

TRABAJOS ORIGINALES

RECIENTES ADQUISICIONES EN ENDOCRINOLOGÍA*

DR. JUAN JOSÉ PAULLADA**

DR. EDUARDO ZORRILLA***

LA PRESENTE revisión está encaminada a enumerar las adquisiciones más importantes en los últimos años, sobre la fisiología, exploración funcional, tratamiento y patología del Sistema Endócrino.

1. HIPÓFISIS

1. *Fisiología.* La idea de que la hipófisis se encuentra regulada por centros nerviosos hipotalámicos no es nueva. Recientemente se ha comprobado que el control hipotalámico de la secreción hipofisiaria es de tipo humoral,^{1, 2} y que se lleva a cabo por medio de la circulación portal hipofisiaria.³ Hay estudios que sugieren que en la eminencia media y en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo,^{4, 5} existen neuronas secretoras, que producen sustancias capaces de estimular a la hipófisis para que libere hormonas. Entre ellas se encuentran: la vasopresina,⁶ que libera HACT; y los factores liberadores de corticotrofina,⁷ tirotrofina,⁸ hormona luteinizante⁹ y probablemente otros factores aún no identificados. Todos ellos de carácter protéico y con semejanza en su estructura química.¹⁰

2. *Exploración funcional.* Actualmente se cuenta con la prueba de la metopirona que permite medir la integridad funcional de la hipófisis. Esta prueba se basa en el hecho de que la secreción de H.A.C.T. depende de los niveles circulantes de cortisol,¹¹ de modo que si éste disminuye en el plasma, la liberación de H.A.C.T. normalmente debe aumentar. La metopirona (SU 4885) es una substancia que interfiere en la síntesis suprarrenal de esteroides e impide la producción de cortisol.¹² Su administración en sujetos normales, va seguida de un aumento en la producción de H.A.C.T.,¹³ y éste se puede evaluar a través

* Trabajo leído en la sesión ordinaria del 25 de septiembre de 1963.

** Endocrinólogo del Hospital General del Centro Médico Nacional.

*** Médico Subpresidente del Hospital General del Centro Médico Nacional.

de la determinación de 17-hidroxycorticosteroides o esteroides cetogénicos en la orina.¹⁴ Otros medios para el diagnóstico de los trastornos de la función hipofisiaria son las determinaciones inmunológicas de los niveles plasmáticos de hormonas de crecimiento¹⁵ y gonadotrofinas,¹⁶ sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha con estos procedimientos aún no se prestan a conclusiones definitivas.

3. *Tratamiento.* El reciente aislamiento y purificación de la hormona de crecimiento humana,^{17, 18, 19} constituye un avance en la terapéutica del enanismo hipofisiario, y además ha permitido estudiar los efectos de esta hormona en varias endocrinopatías²⁰ y en sujetos normales.²¹ Un hecho notable es que sólo la hormona de crecimiento de primates es activa en el hombre.²²

2. GLÁNDULA TIROIDES

1. *Patología.* Se han aclarado las bases sobre la patogenia de algunos cuadros, especialmente el de la enfermedad de Hashimoto^{1, 4} y algunas otras tiroiditis crónicas. Se piensa que las células tiroides presentan una sensibilidad a la propia hormona que elaboran, o bien que dicha sensibilización sea para la tirotrófina hipofisiaria. Algunos piensan que pueden existir factores rivales, hemorragias o mutaciones genéticas que producen la destrucción de los acinis con la liberación de partículas microsómicas las cuales actúan como antígenos provocando reacción inflamatoria y la concomitante formación de anticuerpos, que posteriormente destruyen la glándula.^{2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16} Es probable que la atireosis congénita pueda también tener una base inmunológica ya que en un alto porcentaje de madres de cretinos por atireosis se han demostrado anticuerpos tirocitotóxicos.^{17, 18}

2. *Exploración funcional.* Se ha avanzado al contar con materiales radioactivos, especialmente el I.³¹ Fundándose en la capacidad del eritrocito in vitro de captar la tri-iodotironina radiactiva, se ha visto que a mayor captación, mayor actividad glandular.¹⁹ Similar en su fundamento, es el uso del sephadex en columna cromatográfica²⁰ cuyo método se está valorando en el departamento de radioisótopos del Hospital General del C.M. Igualmente, se están empleando resinas de intercambio iónico como la amberlita.²¹ Asimismo hay otros métodos, de electroforesis y hormona tiroidea radioactiva.²²

