal, evoluciona en general independientemente de la función genital, que no sufre mayores alteraciones. Se ha demostrado, no obstante, la existencia de modificaciones cíclicas de la eliminación de aldosterona en síndromes de tensión premenstrual [Perrini y col. (310)]. Mencionaremos asimismo, aun cuando no directamente relacionada con el aparato genital, la asociación del síndrome de aldosteronismo primario con pielonefritis atribuída a la alcalinización de la orina, con la cual se eliminan cantidades excesivas de potasio, y nefropatía vacuolar. Consecuencias semejantes se observan con frecuencia como complicación de las anastomosis urétero-sigmoideas [Earle (101)] que han conducido a la limitación de su empleo.

Sólo citaremos, por no hallarse encuadrado en los límites de esta exposición, las observaciones llevadas a cabo en embarazadas. En tales condiciones, la restricción salina prolongada, el abuso de diuréticos y la permanencia excesiva de pie son capaces de provocar aumento de la eliminación urinaria de aldosterona. El hiperaldosteronismo de la gestación, asociado en ocasiones a gestosis o alteraciones de la dinámica uterina, se diferencia sin embargo, del síndrome de aldosteronismo primario, siendo considerado por Cassano (63) como una forma de adaptación funcional del balance hidrosalino a las condiciones imperantes en el embarazo.

Las activas investigaciones que se llevan a cabo en el campo de la terapéu-

tica de este síndrome, han conducido a la creación de sustancias inhibidoras de la aldosterona (antialdosteronas), siendo muy posible que la ampliación de tales experiencias extienda nuestros conocimientos.

RELACIONES CLINICAS DE LA HIPOFUNCION SUPRARRENAL CON LA GINECOLOGIA

Las manifestaciones ginecológicas consecutivas a la hipofunción suprarrenal son de muy escasa importancia, reduciéndose en la práctica a leves trastornos del ciclo menstrual incapaces de alterar la función generativa. Con cierta constancia se modifica el instinto sexual en la enfermedad de Addison, disminuyendo la libido simultáneamente con la presencia de alteraciones de orden psíquico tales como apatía, negativismo, irritabilidad y confusión mental. En algunos casos se ha mencionado la existencia de amenorrea. En una enferma de nuestra experiencia la presencia de pigmentación anormal en la mucosa vulvar, observada durante un examen ginecológico rutinario, constituyó el signo inicial que condujo al diagnóstico de la enfermedad de Addison hasta entonces ignorada.

El embarazo en las pacientes con enfermedad de Addison, significa para las mismas, un motivo de desencadenamiento de una fase aguda en su evolución, tal como ocurre asimismo con los procesos inflamatorios y las intervenciones quirúrgicas. Es posible, sin embargo, lograr la evolución favorable del mismo reforzando adecuadamente

la medicación, particularmente en el período crítico del parto.

Albright y col. (1) y Kyle y col. (221) han destacado la presencia de hipoplasia genital en algunos casos de hipofunción suprarrenal de la infancia, aparentemente de orden congénito. Dichas observaciones están relacionadas con la atrayente hipótesis de Botella Llusíá (39), quien atribuye a la hipoplasia congénita de la corteza suprarrenal gran parte de las anomalías del desarrollo uterino, teoría igualmente sustentada por Moeri (272). Basa dicha relación en observaciones efectuadas en fetos con asociación de ambas anomalías, hecho corroborado asimismo por Decio y col. (86). Se explicaría, en base a dicha hipótesis, la existencia de hipoplasias y anomalías uterinas con ovarios funcionalmente normales, habiéndose demostrado en elevado porcentaje de estos casos excreción urinaria sumamente reducida de 17 ceto-esteroides neutros.

Ciertas disociaciones de los caracteres sexuales secundarios durante la etapa puberal han sido atribuidas a hipofunción suprarrenal. Mencionaremos, entre otras, la deficiencia o ausencia de vello pubiano y axilar, sobre la cual llamaron la atención Albright y col. (1) y la insuficiencia ovárica primitiva cuya relación con escasa eliminación de 17 ceto-esteroides ha sido estudiada por Philipp (314). En los cuadros de insuficiencia suprarrenal aguda de las niñas estudiados por Jaudon (200), predominan las alteraciones del balance electrolítico y hormonal específico sobre las alteraciones genitales.

Sólo citaremos la insuficiencia suprarrenal aguda por hemorragia y necrosis durante el embarazo, no extendiéndonos al respecto. Se ha mencionado la hipótesis de que la hipofunción suprarrenal pueda ocasionar abortos en el 3º - 4º mes de la gestación, debido a deficiente aporte de progesterona originado en dicha glándula. Son sugestivas al respecto las observaciones de Botella Llusíá.

Los síntomas de involución hormonal ovárica durante el climaterio pueden agravarse, según Botella Llusíá (40), por su asociación con hipofunción suprarrenal debido a la disminución del aporte estrogénico de este origen.

Las *alteraciones hormonales en la hipofunción suprarrenal* consisten en la disminución del nivel de 17 hidrocorticosteroides en el plasma. Su eliminación en la orina, como asimismo la de los 17 ceto-esteroides, es muy inferior a la normal, hallándose sus niveles de excreción condicionados por la cantidad de suprarrenal aún en condiciones funcionales adecuadas. La prueba de estimulación con adrenocorticotrofinas es incapaz de estimular su producción y eliminación.

TERAPEUTICA CORTICOIDEA EN GINECOLOGIA

Como complemento de los aspectos fisiopatológicos expuestos hemos creído conveniente mencionar los aspectos prácticos de su aplicación en la ginecología, que se deducen, en gran parte, de los mecanismos anteriormente citados.

Procederemos previamente a dejar establecidos algunos principios terapéuti-

cos relacionados con la utilización de los corticosteroides. La conducción general del tratamiento, sea durante períodos cortos o prolongados, se iniciará con dosis relativamente elevadas, que se reducirán gradualmente al cabo de 8-10 días hasta establecerse una dosis de mantenimiento útil durante un tiempo variable de acuerdo al propósito de su empleo. La interrupción del tratamiento será precedida por disminución gradual de la dosis durante un período de tiempo no menor de 2-3 semanas. En los tratamientos prolongados se estimulará ocasionalmente la corteza, durante el mismo o bien una vez finalizado, con A.C.T.H. con el fin de prevenir los signos de agotamiento.

Las dosis útiles varían según el objetivo de su empleo y de acuerdo a la medicación utilizada. Las dosis bajas o de mantenimiento han sido denominadas por Gold y col. (144) dosis fisiológicas, designando a las que se emplean en la iniciación del tratamiento con el nombre de dosis farmacológicas. Se enumeran a continuación las formas más corrientes de corticosteroides y sus dosis iniciales y de mantenimiento.

Corticosteroides	Dosis	
	inicial	mantenimiento
Cortisona . . .	200-300 mg.	25-50 mg.
Hidrocortisona .	100-200 mg.	15-30 mg.
Prednisona . . .	20-60 mg.	5-10 mg.
Metilprednisona .	12-48 mg.	3-12 mg.
Triamcinolona . .	12-24 mg.	4-8 mg.
Dexametasona . .	3-6 mg.	0,75-1,50 mg.

Las finalidades del tratamiento se clasifican, de acuerdo al mecanismo de regulación fisiológica puesta en juego,

en: terapéuticas estimulante, inhibidora y sustitutiva. La primera tiene su indicación en los síndromes de hipofunción suprarrenal parcial, primarios o secundarios. Entre estos últimos interesa particularmente al ginecólogo el síndrome de Sheehan, caracterizado por sintomatología consecutiva a necrosis hipofisaria del postparto. La terapéutica inhibidora abarca a la mayoría de las indicaciones ginecológicas del empleo de los corticosteroides. Sus funciones se ejercen: sea por inhibición de la adrenocorticotrofina, como en los síndromes adrenogenital y de Cushing; por su actividad anti-inflamatoria y anti-alérgica; su acción sobre el tejido conectivo; su relación con el balance hidroelectrolítico; y, finalmente, su actividad metabólica. El tratamiento sustitutivo se emplea en la enfermedad de Addison por destrucción suprarrenal total.

Tal como es común en las terapéuticas hormonales, el tratamiento inadecuado o excesivamente prolongado, o la existencia de variaciones individuales son capaces de inducir efectos iatrogénicos indeseados.

El más grave consiste en la insuficiencia suprarrenal brusca por involución exagerada de la glándula, episodio que se manifiesta generalmente en ocasión de una enfermedad infecciosa intercurrente, intervención quirúrgica, etc. La capacidad reaccional del individuo frente a los motivos de "stress" está, de tal manera, alterada por ausencia del mecanismo normal de autodefensa. El enmascaramiento de la sintomatología en procesos inflamatorios agudos responde igualmente a la misma causa. La prolongación inoportuna de la medica-

ción, particularmente en mujeres de edad, es capaz de ocasionar la aparición de los signos típicos del síndrome de Cushing. Tuvimos oportunidad de ver dos enfermas en tales condiciones, una de ellas al cabo de 8 meses de tratamiento y la otra a los 18 meses.

Las contraindicaciones del empleo de corticosteroides son: los procesos infecciosos agudos, postoperatorios recientes, úlcera gastroduodenal, procesos renales, etc.

Indicaciones.

La utilización de corticosteroides en ginecología ha sido objeto de una profusa bibliografía, particularmente en la última década, jalónada en su iniciación por la oportuna contribución de Wilkins (409) al conocimiento del mecanismo de inhibición de la hiperplasia suprarrenal congénita.

Basado en las propiedades del medicamento y en sus efectos sobre el organismo, se ensayó su eficacia en una serie de alteraciones ginecológicas y otras relacionadas con la especialidad [Grossi (156); Cataldi (64); Reifens-tein (328); Camus y col. (58); Jayle y col. (202); Marchesi (250); Maurizio y col. (256); Bret y col. (43, 45); Maurizio y col. (257); Zander (413); Steammler (367); Hüter (185); Gerli (136); Tachella Costa (378); Gold y col. (143); Pinto (315); Ferin (117)].

El desarrollo de investigaciones clínico-experimentales, llevadas a cabo previa o simultáneamente, amplió en algunos casos y limitó en otros sus indicaciones [Migliavacca (259, 261, 263);

Dellepiane (89); Prior y col. (322); Robecchi (330); Manherz y col. (247); Krumholz y col. (219)].