3. *Tratamiento.* El trasplante de tiroides se está intentando en el humano, y la mayor parte de los trabajos al respecto, aún están relacionados con ensayos hechos en animales de experimentación.^{23, 24, 25, 26}

3. GLÁNDULA PARATIROIDES

1. *Fisiología.* Copp y colaboradores, en 1962, presentaron pruebas de la existencia de una segunda hormona paratiroidea que produce hipocalcemia; la

llamaron calcitonina y encontraron que es producida por las paratiroides en respuesta a la elevación del calcio sérico.¹

2. *Exploración clínica.* En consideración a que el hiperparatiroidismo es un trastorno en cuya patogenia probablemente participan factores genéticos^{2, 3, 4} la tendencia actual es a descubrirlo, aún antes de que existan las manifestaciones clínicas clásicas del padecimiento.⁵ Con este objeto se han ideado pruebas tendientes a poner de manifiesto el trastorno del metabolismo del calcio y del fósforo, que incluyen la infusión intravenosa de calcio, la reabsorción tubular de fosfatos y la prueba de "deprivación" de fosfatos.^{6, 7, 8}

3. *Patología.* El hiperparatiroidismo en la mayor parte de los casos se debe a la existencia de uno o varios adenomas de las glándulas paratiroides. Últimamente ha llamado la atención que con frecuencia éstos se asocian con tumores de otras glándulas endócrinas como la hipófisis, tiroides, páncreas o suprarrenales^{2, 3, 4} y por ellos se ha pensado que quizá el hiperparatiroidismo forme parte de la llamada Adenomatosis Endócrina Múltiple, la cual posiblemente también incluya al Síndrome de Zollinger-Elison.⁹

4 PÁNCREAS ENDÓCRINO

1. *Fisiología.* Está comprobado que el mecanismo de acción de la insulina consiste en promover el paso de la glucosa al interior de la célula a través de la membrana celular^{1, 2, 3} y que la intensidad de su acción en los tejidos no depende únicamente de la magnitud de la secreción pancreática, sino que hay un mecanismo más complejo que la regula. En efecto, la insulina secretada por el páncreas es modificada en el hígado,⁴ y una vez que abandona este órgano se une a proteínas plasmáticas que la mantienen inactiva hasta que es liberada en los tejidos donde va a actuar.^{5, 6} Este sistema de transporte y liberación de la insulina está afectado por variaciones en la glucemia,⁷ y la actividad del eje hipófiso-suprarrenal.⁸

2. *Exploración funcional.* La actividad insulínica del plasma se ha investigado por métodos biológicos^{9, 10, 11} e inmunológicos.^{12, 13} Estos últimos parecen ser más precisos y existen dudas sobre la especificidad de los primeros.¹⁴ Los estudios realizados hasta la fecha en pacientes diabéticos, indican que en la diabetes juvenil existe una disminución absoluta de la actividad insulínica del plasma, mientras que en los diabéticos adultos puede haber una producción aumentada de insulina que, sin embargo, no es suficiente para los requerimientos de estos sujetos.¹⁵

3. *Patología.* La microscopía electrónica ha puesto en evidencia lesiones características en los capilares cutáneos, renales, intestinales y conjuntivales de personas sanas con familiares diabéticos.^{16, 17, 18, 19, 20, 21} Algunos de estos sujetos han desarrollado diabetes franca varios años después del descubrimiento de la

angiopatía. Tales hallazgos han hecho suponer que quizá las lesiones vasculares de la diabetes constituyen una parte de la enfermedad y no una de sus complicaciones.²² Se han descrito antagonistas plasmáticos de la insulina en las personas normales^{5, 6} que se encuentran elevados en los diabéticos y pueden jugar un papel importante en la acidosis diabética.²³ A diferencia de los antagonistas, los anticuerpos anti-insulina solamente aparecen después de la aplicación de insulina exógena²⁴ y no se encuentran en las personas normales ni en los diabéticos que no han recibido tratamiento. En algunos casos producen resistencia a la hormona y también pueden favorecer o sostener la cetoacidosis diabética.²⁵

4. *Tratamiento.* Los hipoglucemiantes orales se han encontrado útiles en un número considerable de diabéticos. En general, estos medicamentos son de dos tipos: a) los de grupo de las sulfonilureas, que requieren de la existencia de tejido insular activo para ser efectivo ya que estimulan la secreción de insulina endógena^{26, 27} y b) las biguanidas, que producen hipoglucemia aún en ausencia de islotes de Langerhans,²⁸ pero su acción no se semeja a los mecanismos fisiológicos, lo cual reduce su utilidad clínica.