La aplicación práctica de mayor importancia relacionada con la ginecología consiste en los *síndromes de virilización*, francos o frustrados, de causa suprarrenal o bien asociados a alteraciones ováricas, con trastornos del ciclo. No insistiremos en los síndromes de hiperfunción suprarrenal, ya expuestos previamente, ni en la asociación de esta última con el síndrome de Stein Leventhal y sus variantes.

La acción directa de los corticosteroides sobre la función ovárica, sin intervención del mecanismo de regulación hipofiso-suprarrenal, ha sido puesta en duda por algunos y negada por otros. Ensayos clínico-experimentales en alteraciones del ciclo, aparentemente independientes de signos de hiperfunción suprarrenal, han conducido a Migliavacca (262) a establecer la hipótesis de la capacidad de la cortisona de provocar la luteinización del folículo quístico persistente. Ensayos posteriores llevados a cabo por el mismo autor (264) con hidrocortisona demostraron asimismo su capacidad progestacional. Perrini (309) y Ianniruberto (188, 189) han logrado establecer la asociación de algunas *metrorragias funcionales* con alteraciones suprarrenales, beneficiando de la terapéutica con corticosteroides.

La *esterilidad de causa endocrina*, frecuentemente relacionada con síndromes frustrados de hiperfunción suprarrenal y ovarios poliquísticos, ha sido motivo de numerosas publicaciones, entre las cuales mencionaremos las de Stein y col.

(371), Franza (126), Bret (43), Buxton y col. (54), Candefroy (60), Nicolosi y col. (290), Perloff y col. (306, 308), Stein (370), Gold y col. (142), Silvestrini y col. (357), Vague y col. (386), Netter y col. (288), Patrono y col. (299), Wenner (399), etc. Su causa determinante y la terapéutica correspondiente ha sido ya expuesta.

Staemmler (366, 368) ha obtenido resultados favorables en algunos casos de *dismenorrea dolorosa* resistentes a las terapéuticas usuales. Suministra con tal fin 15 mg. diarios de prednisona durante los cuatro días previos a la menstruación, atribuyendo Hüter (185) sus efectos favorables sea a su acción específica sobre el tejido conectivo o bien a un verdadero efecto analgésico, hecho aún discutible.

En los *trastornos alérgicos ginecológicos* los corticosteroides tienen en ocasiones efectos espectaculares. La medicación en tal caso es sintomática, requiriendo un tratamiento causal apropiado al factor hiperérgico desencadenante. Si este último es inflamatorio, la asociación con antibióticos tiene efectos favorables, utilizándose en aplicaciones locales bajo forma de lociones, ungüentos o jaleas en lesiones de la mucosa vulvar. Mosler (276) y Staemmler (368) demostraron su eficacia en el prurito vulvar alérgico, hallándose actualmente ampliamente difundida dicha fórmula medicamentosa. Misurale y col. (270), Pagani (296) y Marchesini (251) destacaron su utilidad en algunas colpitis y cervicitis. Hosemann (175) en reacciones alérgicas vaginales relacionadas o no con inflamación asociada. Fouad y

col. (125) mencionan asimismo el empleo de corticosteroides en el síndrome premenstrual alérgico.

La propiedad antiinflamatoria de la cortisona [Schwartzman (355)], particularmente la de sus derivados más activos como la dexametasona o triamcinolona, se caracteriza por su acción inhibidora de la exudación, congestión, permeabilidad vascular, formación de fibroblastos y proliferación cicatricial del granuloma inflamatorio. Las variaciones de dicha capacidad antiinflamatoria pueden ser ensayadas y medidas comparativamente mediante el test de Gross o bien de Tanaka y col. (379). Debemos destacar, no obstante, que los corticosteroides carecen de actividad directa sobre el microorganismo responsable de la inflamación según lo han puesto en evidencia Becker y col. (24). No son capaces de retrogradar las consecuencias del proceso inflamatorio preexistente a la terapéutica, sino simplemente influir en forma apreciable la evolución futura del granuloma inflamatorio. Las investigaciones experimentales de Frenkel (127) han demostrado que la medicación con corticosteroides es capaz de inhibir la resistencia adquirida a la infección. En su utilización clínica recordaremos el enmascaramiento de la sintomatología derivado de su capacidad antipirética y antitóxica.

Su empleo en *procesos inflamatorios pelvianos* fue ensayado por Bret y col. (48) en sus fases agudas y subagudas, y por Hurtig (181, 182) en los procesos crónicos. Múltiples ensayos se han llevado a cabo, por otra parte, con el ánimo de hacer retrogradar las secuelas de procesos inflamatorios ya curados.

Las posibilidades de influir favorablemente en la evolución del proceso son mayores en la etapa de cronicidad, cuando la proliferación de tejido conectivo joven es más activa [Mónaco (273)]. De la experiencia clínica acumulada por Anselmino (9), Staemmler (368), Günther (158) y Hüter (186) se deduce que los resultados más satisfactorios se obtienen, aún en procesos agudos, mediante asociación de corticosteroides con tetraciclina. Se ha logrado de tal manera la restitución morfológica y aun funcional de anexitis, pelvipерitonitis y parametritis. De particular interés es la evolución francamente favorable de la parametritis crónica, en gran parte residual, con pelvis congelada y focos aislados evolutivos, cuya curación es, según Fouad y col. (124), espectacular.

Con el fin de juzgar comparativamente los efectos de la asociación de corticoides y tetraciclina en relación con el empleo de esta última en forma aislada, emprendimos su ensayo terapéutico en una serie de 24 pacientes con procesos inflamatorios genitales [Murray y col. (280)]. Se limitó la observación a los casos agudos y subagudos, fases en que los resultados de la corticoterapia eran aún discutibles. Se empleó exclusivamente en todas las enfermas de esta serie triamcinolona, en las dosis iniciales y de mantenimiento previamente expuestas, y tetraciclina a razón de 250 mg. cada 6 horas e intervalos mayores posteriormente. La duración del tratamiento osciló entre 8-12 días. El grupo de 20 pacientes testigos fue tratado exclusivamente con el antibiótico. Los casos tratados incluyeron salpingo-ovaritis, pelvipерitonitis, parametritis,

piosalpinx, blastoma ovárico supurado y abortos sépticos. Los resultados fueron investigados desde dos puntos de vista distintos: en primer lugar, la evolución del proceso inflamatorio y, en segundo término, la influencia de la terapéutica sobre la función suprarrenal.

La evolución clínica de la inflamación, temperatura, eritrosedimentación, leucocitosis y hemograma mejoraron en períodos apreciablemente más cortos en las enfermas tratadas con la asociación de corticosteroides y antibióticos. En el 60% de las mismas el tiempo de hospitalización no excedió de 10 días, mientras que en las pacientes testigos sólo el 25% abandonó el hospital en el mismo período de tiempo. La hospitalización mayor de 20 días alcanzó al 13% y 55% respectivamente. Particularmente llamativa fue la sensación de bienestar, sedación del dolor y euforia que manifestaron todas las pacientes del primer grupo desde las 24 horas de la iniciación del tratamiento. La temperatura y leucocitosis se normalizaron en la mayoría de los casos entre 6 y 9 días. El descenso de la eritrosedimentación se estableció más lentamente. No hubo complicaciones ni recidivas del proceso inflamatorio, ni efectos indeseados del tratamiento en las pacientes del grupo en ensayo.

En todas las enfermas tratadas se efectuaron determinaciones de 17 ceto-esteroides y 17 cetogenosteroides y pruebas de tolerancia a la glucosa según Exton Rose, previa y posteriormente a la terapéutica corticoidea, con el fin de apreciar las posibles consecuencias endocrinas de esta última. Las modificaciones en la excreción urinaria de 17 ce-

to-esteroides fueron sumamente escasas, predominando una discreta disminución que osciló entre 0,2 - 1,6 mg./24 horas, con cifra media diferencial de 0,4 mg./24 horas. La eliminación de 17 cetogenosteroides aumentó en todos los casos tratados en cifras que oscilaron entre 0,9 - 8,5 mg./24 horas, con cifra media diferencial de 2,8 mg./24 horas. Interpretamos el aumento de 17 cetogenosteroides en su posible origen por metabolización del corticosteroide suministrado. Las curvas de Exton Rose no revelaron diferencias apreciables, no excediendo en ningún caso los límites normales.

Del ensayo terapéutico realizado se deduce en consecuencia, que la adición del corticosteroide favorece apreciablemente la evolución del proceso inflamatorio y no altera la función suprarrenal.

El carácter predominantemente crónico, exudativo y productivo de la *tuberculosis genital* ha inducido al empleo terapéutico de corticoides asociados a la medicación específica de la misma. Los resultados comunicados por Hurtig (182), Peerman Gordon y col. (303), Staemmler (366), Wills y col. (404), Pinto (315) y otros, confirman su evolución favorable, no sólo desde el punto de vista morfológico, sino también funcional en algunos casos.

La capacidad antiproliferativa del tejido conectivo, que constituye una de las propiedades de los corticosteroides, ha sido aplicada por Pearce y col. (301) entre otros con el fin de modificar la *cicatrización de heridas operatorias*. Ensayos clínicos llevados a cabo por Mancini y col. (245) revelaron influencia

favorable en la inhibición de cicatrices que loideas fibroblásticas con el uso local de corticoides, solamente cuando se inicia la medicación cuatro semanas antes de la incisión. Fouad considera en cambio, que sus efectos con tal fin son despreciables, habiendo observado únicamente mayor hemorragia durante las intervenciones.

Se han efectuado múltiples ensayos mediante la asociación de corticoides a los medios usuales de *tratamiento no quirúrgico de la obstrucción tubárica*. Se ha utilizado al efecto la vía oral y el suministro local mediante hidrotubaciones. Sus resultados son discutibles debido primordialmente al empleo simultáneo de distintos agentes terapéuticos que invalidan la observación del efecto aislado de uno de ellos. No obstante, Amaral Ferreira y col. (5), De Moraes y col. (91), Fouad y col. (124) y Kurland y col. (220) favorecen su empleo. En ensayos efectuados por nuestra parte en 34 casos de obstrucción tubárica, empleando la vía oral en 2, local en hidrotubaciones en 11 y simultáneamente oral y local en 21, no obtuvimos resultados que los diferenciaran apreciablemente de los restantes medios terapéuticos. Estimamos que el carácter de avanzada diferenciación del tejido cicatricial en obstrucciones de larga data no favorece la acción de los corticoides sobre el mismo, siendo en cambio, más favorable su empleo profiláctico en plena evolución del proceso inflamatorio que las origina.

La *cirugía plástica tubárica* continúa siendo, asimismo, un excelente campo de experimentación clínica en el uso de

corticosteroides. La razón de su empleo consiste en la circunstancia favorable que significa la presencia de fibroblastos en plena actividad proliferativa, en etapa de diferenciación ocasionada por el acto quirúrgico. Sin embargo, no existe opinión unánime con respecto a sus resultados, manifestándose algunos como Hüter (184) y Robecchi (331) partidarios de su empleo y otros como Gold y col. (143) decepcionados por sus consecuencias contradictorias. Varios factores contribuyen a esta divergencia de opiniones. En primer lugar, las dificultades técnicas de una reparación completa, la tendencia espontánea a la recidiva de la obstrucción, la frecuente persistencia de la causa originaria de la lesión y la limitada experiencia de la mayoría de los cirujanos son factores que se oponen a un buen pronóstico. La ausencia de un criterio definido con respecto a la oportunidad del empleo de los corticoides, su ritmo de aplicación, vía de suministro, dosis y prolongación de la medicación son asimismo factores que no permiten juzgar comparativamente sus resultados. Basado en las propiedades que posee esta medicación, y en experiencia personal [Murray (278)], es necesario dejar establecido algunos principios que pueden contribuir a una mayor eficacia de la misma. La iniciación de la terapéutica previamente a la operación requiere estimulación periódica con adrenocorticotrofina, no eximiéndose de posibilidades de alteración de la cicatrización. Su empleo después de la operación se iniciará en el 6º día y se prolongará hasta 40-60 días. Su ritmo de suministro no será menor de dos veces diarias. Su aplicación local, preferentemente al través de

catéter permanente, es superior a otras vías. Su asociación con antibióticos y solución de novocaína contribuye a mejorar sus resultados, concordando así con la opinión de Benoun (27).

En el tratamiento de la esterilidad por *bloqueo peritoneal* hemos obtenido algunos resultados satisfactorios con el empleo de corticosteroides suministrados en el postoperatorio [Murray (279)]. Resultados semejantes fueron comunicados asimismo por Hasse (165). Merecen destacarse, al efecto, los trabajos experimentales de Thomascheck (380), quien obtuvo inhibición de la proliferación peritoneal excesiva con medicación asociada de corticosteroides y antibióticos, mientras que el empleo aislado de los primeros fue incapaz de inhibirla.

Algunas ventajas puede ofrecer el empleo de corticoides en el preoperatorio de *fístulas urogenitales*, abreviando, según Collins y col. (70, 71), la etapa de preparación previa adecuada para el acto quirúrgico y facilitando las maniobras de disección de los planos.

La observación de Weil y col. (396, 397) sobre la existencia de variaciones acentuadas en la eliminación de metabolitos de las hormonas corticales a consecuencia de intervenciones quirúrgicas y la aplicación de dicho concepto en el campo de la *cirugía ginecológica* [Damiani (83); Ferraris (118); Ferraris y col. (119); Shermann (353); Andreoli y col. (8)], se basa en la reacción funcional de la suprarrenal a la agresión quirúrgica. Dicha reacción se inicia según Massone (255), previamente a la

laparotomía, caracterizándose por hiperfunción suprarrenal que se acentúa durante la intervención y en el postoperatorio inmediato. El grado o intensidad de reacción suprarrenal está en relación directa con la gravedad del acto quirúrgico, siendo mayor en tal caso la eliminación de glucocorticoides. Las intervenciones de mediana importancia ocasionan, según Hartenbach (161, 163), aumento de la excreción en cifras que exceden 4 ó 5 veces la eliminación inicial. La respuesta suprarrenal en las intervenciones de mayor jerarquía, tal como el vaciamiento pelviano en cirugía del cáncer (Centaro y col., 66), es 10-12 veces superior a la función previa. Modificaciones similares ocurren asimismo en la eliminación de aldosterona y, en consecuencia, en el balance electrolítico, de acuerdo con las investigaciones de Manery y col. (246), Galli y col. (130), Bolognesi y col. (33), Llaurado (235, 236, 237) y Gasparri y col. (131). Llaurado (238) sugiere su corrección mediante la inducción terapéutica de un estado de aldosteronismo transitorio postoperatorio.

La incapacidad de reacción adecuada al estímulo quirúrgico, debida a estados de insuficiencia suprarrenal latente o ignorada, es causa de shock cuya gravedad aumenta asimismo con la importancia de la operación. De ahí la conveniencia de explorar previamente la función cortical, particularmente en cirugía del cáncer, sea mediante la prueba de la eosinofilia tal como lo aconsejan Massano y col. (254) o bien con la respuesta a la estimulación con adrenocorticotrofina según sugerencia de Hartenbach (162).

Ante la evidencia de deficiencia funcional han ensayado Perla y col. (304) y Keating y col. (211), entre otros, el empleo de acetato de desoxicorticosterona en el preoperatorio, asociado o no a soluciones salinas, o bien en el postoperatorio (Koster y col., 216). Se recurre en la actualidad, sea al estímulo cortical con ACTH o bien a la sustitución del glucocorticoide en deficiencia previamente, durante y después de la operación. Bach (14) ensayó con resultados favorables el uso preventivo de formas de absorción lenta de cortisona en dosis de 250 mg., cuyos efectos se mantienen durante 6 días, al cabo de los cuales estimula la corteza con ACTH.

El empleo de corticoides en la cirugía de la *atresia vaginal* ha sido ensayado con éxito por Fouad y col. (124), reduciendo el período de cicatrización, favoreciendo la elasticidad del tejido cicatricial y disminuyendo el dolor ocasionado por la prótesis.

A pesar de existir evidencias fehacientes de síntesis de corticosteroides en la placenta humana [Grillo y col. (154); Troen (385)], algunas circunstancias indican su empleo terapéutico *durante el embarazo*. No obstante la posibilidad de inducir alteraciones fetales iatrogénicas, mencionadas por Preisler (321), no hemos tenido en la experiencia personal consecuencia alguna.

Bret y col. (44, 47) y Grasset destacaron la observación de aumento de 17 ceto-esteroides en algunos casos de *amenaza de aborto*, particularmente en abortadoras habituales. Este hallazgo fue confirmado por Laffont, Narpozzi (282), Zener (416), Bougarel, Gares

y sobre todo por Bartolomei (18, 19), quien hizo presente el hecho de que en 11 amenazas de aborto con cifras elevadas de 17 ceto-esteroides sólo dos llegaron a término, a pesar del tratamiento con estrógenos. La terapéutica con corticosteroides fue ensayada primeramente por Felisaz (112) con resultados favorables y posteriormente por Bret (45) en un grupo de 20 mujeres con 1-5 abortos previos. Estos últimos autores destacaron asimismo la existencia en sus pacientes de frecuentes alteraciones del proteinograma con predominio del descenso de la serina y aumento de gammaglobulina, pruebas de tolerancia a la glucosa de carácter prediabético y disminución de la resistencia capilar. Se deduce de las observaciones de Bret que la iniciación de la terapéutica corticoide debe ser lo más precoz posible, antes de la involución del cuerpo lúteo y de la iniciación de la función endocrina placentaria, es decir, antes de las 10^a-11^a semana de la gestación. En la mayoría de los casos se logró la normalización permanente de 17 ceto-esteroides después de la interrupción del tratamiento corticoide. En los casos en que no se obtuvo la inhibición se prolongó la medicación, con dosis bajas, durante toda la duración del embarazo, sin inconveniente para los fetos. Magnin y col. (244) corroboraron con sus observaciones la eficacia del tratamiento.

En dos casos de amenaza de aborto con cifras elevadas de 17 ceto-esteroides tuvimos ocasión de confirmar los resultados satisfactorios de la corticoterapia.

I. - C. F. de M. 28 años. Un parto hace 4 años y dos abortos.

espontáneos de 2 y 3 meses. Infertilidad secundaria. El examen rutinario de esterilidad no reveló alteración causal alguna. Se embaraza por cuarta vez poco después de una persuflación. Metrorragia discreta en su comienzo y abundante doce días más tarde, en el 3er. mes de la gestación. Utero de volumen correspondiente a la fecha de la amenorrea, orificio cervical externo de diámetro normal, con hemorragia de mediana intensidad. Medicada con progesterona por vía endovenosa durante 8 días, no se modificó la metrorragia. Dosaje de 17 ceto-esteroides: 21,2 mg./24 horas. Medicada con 2,25 mg. diarios de dexametasona, una nueva determinación de 17 ceto-esteroides a los 10 días reveló su descenso a 5,6 mg./24 horas. La metrorragia desapareció 14 días después de iniciada la medicación. Reducción gradual de la dosis hasta suspenderla por completo al mes de comenzada. Dos semanas después nueva metrorragia. Se reinicia la medicación con 1,50 mg. diarios, desapareciendo las pérdidas 5 días más tarde. No fue posible, lamentablemente, repetir en tal momento el dosaje de 17 ceto-esteroides. Se prolongó la corticoterapia a razón de 0,5 mg. diarios hasta el 6º mes de la gestación, llegando a su término sin más inconvenientes. Parto normal, naciendo una niña de 3.280 gramos, normal. Un dosaje de 17 ceto-esteroides en orina de la madre 2 meses y medio después del parto reveló 5,6 mg./24 hs.

II. - B. D. de S. 21 años. Nulípara. Amenorrea de dos meses y medio, con metrorragias persistentes, en ocasiones abundantes, desde hace un mes. Dolores de tipo espasmódico en hipogastrio. Volumen uterino de 2 meses de gestación, orificio cervical externo ampliamente entreabierto, coágulos en vagina y endocérvix. Estaba en tratamiento desde hacía 20 días con dosis elevadas de estrógenos, sin resultado alguno. Dosaje de 17 ceto-esteroides: 33,8 mg./24 horas. Urocitograma: 32% de células acidófilas superficiales. Se medica con dexametasona a razón de 3 mg. diarios durante 8 días. Una nueva determinación de 17 ceto-esteroides efectuada en tal momento revela descenso a 7,9 mg./24 horas. Reducción paulatina de la dosis del medicamento hasta 0,75 mg. diarios, manteniéndose los 17 ceto-esteroides por debajo de 6,9 mg./24 horas. La metrorragia cedió gradualmente hasta desaparecer por completo al mes de iniciarse la medicación. El orificio cervical externo es de diámetro normal. Continúa el embarazo sin inconvenientes, hallándose actualmente en el 5º mes de gestación, y aun con tratamiento corticoideo.