5. GLÁNDULAS SUPRARRENALES

1. *Fisiología.* Los mecanismos de estimulación para la secreción de aldosterona, han suscitado controversias. Farrell señaló la existencia de la glomerulotrofina producida por la glándula pineal¹ Otros investigadores atribuyen la secreción de aldosterona a la baja concentración de sodio y al aumento del potasio circulante, así como a la reducción del volumen sanguíneo.^{2, 3} Mas, recientemente se ha establecido que la renina y la angiotensina estimulan directamente a la capa glomerular de la corteza suprarrenal para que la aldosterona se secreta.^{4, 5} Se sigue investigando su metabolismo tanto en estado normal como en condiciones patológicas.^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.} Su excreción fue medida en un principio por métodos comparativos con la desoxicorticosterona;²³ actualmente, por procedimientos cromatográficos en papel, los cuales son más exactos.^{24, 25}

2. *Patología.* Síndrome Adrenogenital. Bongiovani y Eberlein,^{26, 27, 28} señalaron la ausencia de la 21 y 11 hidroxilaciones en la síntesis de la hidrocortisona como causa de este síndrome. Parece estar relacionado con un defecto genético autosomal.^{68, 69, 70, 71, 72, 73}

Síndrome de Cushing. Numerosos casos son ocasionados por tumores secretores de H.A.C.T. situados en el mediastino, parótida, ovarios, páncreas, timo,

3. *Tratamiento.* Esteroides sintéticos. Su empleo en diversos padecimientos tiroideos, etc.^{29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46.}

tos marca una nueva etapa en la terapéutica. A partir de 1949, en que Hench empleó la cortisona^{47, 48, 49} en el tratamiento de la fiebre reumática se han sin-

tetizado diversos compuestos esteroides con acción anti-inflamatoria mayor que el de la hidrocortisona y cuyas alteraciones metabólicas colaterales indeseables se encuentran en mínima proporción. En orden de su aparición son los siguientes: 9 alfa-fluoro-hidrocortisona,^{50, 51, 52, 53, 57, 58, 59, 60} Prednisona,^{54, 55, 56} Prednisolona,⁵⁶ 6-alfa-metil-prednisolona,^{61, 62} 9-alfa-fluoro-16-hidroxi-delta 1-hidroxi-cortisona (triamcinolona,^{63, 64}) Dexametasona.⁶⁵ En 1961 se sintetizó en México la Parametasona.⁶⁶ La última en sintetizarse ha sido la Betametasona.⁶⁷ Todos estos compuestos, tienen sus indicaciones precisas en la terapéutica.

6. GONADAS

1. *Patología.* Síndrome de Turner y de Klinefelter. Se ha probado que son debidos a una alteración genética.¹ La cuenta de cromosomas mostró en el Turner una fórmula de 45 cromosomas de los cuales 22 pares son autosomas y un cromosoma X². Existen comunicaciones con variados tipos de mosaicismos.³ En el síndrome de Klinefelter, algunos casos tienen un número cromosomal de 47, que comprende la fórmula XXY; en otras ocasiones, como en el Turner, se han podido identificar varios tipos de mosaiquismo.^{4, 5} La síntesis de testosterona en el Klinefelter es normal.⁶

Síndrome de Stein-Leventhal. En el ovario poliquístico, la formación de estrógenos no se realiza, alterándose la biosíntesis de los esteroides los cuales quedan en su mayoría en la etapa de andrógenos, que son seguramente los responsables de la virilización presente en este cuadro. Los esteroides corticales sintéticos parecen mejorarlo.^{1, 7, 8, 9, 10, 11}

2. *Tratamiento.* Progestágenos. Son compuestos sintéticos productores de actividad progestacional con claras ventajas sobre la progesterona, especialmente porque superan la acción biológica de ésta y su fácil administración oral. Existen varios grupos: los derivados de la progesterona^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28.} Derivados de la 19-nortestosterona.^{29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,} y los derivados del acetato de 17-alfa-hidroxiprogesterona^{40, 41, 42, 43, 44, 45.}

BIBLIOGRAFÍA SOBRE HIPÓFISIS

1. Safran, M.: Brit. Med. Bull. 18: 122, 1962.
2. Scharrer, E., Scharrer, B.: Recent Progr. Hormone Res. 10: 183, 1954.
3. Fortier, C., Harris, G. W., McDonald, I. R.: J. Physiol. 36: 344, 1957.
4. Harris, G. W.: *The Pituitary Gland*. Baltimore. Williams & Wilkins Co. 1955.
5. McCann, S. M.: Endocrinology 60: 664, 1957.
6. McCann, S. M., Brobeck, J. R.: Proc. Soc. exper. Biol. 87: 318, 1954.
7. Safran, M., Schally, A. V.: Endocrinology 56: 523, 1958.
8. Schreiber, V.: Experientia 18: 338, 1962.
9. McCann, S. M.: Am. J. Physiol. 202: 393, 1962.
10. Schally, A. V., Safran, M., Zimmermann, B.: Biochem. J. 70: 97, 1958.
11. Coppage, W. S., Island, D., Smith, M., Liddle, G. W.: J. Clin. Invest. 38: 2101, 1959.