El uso de corticoides asociados a la medicación usual y utilizados como complemento en el tratamiento de los *carcinomas genitales* contribuye a reforzar la terapéutica e impedir la aparición de algunas consecuencias previsibles. Su mecanismo de acción se basa: en la

reposición mediante sustitución medicamentosa ante hipofunción suprarrenal ya preexistente o consecutiva a tratamientos quirúrgicos, actínicos o químicos; en su actividad anti-inflamatoria, capaz de inhibir la reacción infiltrativa celular del estroma tumoral y sus infecciones secundarias; en su capacidad de poner al organismo en condiciones de ser irradiado con dosis elevadas sin mayores inconvenientes; en el estímulo de la actividad metabólica y sus efectos favorables sobre el estado general y el psiquismo de la enferma. Las dificultades diagnósticas histológicas en tumores ulcerados y necróticos del cérvix podrán prevenirse, según Lax (229), mediante tratamientos locales de ungüentos con hidrocortisona. Kopman y col. (215) relataron resultados favorables y remisiones en metástasis del carcinoma de la mama, particularmente en su localización cerebral.

Asimismo satisfactorio es el tratamiento profiláctico o curativo de las *complicaciones de la irradiación*, en las que su uso se ha generalizado.

En virtud de su actividad antiexudativa, antiinflamatoria y antiproliferativa, se logra, así, acelerar la evolución favorable, en gran parte tórpida, de las radiodermitis, radiocelulitis, radionecrosis y reacciones actínicas vesicales e intestinales. Estas dos últimas, de particular interés y frecuencia en nuestra especialidad, podrán prevenirse mediante aplicaciones locales de corticoides en vejiga y recto, diariamente durante la primera semana de irradiación y más espaciadas posteriormente. Aconsejan con tal fin

Hüter y col. (186) el empleo de suspensión de prednisolona en dosis de 20 mg., asociado con sulfamida, vitamina A y ácido pantoténico disueltos en 30 y 50 ml. para instilaciones en vejiga y recto respectivamente. Wennemann y col. (398) han preconizado el empleo de corticosteroides en el diagnóstico diferencial de recidivas pelvianas y parametritis esclerosa postactínica o inflamatoria. En este último caso los resultados son favorables, mientras que los nódulos tumorales permanecen invariables. Suministra el medicamento asociado con terramicina para protección bacteriostática. Nuestra experiencia, al respecto, es satisfactoria, excepto en las reacciones fibrosas tardías.

Se ha invocado algunas ventajas derivadas de la corticoterapia en el *climaterio*, relacionadas, en nuestro concepto, con la existencia en tales casos de insuficiencia suprarrenal latente.

Resumiremos, finalmente, las indicaciones del tratamiento con corticosteroides en ginecología clasificándolas, de acuerdo a sus resultados, en tres grupos. El primero, basado en su actividad hormonal específica y cuya eficacia alcanza resultados espectaculares, comprende los hipercorticalismos virilizantes con alteraciones secundarias de la función ovárica. Los dos restantes, de resultados más variables, comprenden las afecciones ginecológicas que pueden beneficiar de las propiedades antiinflamatoria y antiproliferativa del medicamento, constituyendo este último en ocasiones un complemento de terapéuticas más específicas.

B I B L I O G R A F I A

1. ALBRIGHT, F., FORBES, A. P. y GRISWOLD, C. G.: *J. Clin. Endoc.*, 10, 230, 1950.
2. ALBRIGHT, F., SMITH, P. H. y FRASER, R. W.: *Am. J. Med. Sci.*, 204, 625, 1942.
3. ALFIERI, P.: *Min. Gin.*, 8, 337, 1956.
4. ALLEN, M. J. y CORWIN, A. H.: *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 117, 1950.
5. AMARAL FERREIRA, C. y ALDEIA, V.: *Ann. Brasilei. de Ginec.*, 42, 185, 1957.
6. AMATRUDA, Th.: *J. Clin. Endocrin. and Metabol.*, 20, 339, 1960.
7. ANDERSON, C. H. y col.: *Endocrinol.*, 64, 202, 1959.
8. ANDREOLI, C. y DURANDO, C.: *Min. Gin.*, 6, 397, 1954.
9. ANSELMINO, K. J.: *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, 18, 1215, 1958.
10. ASHBEL, R. y SELIGMAN, E.: *Endocrinol.*, 44, 565, 1949.
11. ASHWORTH, C. T. y col.: *Amer. J. Path.*, 35, 425, 1959.
12. AYRES, P. J., GARROD, O., TAIT, S. A. y TAIT, J. F.: *International Symposium on Aldosterone*, Boston, Little Brown y Co., 1958.
13. AYRES, P. J., GARROD, O., TAIT, S. A., TAIT, J. F. y WALKER, G.: *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinol.*, 11, 309, 1957.
14. BACH, H. G.: *Anaesthesist*, 6, 315, 1957.
15. BAGGETT, B., ENGEL, L. L., BALDERAS, L., LANMAN, G., SAVARD, K. y DORFMAN, R. I.: *Endocrinology*, 64, 600, 1959.
16. BAGNATI, E. P.: *Recientes Progresos en Ginecología y Obstetricia*. Edit. López. Libreros S. R. L., 63, 1962.
17. BARR, M.: *Science*, 130, 679, 1959.
18. BARTOLOMEI, G.: *Riv. Ost. Gin. Prat.*, 36, 420, 1954.
19. BARTOLOMEI, G. y LEOPARDI, G.: *Riv. Ost. Gin. Prat.*, 33, 420, 1951.
20. BARTTER, F. C., BIGLIERI, E. G., PRONOVE, P. y DELEA, G. S.: *International Symposium on Aldosterone*, Boston, Little, Brown y Co., 100, 1958.
21. BAULD, W. S.: *Biochem. J.*, 63, 488, 1956.
22. BAULIEU, E. E.: *Les Hypercorticisismes Surrénaliens*. Paris. Masson Cie, 1958.
23. BAXTER, J. S. J.: *Anat.*, 80, 139, 1946.
24. BECKER, W., KNICK, B., LORENZ, W. y MATZKER, J.: *Medizinische*, 1462, 1956.
25. BELL, P. H., HOWARD, K. S., SHEPHARD, R. G., FINN, B. M., y MEISENHOLDER, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5059, 1956.
26. BELT, W. D. y PEASE, D. C. J.: *Biophys. Biochem. Cytol.*, 2, 369, 1956.
27. BENOUN, J. R.: *Compt rendu Soc. franç. Gynec.*, 24, 182, 1954.
28. BERGENSTAL, D. M., HERTZ, R., LIPSETT, M. B. y MOY, R. H.: *Am. Int. Med.*, 53, 672, 1960.
29. BIGLIERI, E. C. y FORSHAM, P. H.: *Am. J. Med.* (en prensa).
30. BJORNEBOE, M. y col.: *J. Expert. Med.*, 93, 37, 1951.
31. BLACKMAN, S. S.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 78, 180, 1946.
32. BLOCH, E. y BENIRSCHKE, R.: *Endocrinol.*, 60, 789, 1957.
33. BOLOGNESI, M. y FERRARI, B.: *Quad. Clin. Ost. Gin.*, 11, 45, 1956.
34. BONGIOVANNI, A.: *J. Clin. Invest.*, 37, 1342, 1958.
35. BONGIOVANNI, A. y CLAYTON, G. M.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 94, 180, 1954.
36. BONGIOVANNI, A., DIGEORGE, A. M. y GRUMBACH, M. M.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 19, 1004, 1959.
37. BONGIOVANNI, A. y EBERLEIN, W. R.: *Metabolism*, 7, 457, 1958.
38. BONGIOVANNI, A., EBERLEIN, W. R. y CARA, J.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 14, 409, 1954.
39. BOTELLA LLUSIA, J.: *Arch. Esp. Morfol.*, 2, 151, 1942.

40. BOTELLA LLUSIA, J.: *Endocrinología de la mujer*. Edit. Científico-Médica, 1956.
41. BRADY, R. O., LUKENS, F. D. y GURIN, S.: *J. Biol. Chem.*, 193, 459, 1951.
42. BRAUN, M.: *Zoolog. Anz.*, 2, 238, 1879.
43. BRET, J.: *Giornate Luteali*, Paris, 74, 1954.
44. BRET, J.: *Revue Franç. Gyn. Obst.*, 53, 855, 1958.
45. BRET, J. y BARDIAUX, M.: *Pres. Méd.*, 61, 891, 1953; *La Sem. Hop.*, 13, 727, 1955.
46. BRET, J. y BARDIAUX, M.: *Ann. Endocrin.*, 16, 595, 1955.
47. BRET, J. y GOHNS.: *Gyn. et Obst.*, 52, 487, 1953.
48. BRET, J. y LEGROS, R.: *Thérapie*, 12, 1, 1957.
49. BROOKS, R. V. y PRUNTY, F. T. G.: *J. Endo.*, 21, 263, 1960.
50. BROSTER, L. R.: *Lancet*, 226, 830, 1934.
51. BROSTER, L. R. y VINES, H. W. C.: *Adrenal CórteX*. London. H. K. Lewis and Co., 1933.
52. BUSH, I. E. y MAHESCH, V. B.: *J. Endo.*, 18, 1, 1959.
53. BUTLER, A. M., ROSS, R. A. y TALBOT, N. B.: *J. Pediat.*, 15, 831, 1939.
54. BUXTON, C. L. y VANDE WIELDE, R.: *New England J. Med.*, 251, 293, 1954.
55. CAHILL, G. F.: *New England J. Med.*, 218, 803, 1938.
56. CAHILL, G. F., LOEB, R. F., KURZROK, R., STOUT, A. P. y SMITH, F. M.: *Surg., Gynec. and Obst.*, 62, 287, 1936.
57. CAHILL, G. F., MELIKOW, M. M. & DARBY, H. H.: *Surg. Gynec. and Obst.*, 74, 281, 1942.
58. CAMUS, J. y col.: *La Sem. Hop.*, 30, 66, 1954.
59. CALLOW, R. K.: *Ciba Colloquia on Endocrinol.*, 2, 271, 1952.
60. CANDEFROY, M.: *J. Soc. Med. Lille*, 74, 391, 1956.
61. CANTAROW, A.: *Science*, 90, 375, 1939.
62. CAPPER y MOSER: *Amer. y Med. Sci.*, 239, 261, 1960.
63. CASSANO, F.: *Congr. Soc. Ital. Ost. y Gin.* Edit. Arti Grafiche Sav. Nápoles, 1, 408, 1960.
64. CATALDI, G.: *Folia Endocrin.*, 5, 1952.
65. CEIKA, L. A. y DE VRIES, J.: *Lancet*, 1, 312, 1960.
66. CENTARO, A. y RIO, F.: *Riv. Ost. Gin.*, 14, 693, 1959.
67. CLAUSE, H. J.: *Endocrinology*, 27, 989, 1940.
68. COHEN, R. B., CHAPMAN, W. V. y CASTLEMAN, B.: *Am. J. Path.*, 35, 57, 1959.
69. COHEN, R. B., TOLL, G. D. y CASTLEMAN, B.: *Cáncer*, 13, 812, 1960.
70. COLLINS, C. G. y JONES, F. B.: *Obst. and Gin.*, 9, 533, 1960.
71. COLLINS, C. G., PENT, D., y JONES, F. B.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 80, 1005, 1960.
72. CONN, J. W.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 45, 6, 1955.
73. CONN, J. W.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 45, 661, 1955.
74. CONN, J. W.: *J.A.M.A.*, 172, 1650, 1960.
75. CONN, J. W., FAJANS, S. S., LOUIS, L. H., y JOHNSON, B.: *Proc. 2nd Clinical ACTH Conf.*, 1, 531, Philadelphia, Blakinston Co., 1951.
76. CONN, J. W. y LOUIS, L. H.: *Ann. Int. Med.*, 44, 1, 1956.
77. COPE, O. y RAKER, J. W.: *New England J. Med.*, 253, 119, 1955; 253, 165, 1955.
78. COX, R. I. y FINKELSTEIN, M.: *J. Clin. Invest.*, 36, 1726, 1957.
79. CUSHING, H.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 50, 137, 1932.
80. GUTTLER, H. H., POWER, M. H. y WILDER, R. M.: *J.A.M.A.*, 111, 117, 1938.
81. DAILY, W. J. R. y GANONG, W. F.: *Endocrinol.*, 62, 442, 1958.
82. DALTON, A. J.: *Anat. Rec.*, 121, 281, 1955.
83. DAMIANI, N.: *Quad. Ost. Gin.*, 7, 1, 1952.
84. DAVISON, W. M. y SMITH, D. R.: *Brit. M. J.*, 2, 6, 1954.
85. DEANESLY, R.: *Proc. Roy. Soc.*, 103, 523, 1928.
86. DECIO, R. y CENTARO, A.: *Riv. Ost. e Gin.*, 6, 326, 1951.
87. DECIO, R. y LEONI, R.: *Riv. Ost. e Gin.*, 10, 61, 1955.

88. DEL CASTILLO, E. B., TRUCCO, E. y MANZUOLI, J.: *Presse Méd.*, 58, 783, 1950.
89. DELLEPIANE, G.: *Min. Gin.*, 1, 49, 1949.
90. DELORME, P. y GENEST, J.: *Canad. M. J.*, 81, 893, 1959.
91. DE MORAES, A. y PEANO, M.: *Gynec. et Obstet.*, 57, 244, 1958.
92. DEMPSEY, E. W. y WISLOCKI, G. B.: *Physiol. Rev.*, 26, 1, 1946.
93. DE ROBERTIS, E. y SABATINI, D.: *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 4, 667, 1958.
94. DEVIS, R. y VANEK, R.: *Ann. Endocr.*, 15, 196, 1954.
95. DEWITZKY, W.: *Beitr. z. Path. Anat. u. z. allg. Path.*, 52, 431, 1912.
96. DOBRINER, K.: *Ciba colloquia on Endocrinol.*, 2, 170, 1952.
97. DORFMAN, R. I.: *Adrenal Cortex Transactions*. 1 Vol. 1953.
98. DORFMAN, R. I.: *Proc. IV Intern. Congress of Biochem.* Vol. 4: Biochemistry of Steroids, p. 175. Pergamon Press, 1959.
99. DORFMAN, R. I. y SHIPLEY, R. A.: *Androgens*. Edit. John Wiley & Sons, Inc., N. Y. 1956.
100. EALES, L. y LINDER, G. C.: *Quart. J. Med.*, 25, 539, 1956.
101. EARLE, D. F.: *Am. J. Med.*, 11, 283, 1951.
102. ELIAS, H. y PAULY, J. E.: *Endocrinol.*, 58, 714, 1956.
103. ELLIOT, T. R. y ARMOUR, S. J.: *Path. Bact.*, 15, 481, 1911.
104. ELLIOT, T. R. y TUCKETT, I.: *Physiol.*, 34, 332, 1906.
105. ELLISON, E. T. y BURCH, J. D.: *Endocrinology*, 20, 746, 1936.
106. EMERY, F. E. y WINTER, C. A.: *Anat. Rec.*, 60, 381, 1934.
107. ENGEL, F. I. y SCOTT, J. L.: *J. Clin. Investigation*, 29, 151, 1950.
108. FARBER, J. E., GUSTINA, F. J. y POSTOLOFF, A. V.: *Am. J. Dis. Child.*, 65, 593, 1943.
109. FARREL, G.: *Recent. Prog. Hormone Res.*, 15, 275, 1959.
110. FARREL, G. y col.: *J. Clin. Endocrinol.*, 15, 852, 1955.
111. FEIRING, E. H., DAVIDOFF, L. M. y ZIMMERMAN, H. N.: *J. Neuropath.*, 12, 205, 1953.
112. FELISAZ, M. G.: *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 7, 438, 1955.
113. FINKELSTEIN, M. y SHOENBERGER, J.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 19, 608, 1959.
114. FERGUSON-SMITH, M. A.: *Arch. Int. Med.*, 105, 627, 1960.
115. FERGUSON-SMITH, M. A.: *Tr. Assoc. Am. Phys.*, 73, 60, 1961.
116. FERGUSON-SMITH, M. A.: *Fertility and Sterility*, 13, 34, 1962.
117. FERIN, J.: *I Cong. Int. Endoc. Copenhagen*, 1960.
118. FERRARIS, G.: *Min. Gin.*, 5, 23, 1953.
119. FERRARIS, G. y MASSONE, G.: *Min. Gin.*, 5, 579, 1953.
120. FIBIGER, J.: *Virchow Arch. Path. & Anat.*, 181, 593, 1943.
121. FORD, C. E. y HAMMERTON, J. L.: *Nature*, 178, 1020, 1956.
122. FORD, C. E., JACOBS, P. A. y LAJTHA, L. G.: *Nature*, 181, 1564, 1958.
123. FORD, C. E., POLANI, P. E., BRIGGS, J. H. y BISHOP, P. M.: *Nature*, 183, 1030, 1959.
124. FOUAD y HEFNAWI: *Acta Endocrinológica*, 35, 799, 1960.
125. FRASER, R., ALBRIGHT, F. y SMITH, P. H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 1, 297, 1941.
126. FRANZA, C.: *Arch. Ost. Gin.*, 62, 593, 1952.
127. FRENKEL, J. K.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 103, 552, 1960.
128. GALANTE, M., RUKES, J. M., FORSHAM, P. H., WOOD, D. A. y BELL, H. G.: *Ann. Surg.*, 140, 502, 1954.
129. GALLAGHER, T. F., KAPPAS, A., HELLMAN, L., LIPSETT, M. B., PEARSON, O. H. y WEST, C. D.: *J. Clin. Invest.*, 37, 794, 1958.
130. GALLI, G. y col.: *Min. Chir.*, 13, 327, 1958.
131. GASPARRI, F. y col.: *Riv. Ost. Gin.*, 9, 503, 1958.
132. GAUNT, R.: *Recent Prog. Hormone Res.*, 6, 247, 1951.
133. GEIST, S. H., GAINES, J. A. y POLLACK, A. D.: *Am. J. Obst. & Gyn.*, 38, 786, 1939.