12. Liddle, G. W., Step, H. L., Kindall, J., Williams, W. C.: J. Clin. Endocr. Metab. 19: 875, 1959.
13. Liddle, G. W., Island, D., Lance, J. M., Harris, A. P.: J. Clin. Endocr. Metab. 18: 906, 1958.
14. Gold, E. M., DiRaimondo, V. C., Forsham, P. H.: Metabolism 9: 3, 1960.
15. Dominguez, J. M., Pearson, O. H.: J. Clin. Endocr. Metab. 22: 865, 1962.
16. Midgley, A. R., Pierce, G. B.: J. Exper. Med. 115: 289, 1962.
17. Raben, M. S.: Science 125: 883, 1957.
18. Li, C. H., Papkoff, J.: Science 124: 1293, 1956.
19. Lewis, V. J., Brink, N. G.: J. Am. Chem. Soc. 80: 4429, 1958.
20. Bergental, D. M.: J. Lab. Clin. Med. 50: 791, 1957.
21. Raben, M. S.: The New Eng. J. Med. 266: 31, 1962.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE GLÁNDULA TIROIDES

1. Hall, R.: The New Eng. J. of Med. V. 266 p. 1204, 1962.
2. Woolner, L. B., McConahey, W. M., Bechrs, O. H.: The Jour. of Clin. Endoc. and Met. V. 19: 53, 1959.
3. Doniach, D., Roitt, I. M., Phil, D.: The Jour. of Clin. Endoc. and Met. V. 17: 1293, 1957.
4. Blizzard, R. M., Hamwi, G. J., Skillman, T. G., Wheeler, W. E.: The New Eng. J. Med. V. 260: 112, 1959.
5. Roitt, I. M., Doniach, D.: Brit. M. Bull. V. 16: 152, 1960.
6. Smart, G. A., and Owen, S. G.: Postgrad. Med. J. V. 36: 442, 1960.
7. Lerman, J.: Endocrinology V. 31: 558, 1942.
8. Luxton, R. W., Cooke, R. T.: Lancet V. 2: 105, 1956.
9. Roitt, I. M., Doniach, D., Campbell, P. N., Hudson, R. V.: Lancet V. 2: 820, 1956.
10. Anderson, J. R., Goudie, R. B., Gray, K. G.: Lancet V. 1: 644, 1959.
11. Coons, A. H., Kaplan, M. H.: J. Exper. Med. V. 91: 1, 1950.
12. Doniach, D., Hudson, R. V., Roitt, I. M.: Brit. M. J. V. 1: 365, 1960.
13. Roitt, I. M., Doniach, D.: Lancet V. 2: 1027, 1958.
14. Hall, R., Owen, S. G., Smart, G. A.: Lancet V. 2: 187, 1960.
15. Dunning, E. J.: J. Clin. Endocrinol. V. 19: 1121, 1959.
16. Hales, I. B., Myhill, J., Rundle, F. F., Mackay, I. R., Perry, B.: Lancet V. 1: 468, 1961.
17. Blizzard, R. M., Chandler, R. W., Landing, B. H., Pettit, M. D., West, C. D.: The New Eng. J. Med. V. 263: 327, 1960.
18. Chandler, R. W., Blizzard, R. M., Kyle, B. A.: The New Eng. Jour. of Med. V. 267: 376, 1962.
19. Hamolsky, M. W., Stein, M., Freedberg, S.: The Jour. of Clin. Endoc. and Met. V. 17: 33, 1957.
20. G. Cuarón: *Comunicación personal*.
21. Nava, M., De Groot, J. L.: The New Eng. Jour. of Med. V. 266: 1307, 1962.
22. Berger, Sh., Goldstein, M. S., Metzger, B. E.: The New Eng. Jour. of Med. V. 267: 801, 1962.
23. Zuidema, G. D., Burton, W. D.: Arch. of Surg. V. 86: 246, 1963.
24. Russell, P. S., Gittes, R. F. Jr., Sparrow, E. M.: Surg. Forum. V. 11: 21, 1960.
25. Blumenthal, H. F., Walsh, L. B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. V. 73: 62, 1950.
26. Bondy, P. K.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. V. 77: 63, 1951.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE GLÁNDULAS PARATIROIDES