134. GENEST, J. y col.: *Proc. Soc. Expert. Biol. Med.*, 97, 676, 1958.
135. GEORGE, A. M. y col.: *J. Clin. Endocr.*, 16, 1281, 1956.
136. GERLI, M.: *Riv. Ost. Gin.*, 14, 43, 1959.
137. GESCHICKTER, G.: *Am. J. Cancer*, 23, 104, 1935.
138. GIROUD, C. J. P. y col.: *Aldosterone*. Churchill, 1958.
139. GLICK, D. y GREENBERG, L. J.: *Endocrinology*, 63, 778, 1958.
140. GLYNN, E. E.: *Quart. J. Med.*, 5, 157, 1912.
141. GOLD, J. J.: *J. Clin. Endocr.*, 17, 296, 1957.
142. GOLD, J. J., y FRANK, R.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 75, 1034, 1958.
143. GOLD, J. J. y SCOMMEGNA, A.: *Clin. Obst. and Gin.*, 1068, 1960.
144. GOLD, J. J. y SCOMMEGNA, A.: *Clinical Obstetrics and Gynecology* (Greenblatt R. B. y Montgomery T. L.) Edit. Hoeber Harper, 1068, 1960.
145. GOLDZIEHER, M. A.: *The Adrenals*, New York, MacMillan Co., 1929.
146. GOLLA, Y. M. L. y REISS, M.: *J. Physiol.*, 100, 1, 1941.
147. GOODMAN, L. S. y GILMAN, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, MacMillan, 1649, 1955.
148. GOTH, A.: *Acta Endocrinol.*, 35, 789, 1960.
149. GOTTSCHAU, M.: *Arch. Anat. u. Entwickl.*, 412, 1883.
150. GRANT, J. K., FORREST, A. M. y SYMINGTON, T.: *Acta Endo.*, 26, 195, 1958.
151. GRAY, S. J. y col.: *J. Clin. Invest.*: 30, 643, 1951.
152. GREEP, R. O., y DEANE, H. W.: *Endocrinol.*, 40, 417, 1947; 54, 43, 1959.
153. GREEP, R. O. y DEANE, H. W.: *Ann. New York Acad. Sc.*, 50, 596, 1949.
154. GRILLO, R. y DI LEO, S.: *Cong. Soc. Ital. Ost. Ginec.*, 48, 717, 1960.
155. GROLLMAN, A.: *The Adrenals*. Williams & Wilkins Co., 1936.
156. GROSSI, G.: *Ann. Ost. Gin.*, 72, 1128, 1950.
157. GRUMBACH, M. M., DUCHARME, J. R. y MOLOSHOK, R. E.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 19, 1369, 1959.
158. GÜNTHER, H. E.: *Med. Klin.*, 53, 1270, 1958.
159. HALL, K. y KORENCHEVZKY, V.: *J. Physiol.*, 91, 365, 1938.
160. HARRISON, J. H., THORN, G. W. y KENKINS, D.: *Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg.*, 44, 85, 1952.
161. HARTENBACH, W.: *Münch. med. Wschr.*, 99, 1582, 1957.
162. HARTENBACH, W.: *Med. Klin.*, 53, 491, 1958.
163. HARTENBACH, W. y RITTER, F.: *Münch. med. Wschr.*, 99, 215, 1957.
164. HASHIMOTO, E. I.: *Anat. Rec.*, 81, 205, 1940.
165. HASSE, W.: *Bruns' Beitr. Klin. Chir.*, 196, 1958.
166. HEARD, R. D. H. y col.: *Rec. Prog. Horm. Res.*, 12, 45, 1956.
167. HECHTER, O. y PINCUS, G.: *Physiol. Rev.*, 34, 459, 1954.
168. HECHTER, O., KROHN, I., y HARRIS, J.: *Endocrinology*, 31, 439, 1942.
169. HECHTER, O., SOLOMON, M. M., ZAFFARONI, A., y PINCUS, G.: *Arch. Biochem.* 46, 201, 1953.
170. HECHTER, O., ZAFFARONI, A., JACOBSON, R. P., LEVÝ, H., JEANLOZ, R. W., SCHENKER, V. y PINCUS, G.: *Recent Prog. Horm. Res.*, 6, 215, 1951.
171. HEINBECKER, P., O'NEAL, L. W. y ACKERMAN, L. U.: *Surg. Gyn. and Obstet.*, 105, 21, 1957.
172. HERTOGHE, J., CRABBE, J., DUCKERT-MAULBETSCH, A. y MULLER, A. F.: *Acta Endocr.*, 20, 139, 1955.
173. HILL, W. C. O.: *J. Anat.*: 72, 71, 1937.
174. HOET, J. J.: *L'exploration dynamique de la fonction cortico-surrénalienne*. Ed. Aracia, Bruselas 1961.

175. HOSEMANN, H.: *Med. Klin.*, 53, 2071, 1958.
176. HOUSSAY, B. A., BIASOTTI, A., MAZZOCCO, P. y SAMMARTINO, R.: *Compte rendu Soc. Biol.*, 114, 737, 1933.
177. HOWARD, E.: *Am. J. Anat.*, 40, 251, 1927.
178. HOWARD, E.: *Anat. Record.*, 77, 181, 1940.
179. HOWARD, J. E. y WHITEHALL, M. R.: *Internat. Clin.*, 4, 50, 1937.
180. HUGGINS, C. y BERGENSTAL, D. M.: *Cancer Res.*, 12, 134, 1952.
181. HURTIG, A.: *Canad. Med. Ass. J.*, 72, 123, 1955.
182. HURTIG, A.: *Cong. Int. Gynec. D'Obst. Montreal*, 1, 706, 1958.
183. HURXTHAL, L. M. y O'SULLIVAN, J. B.: *Ann. Int. Med.*, 51, 1, 1959.
184. HÜTER, K. A.: *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, 18, 1223, 1958.
185. HÜTER, K. A.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 84, 2153, 1959.
186. HÜTER, K. A. y MÜLLER, H. G.: *Strahlentherapie*, 107, 462, 1958.
187. IANNACCONE, A., GABRILOVE, J. L., SOHVAL, A. R. y SOFFER, L. J.: *N. Eng. J. Med.*, 261, 775, 1959.
188. IANNIRUBERTO, A.: *Cong. Soc. Ital. Ost. Ginec.*, 48, 724, 1960.
189. IANNIRUBERTO, A.: *Cong. Soc. Ital. Ost. Ginec.*, 48, 729, 1960.
190. INGLE, D. J.: *Endocrinol.*, 34, 191, 1944.
191. INGLE, D. J.: *Jour. Clin. Endocrinol.*, 10, 1312, 1950.
192. INGLE, D. J., PRESTRUD, M. C. y NEZAMIS, J. E.: *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 67, 321, 1948.
193. INGLE, D. J. y THORN, G. W.: *Am. J. Physiol.*: 132, 670, 1941.
194. INVERSEN, T.: *Pediatrics*, 16, 875, 1955.
195. IVERSON, L.: *Surg. Gynec. & Obst.*, 84, 213, 1947.
196. JACKSON, W. P. U., ZILBERG, B., LEWIS, B. y MACKENZIE, D.: *Brit. Med. J.*, 2, 130, 1958.
197. JAGIELLO, G.: *Bull. Tufts. M. E. Med. Center*, 5, 9, 1959.
198. JAILER, J. W., GOLD, J. J. y WALLACE, E. Z.: *Am. J. Med.*, 16, 340, 1954.
199. JAOUDE, F. A., BAULIEU, E. E. y JAYLE, M. F.: *Acta Endocri.*, 26, 30, 1957.
200. JAUDON, J. C.: *J. Pediatr.*, 28, 737, 1946.
201. JAVERT, C. T. y FINN, W. F.: *Cancer*, 4, 60, 1951.
202. JAYLE, M. F. y col.: *C. R. Soc. Franç. Gyn.*, 24, 105, 1954.
203. JAYLE, M. F., MALASSIS, D. y PINAUD, H.: *Acta Endo.*, 31, 1, 1959.
204. JAYLE, M. F., WEINMANN, S. H., BAULIEU, E. E. y VALLIN, T.: *Acta. Endo.*, 29, 513, 1958.
205. JONES, C. y SPALDING, M. H. J.: *Endocrinol.*, 10, 245, 1954.
206. JONES, G. S. y EVERETT, H. S.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 52, 614, 1946.
207. JONES, G. S., HOWARD, J. E. y LANGFORD, H.: *Fertil. & Steril.*, 4, 49, 1953.
208. JONES, I. C.: *The adrenal cortex*. Cambridge University Press. 1957.
209. JONES, H. W. y JONES, G. E. S.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 68, 1330, 1954.
210. KAPPAS, A., PEARSON, O. H., WEST, C. D. y GALLAGHER, T. F.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 16, 517, 1956.
211. KEATING, F. R., RYNEARSON, E. H. y POWER, M. H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 2, 53, 1942.
212. KLINE, I. T.: *Endocrinol.*, 61, 85, 1957; 63, 335, 1958.
213. KNIGHT, C. D., TRICHEL, B. E. y MATHEWS, W. R.: *Ann. Surg.*, 151, 349, 1960.
214. KOELLIKER, A.: *Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Thiere*, Leipzig, Wilhelm Engelmann 1879.
215. KOPMAN, S., NAGAMANI, D., BUENGER, R. y TAYLOR, S. G.: *Cancer*, 11, 226, 1958.
216. KOSTER, H. y KASMAN, L. P.: *Arch. Surg.*, 45, 272, 1942.
217. KOVACH, R. D. y KYLE, L. H.: *Am. J. Med.*, 24, 981, 1958.

218. KOVACIC, N., MATOVINOVIC, J. y PROSENJAK, M.: *Acta Endocrinol.*, 24, 393, 1957.
219. KRUMHOLZ, K. M. y col.: *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.*, 10, 625, 1958.
220. KURLAND, I. I. y C. H. LOUGHRAN.: *Sinop. Obst. Gin.*, 8, 428, 1961.
221. KYLE, L. H. y O'DONOVAN, T. F.: *J. Clin. Endocr.*, 10, 370, 1950.
222. LANDING, B. H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 14, 425, 1954.
223. LANGERON, L. y LOBEAC, P.: *Ann. Méd.*, 24, 249, 1938.
224. LANMAN, J. T.: *Endocrinol.*, 61, 1281, 1956.
225. LANTHIER, A.: *J. Clin. Endo. & Metab.*, 20, 1587, 1960.
226. LANTHIER, A., y SANDOR, T.: Preliminary Report, *Metab.*, 9, 861, 1960.
227. LAQUEUR, G. L.: *Science*, 112, 429, 1950.
228. LARSON, P. S., HENNIGAR, G. R., FINNEGAN, J. K., SMITH, R. B. y HAAG, H. B.: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 115, 408, 1955.
229. LAX, H.: *Arch. f. Gynäk.*, 189, 387, 1957.
230. LESCHER, F. H. y ROBB-SMITH, A. H. T.: *Quart. J. Med.*, 4, 23, 1935.
231. LEVER, J. D.: *Amer. J. Anat.*, 97, 409, 1955; *Endocrinol.*, 57, 621, 1955.
232. LEVER, J. B.: *J. Biophys y Biochem. Cytol.*, 2, 313, 1956.
233. LEWIS, R. A., KLEIN, R. y WILKINS, L.: *J. Clin. Endocrinology*, 10, 703, 1950.
234. LIDDLE, G. W., ISLAND, D., LANCE, E. M. y HARRIS, A. P.: *J. Clin. Endocrin.*, 18, 906, 1958.
235. LLAURADO, J. G.: *Proc. Univ. Otago Med. School*, 33, 19, 1955.
236. LLAURADO, J. G.: *Lancet*, 1, 1295, 1955.
237. LLAURADO, J. G.: *Clin. Chim. Acta*, 1, 236, 1956.
238. LLAURADO, J. G.: *J.A.M.A.*, 167, 1229, 1958.
239. LOEB, R. F., BENEDICT y LELAND: *J. Exper. Med.*, 57, 775, 1933.
240. LONG, C. N. H.: *Bull. New York Acad. Med.*, 23, 260, 1947.
241. LONG, C. N. H. y LUKENS, F. D. W.: *J. Exper. Med.*, 63, 465, 1936.
242. LUSE, S. A.: *The Adrenal Cortex*. Edit. Moon H. D., 46, 1961.
243. MACGREGOR, W. G., SPENCER, A. G. y SWYER, G. I. M.: *J. Obstet. & Gynec. Brit. Empire*, 67, 465, 1960.
244. MAGNIN, P. y GABRIEL: *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.*, 11, 300, 1959.
245. MANCINI, R. E., QUAIFFE, J. F. y MALBEC, E. F.: *Acta Endocrinológica*, 35, 793, 1960.
246. MANERY, J. F. y SOLANDT, D. Y.: *Am. J. Physiol.*, 133, 376, 1941.
247. MANNHERZ, H. K. y col.: *Arch. für Gynaec.*, 185, 141, 1955.
248. MARBERGER, E., BOCCABELLA, R. A. y NELSON, W. O.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 89, 488, 1955.
249. MARCHAND, F.: *Festschrift Virchow*, 1, 537, 1891.
250. MARCHESI, F.: Edit. Minerva Med., Torino 1955. *Attuali orientamenti sulla terapia ormonale in ginecologia.*
251. MARCHESINI, L.: *Riv. Ost. Gin. Prat.*, 40, 747, 1958.
252. MARINE, D.: *Ann. Int. Med.*, 4, 423, 1930.
253. MARINE, D., MANLEY, O. F. y BAUMAN, E. J.: *J. Exper. Med.*, 40, 429, 1924.
254. MASSANO, y MONTICELLI, S.: *Min. Gin.*, 5, 222, 1953.
255. MASSONE, G.: *Min. Gin.*, 5, 15, 1953.
256. MAURIZIO, E. y PASETTO, N.: *Min. Med.*, 46, 1708, 1955.
257. MAURIZIO, E. y PASETTO, N.: *Min. Gin.*, 8, 155, 1956.
258. MIGEON, C. J. y GARDNER, L. I.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 12, 1513, 1952.
259. MIGLIAVACCA, A.: *Atti IVº Congresso Naz. di Anatomia*, 217, 1933.
260. MIGLIAVACCA, A.: *Folia Gynaecologica*, 30, 309, 1933.
261. MIGLIAVACCA, A.: *Ann. Ost. Gin.*, 72, 730, 1950.
262. MIGLIAVACCA, A.: *Ann. Ost. Gin.*, 72, 828, 1950.

263. MIGLIAVACCA, A.: *Ann. Ost. Gin.*, 72, 943, 1950.
264. MIGLIAVACCA, A.: *Ann. Ost. Gin.*, 77, 453, 1955.
265. MIGLIAVACCA, A.: *Ann. Ravasini*, 1 Ottobre 1958.
266. MIGLIAVACCA, A.: *Atti Soc. Ital. di Ost. y Gin.*, Palermo 1960.
267. MIGLIAVACCA, A.: Prime ricerche sullo spirolattone in clinica ginecologica. Simposio sull'aldosterone. Numero speciale di *Endocrinologica*, 1960.
268. MILLER, R. A.: *Amer. J. Anat.*, 92, 239, 1953.
269. MINER, R. W.: *Ann. New York Acad. Sc.*, 56, 623, 1953.
270. MISURALE, F. y POMINI, P.: *Minerva Ginecol.*, 10, 1958.
271. MITSUKURI, A.: *Quart. J. Micr. Sc.*, 22, 17, 1882.
272. MOERI, E.: *Acta Endocrinológica*, 8, 259, 1951.
273. MONACO, H.: *Rev. Asoc. Méd. Argent.*, 75, 168, 1961.
274. MOORE, K. L., GRAHAM, M. A. y BARR, M. L.: *Surg. Gynec. & Obst.*, 96, 641, 1953.
275. MORRIS, J. M.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 65, 1192, 1953.
276. MOSLER, W.: *Med. Klin.*, 53, 1058, 1958.
277. MULROW, P. J., COHN, G. L. y YESNER, R.: *Yale J. Biol. & Med.*, 31, 363, 1959.
278. MURRAY, E. G.: *Ann. Ost. e Ginec.*, 78, 118, 1956.
279. MURRAY, E. G.: *Proc. II World Congr. on Fert. & Ster.*, 1, 1199, 1956.
280. MURRAY, E. G., ENRIORI, C. L., ROBERTI, V., MOUNIER, C. H. y SIMONE, L. H.: *Rev. Soc. Obst. y Gin. Bs. As.*, en prensa, 1962.
281. NABARRO, J. D. N., MOXHAM, A., SLATER, J. D. H. y WALKER, G.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 57, 552, 1958.
282. NARPOZZI, A.: *Attual. Ost. Gin.*, 3, 4, 1957.
283. NEHER, R.: *Aldosterone*. Edit. A. F. and O'Connor, C. M., Boston, Little, Brown & Co., 1958.
284. NEHER, R. y WETTSTEIN, A.: *Acta Endocrinol.*, 18, 386, 1955.
285. NELSON, D. H. y SAMUELS, L. T.: *J. Clin. Endocr.*, 12, 519, 1952.
286. NELSON, A. A. y WOODARD, G.: *Fed. Proc.*, 7, 277, 1948.
287. NELSON, A. A. y WOODARD, G.: *Arch. Path.*, 48, 387, 1949.
288. NETTER, A., LAMBERT, A., LUMBROSO, P., MAUVAIS, P. y CAURIER, D.: *Endocrinologiae Progressus*, 1 Vol. 373, 1961.
289. NEWMAN y col.: *Endocrinol.*, 63, 723, 1958.
290. NICOLOSI, G. y col.: *Folia Endocrin.*, 4, 918, 1958.
291. NOALL, M. W. y col.: *Science*, 126, 1002, 1957.
292. NOWACZYNSKY, W. J., GOLNER, M. y GENEST, J.: *Jour. Lab. Clin. Med.*, 45, 818, 1955.
293. NUSIMOVICH, B., DOMINGUEZ, M., CIONFRINI, I., ROSNER, J. y FERROU, C.: *Rev. Arg. Endocrinol. Metab.*, 1, 162, 1957.
294. O'DONELL, W. M., FAJANS, S. y WINBAUN, J. C.: *Arch. In. Med.*, 88, 28, 1951.
295. OPPENHEIMER, B. S., GLOBUS, J. H., SILVER, S. y SHASKAN, D.: *Trans. Assoc. Amer. Phys.*, 50, 371, 1935.
296. PAGANI, C.: *Riv. Ost. Gin. Prat.*, 38, 845, 1956.
297. PALADE, G. E. J.: *Histochem. Gytochem.*, 1, 188, 1953.
298. PATERSON, R. E., HERTZ, R. y LUBS, H. A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 94, 421, 1957.
299. PATRONO, V. y NICOLOSI, G.: *The Lancet*, 19, 656, 1960.
300. PAULY, J. E.: *Endocrinol.*, 60, 247, 1957.
301. PEARCE, C. W., CHANDLER FOOT, N., JORDAN, G. L. Jr., LAW, S. W. y WANTZ, G. E. Jr.: *Surg. Gyn. Obst.*, 111, 3, 274, 1960.
302. PEARSON, O. C.: Citado por Moon H. D.
303. PEERMAN GORDON, C. y MCGANITY, W.: *South M. J.*, 50, 374, 1957.

304. PERLA, D., FREIMAN, D. G., SANDBERG, W., y GREENBERG, S. S.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 43, 397, 1940.
305. PERLOFF, W. H., CHANNIK, B. J., HADD, H. E. y NODINE, J. H.: *Fertil. & Steril.*, 9, 1958.
306. PERLOFF, W. H., CHANNIK, B. J., SUPLICK, B. y CARRINGTON, E. R.: *J.A.M.A.*, 167, 2041, 1958.
307. PERLOFF, W. H., HADD, H. E., CHANNICK, B. J. y NODINE, J. H.: *Arch. Int. Med.*, 100, 981, 1957.
308. PERLOFF, W. H. y col.: *Fertil. a. Steril.*, 9, 247, 1958.
309. PERRINI, F.: *Ann. Ost. Gin.*, 80, 651, 1958.
310. PERRINI, M. y PILIEGO, N.: *Min. Med.*, 80-2, 74, 2897, 1959.
311. PESONEN, S. y MIKKONEN, R.: *Acta. Endo.*, 27, 170, 1958.
312. PESONEN, S., TIMONEN, S. y MIKKONEN, R.: *Acta Endo.*, 30, 405, 1959.
313. PETERSON, R. E., KARRER, A. y GUERRA, S. L.: *Anal. Chem.*, 29, 144, 1957.
314. PHILIPP, E.: *Acta Ginecológica*, 2, 449, 1951.
315. PINTO, R. M.: *Obst. Gin. Lat. Amer.*, 18, 255, 1960.
316. PLATE, W. P.: *Acta Endocrin.*, 8, 17, 1951.
317. PORTER, C. y SILBER, R. H.: *J. Biol. Chem.*, 185, 201, 1950.
318. PRADER, A.: *Helvet. Acta. Ped.*: 9, 231, 1954.
319. PRADER, A.: *Helvet. Acta. Pediat.*, 13, 5, 1958.
320. PRADER, A.: *Helvet. Acta. Pediat.*, 13, 426, 1958.
321. PREISLER: *Zentr. Gyn.*, 657, 1960.
322. PRIOR, C. y ROCCI, V.: *Riv. Ost. Gin. Prat.*, 33, 455, 1951.
323. PRITCHARD, E.: *Sect. Study Dis. Child. Proc. Soc. Roy. Soc. Med.*, 11, 35, 1918.
324. PRUNTY, F. T. G.: *Brit. Med. J.*, 2, 615, 1956; 2, 673, 1956.
325. PRUNTY, F. T., BROOKS, R. V. y MATTINGLY, D.: *Brit. M. J.*, 2, 1554, 1955.
326. REDDY, W., JENKIS, D. y THORN, G. W.: *Metabolism.*, 1, 512, 1952.
327. REESE, J. D. y MOON, H. D.: *Anat. Rec.*: 70, 543, 1938.
328. REIFENSTEIN, E. C.: *Progresos de la Ginecología* (Meigs y Sturgis). Edit. Científico-Médica, 314, 1953.
329. RICCA, A.: *Rev. As. Bioquí. Arg.*, 22, 11, 1957.
330. ROBECCHI, E.: *Min. Gin.*, 5, 582, 1953.
331. ROBECCHI, E.: *Min. Gin.*, 10, 500, 1958.
332. ROBINSON, F. J., POWER, M. H. y KEPLER, E. J.: *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 16, 577, 1941.
333. ROGERS, W. F. y WILLIAMS, R. H.: *Arch. Path.*, 44, 126, 1947.
334. ROGOFF, J. M. y STIUART, G. N.: *Ann. J. Physiol.*, 86, 25, 1928.
335. ROSENBERG, A. A.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 16, 1364, 1956.
336. ROSENFELD, G. y BASCOM, W. D.: *J. Biol. Chem.*, 222, 565, 1956.
337. ROWNTREE, L. G.: *A.M.A.*, Chicago, 1935.
338. RUIZ-RIVAS, M.: *Arch. Esp. Urol.*, 4, 228, 1948.
339. SALASSA, R. M., KEARNS, T. P., KERNOHAN, J. W., SPRAGUE, R. G. y MacCARTY, C. S.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 19, 1523, 1959.
340. SALHANICK, H. y BERLINER, D. L.: *J. Biol. Chem.*, 227, 583, 1957.
341. SALUS, F.: *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 148, 574, 1933.
342. SALVADORI, B., y CHIAIA, F. E.: *Cong. Soc. Ital. Ost. Ginec.*, 48, 834, 1960.
343. SANDBERG, H. y col.: *J. Clin. End.*, 18, 1268, 1958.
344. SAPEIKA, N.: *Arch. Int. Med.*, 82, 263, 1948.
345. SCHOUR, I. y ROGOFF, J. M.: *Science*, 83, 267, 1936.
346. SCOW, R. O. y col.: *Fed. Proc.*, 17, 144, 1958.

347. SEELEN, J. C.: *Act. Endo.*, 34, 457, 1960.
348. SEGALOFF, A.: *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.*, 15, 373, 1955.
349. SEGALOFF, A.: *J. Lab. Clin. Med.*, 45, 219, 1955.
350. SEGALOFF, A.: *Proc. 3º Pan American Endoc. Cong.*, 1, 229, 1956.
351. SHEEHAN, L. H., SUMMERS, V. K. y NICHOLDS, J.: *Lancet*, 1, 312, 1953.
352. SHELLING, D. H.: *Parathyroids in Health and Disease*. St. Louis, C. V. Mosby Co., 1935.
353. SHERMANN, R. P.: *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 64, 1, 1957.
354. SHUMACKER, H. B. y FIROR, W. M.: *Endocrinology*, 18, 676, 1934.
355. SHWARTZMAN, G. (Ed.): *Section on Microbiology*, Symposium N° 6, 1953.
356. SILBER, R. H. y BUSCH, R. D.: *J. Clin. Endocr.*, 16, 1335, 1956.
357. SILVESTRINI, F. y col.: *I Cong. Int. Endoc.*, Copenhagen, 1960.
358. SOFFER, L. J., DORFMAN, R. I. y GABRILOVE, J. L.: *The Human Adrenal Gland*. Filadelfia. Lea y Febiger, 1961.
359. SOFFER, L. J., IANNACONE, A. y GABRILOVE, J. L.: *Am. J. Med.*, 30, 129, 1961.
360. SOKOLOFF, L., SHARP, J. T. y KAUFMAN, E. H.: *Arch. Int. Med.*, 88, 627, 1951.
361. SPAULDING, W. V., OILLE, W. A. y GORNALL, A. G.: *Ann. Int. Med.*, 42, 444, 1955.
362. SPRAGUE, R. G.: *Am. J. Med.*, 10, 567, 1951.
363. SPRAGUE, R. G.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 46, 1070, 1953.
364. SPRAGUE, R. G., SALASSA, R. M., RANDALL, R. V., SCHOLZ, D. A., PRIESTLEY, J. T., WALTERS, W. y BULBULIAN, A. H.: *Arch. Int. Med.*, 98, 389, 1956.
365. STACHENKO, J. y GIROUD, C. J. P.: *Endocrinol.*, 64, 730, 1959.
366. STAEMMLER, H. J.: *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, 18, 1201, 1958.
367. STAEMMLER, H. J.: *Geburt. u. Frauenh.*, 18, 1210, 1958.
368. STAEMMLER, H. J.: *Zbl. Gyn.*, 1655, 1958.
369. STATLAND, H. y LERMAN J.: *Jour. Clin. Endocrinol.*, 19, 1401, 1950.
370. STEIN, I. F.: *New England, J. Med.*, 259, 420, 1958.
371. STEIN, I. F. y LEVENTHAL, M. L.: *Am. J. Obst. & Gynee.*, 29, 181, 1935.
372. STERNBERG, W. H.: *Am. J. Path.*, 25, 493, 1949.
373. STONER, H. B., WHITELEY, H. J. y EMERY, J. L.: *J. Path. Bact.*, 66, 171, 1953.
374. SUDDS, M. V. N.: *Endocrinology*, 26, 895, 1940.
375. SWANN, H. G.: *Physiol. Rev.*, 20, 493, 1940.
376. SWINYARD, C. A.: *Anat. Rec.*, 76, 69, 1940.
377. SYMINGTON, T. y col.: *Ciba foundation colloquia on endocrinol.*, 12, 102, 1958.
378. TACHELLA COSTA, A.: *Día Méd.*, 31, 69, 1871, 1959.
379. TANAKA, A., MIYAKE, T. y MINESITA, T.: *Acta Endocrinológica*, 35, 767, 1960.
380. THOMASCHECK, G.: *Aerztl. Wschr.*, 13, 476, 1958.
381. THORNE, M. G.: *Cuy's Hosp. Rep.*, 101, 251, 1952.
382. THORN, G. W. y col.: *J.A.M.A.*, 137, 1005, 1948.
383. THORN, G. W., FORSHAM, P. H. y EMERSON, K.: *The diagnostic and treatment of adrenal insufficiency*. Charles C. Thomas, 1951.
384. TALIAFERRO, I. y LEONE, L.: *New England J. Med.*, 257, 855, 1957.
385. TROEN, P.: *I Congr. Int. Endoc.*, Copenhagen, 1960.
386. VAGUE, J., TEMINE-MORHANGE, A., GARRIGUES, J. C., BERTHET, J., SIMONIN, S., TITELBAUM, M., FAVIER, G., PAYAN, H. y MURATORE, R.: *Endocrinologiae Progressus*, 1 Vol., 425, 1961.
387. VEENING, E. H. y col.: *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 1005, 1957.
388. VERMEULEN: *Rev. Asoc. Méd. Arg.*, 73, 184, 1959.
389. VERSCHOOF, K. J. H. y col.: *Acta Endoc.*, 30, 37, 1959.
390. VESTERGAARD, P.: *Acta Endocr.*, 8, 193, 1951.
391. VINES, H. W.: *Adrenal cortex and intersexuality*. Chapman y Hall, 1938.

392. VON GIERKE, E.: **Ver. Deutsch. Path. Gesellsch.**, 23, 449, 1928.
393. WALTERS, W. y KEPLER, E. J.: **Ann. Surg.**, 107, 881, 1938.
394. WALTERS, W., WILDER, R. M. y KEPLER, E. J.: **Ann. Surg.**, 100, 670, 1934.
395. WATTENBERG, L. W. y GLICK, D. J.: **Histochem. Cytochem.**, 1, 1, 1953.
396. WEIL, P., BROWNE, J. S. L.: **Science**, 90, 445, 1949.
397. WEIL, P. y ROSE B. y BROWNE, J. S. L.: **Canad. Med. Assn. J.**, 43, 8, 1940.
398. WENNEMANN, J. y HÜTER, K. A.: **Geburtsh. u. Frauenh.**, 20, 925, 1960.
399. WENNER, R.: **Conferencia en la Soc. Arg. para el Est. de la Ester.**, 20 Nov., 1961.
400. WERK, E. F. y SHOLITON, L. J.: **Cancer**, 13, 468, 1960.
401. WEST, C. D., DAMAST, B. y PEARSON, O.: **J. Clin. Endocrinol. & Metab.**, 18, 15, 1958.
402. WILBUR, O. M. y RICH, A. R.: **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, 93, 321, 1953.
403. WILLIAMS, G. A., CROCKETT, C. L., BUTLER, W. W. S., y CHISPELL, K. R.: **J. Clin. Endocr. and Met.**, 20, 622, 1960.
404. WILLS, S. H., JACOBS, W., LAUDON, A. E. y FRONHAGEN, T.: **Obst. & Gynee.**, 11, 112, 1958.
405. WILKINS, L.: **Proc. I Int. Congress of Endocrin. Copenhagen**, 1960.
406. WILKINS, L., CRIGLER, J. F., SILVERMAN, S. H., GARDNER, L. I. y MIEGEON, C. J.: **J. Clin. Endocrinol. & Metab.**, 12, 277, 1952.
407. WILKINS, L., FLEISCHMANN, W. y HOWARD, J. E.: **Endocrinol.**, 26, 385, 1940.
408. WILKINS, L., JONES, H. W., HOLMAN, G. H. y STEMPEL, R. S. Jr.: **J. Clin. Endocrinol. & Metab.**, 18, 559, 1958.
409. WILKINS, L., LEWIS, R. A., KLEIN, R. y ROSENBERG, E.: **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, 86, 249, 1950.
410. WOLFERTH, O. F., JEFFERS, W. A., ZINTEL, H. A., HAFKENSCHIEL, J. H. y HILLS, A. G.: **Bull. N. Y. Acad. Med.**, 29, 115, 1953.
411. WURTMAN, R. J., y col.: **Am. J. Physiol.**, 199, 1109, 1960.
412. ZAMCHECK, N.: **Am. J. Path.**, 27, 715, 1951.
413. ZANDER, J.: **Geburtsh. u. Frauenh.**, 17, 876, 1957.
414. ZAPATA, A. C., BAGNATI, E. P. y MARTINEZ MONTES, E. A.: **Día Méd.**, 32, 69, 2031, 1960.
415. ZELANDER, T.: **J. Ultrastructure Res.**, 2, 1, 1959.
416. ZENER, F. B.: **Sinop. Obst. Gin.**, 8, 288, 1961.
417. ZIMMERMAN, W.: **Springer**, 1955.