1. Copp, D. H., Cameron, E. C., Cheney, B. A., Davidson, A. G.: Endocrinology 70: 638, 1962.
2. Rogers, H. M., Woolner, L. B., Johns, S. M., Sprague, R. G.: Med. Clin. North. Am. 33: 1141, 1949.
3. Underdahl, L. O., Woolner, L. B., Black, B. M.: J. Clin. Endocr. Metab. 13: 20, 1953.
4. Werner, P.: Am. J. Med. 16: 363, 1964.
5. Keating, F. R.: J.A.M.A. 178: 133, 1961.

6. Chambers, E. L., Gordan, G. S., Goldman, L., Reinfenstein, Jr., E. C.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 16: 1507, 1956.
7. Brock, E., Brush, M.: *Arch. Surg.* 75: 1953, 1957.
8. Reynolds, T. B., Lanman, H., Tupikova, M.: *Arch. Int. Med.* 106: 48, 1960.
9. Zollinger, R. M., Ellison, R. H.: *Ann. Surg.* 142: 709, 1955.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE PÁNCREAS ENDÓCRINO

1. Goldstein, M. S.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 82: 378, 1959.
2. Randle, P. J., Young, F. G.: *Brit. Med. Bull.* 16: 237, 1960.
3. Levine, R.: *Diabetes* 10: 421, 1961.
4. Samaan, N., Dempster, W., Fraser, R., Please, N., Stillman, D.: *J. Endocrinol.* 24: 263, 1962.
5. Antoniades, H. N.: *Endocrinology* 68: 7, 1961.
6. Antoniades, H. N., Gundersen, K.: *Endocrinology* 68: 36, 1961.
7. Antoniades, H. N., Gundersen, K., Pyle, H. M.: *Endocrinology* 69: 46, 1961.
8. Vallance-Owen, J.: *Brit. Med. Bull.* 16: 214, 1960.
9. Winegrad, A. I., Renold, A. E.: *J. Biol. Chem.* 233: 267, 1958.
10. Winegrad, A. I., Renold, A. E.: *J. Biol. Chem.* 233: 273, 1958.
11. Jessup, D. C., Wiberg, G. S.: *Diabetes* 10: 201, 1961.
12. Yalow, R. S., Berson, S. A.: *Diabetes* 10: 339, 1961.
13. Yalow, R. S., Berson, S. A.: *J. Clin. Invest.* 40: 2190, 1961.
14. Egdahl, R. H., Goldberg, H.: *Surg. Gynec. Obst.* 114: 202, 1962.
15. Steinke, J., Camerini, R., Marble, A., Renold, A. E.: *Metabolism* 10: 103, 1961.
16. Colwell, A. R.: *Diabetes* 9: 503, 1960.
17. Daysog, A., Dobson, E. L., Brenan, L.: *Ann. Int. Med.* 54: 672, 1961.
18. Ellemberg, M.: *Annual Meeting of the Am. Diabetes Assn.*, 1961.
19. Ellemberg, M.: *Diabetes* 11: 197, 1962.
20. Bloch, E. H.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 82: 236, 1959.
21. Rull, J. A., Eibenschutz, C., Zorrilla, E., Rodríguez, R.: *Por publicar*.
22. Jackson, W. P. U.: *Diabetes* 9: 345, 1960.
23. Shipp, J. C., Russell, R., Steinke, J., Mitchell, M., Hadley, W.: *Diabetes* 10: 1, 1961.
24. Wrigth, P. H.: *Brit. Med. Bull.* 16: 219, 1960.
25. Oakley, W., Field, J. B., Sowton, G. E.: *Brit. Med. J.* 2: 1601, 1959.
26. Bouman, P. R., Gaarenstroom, J. H.: *Metabolism* 10: 1095, 1961.
27. Seltzer, H. S.: *J. Clin. Invest.* 41: 289, 1962.
28. Radding, R. S., McHenry, J. I., Neely, W., Lummins, Jr., F. R.: *Metabolism* 11: 404, 1962.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE CORTEZA SUPRARRENAL

1. Farrell, G.: *Recent Progr. in Hormone Research*, 274, 1959.
2. Bayliss, R. I. S.: *Modern Trends in Endocrinology*. Butterworth and Co. London, 1958.
3. Reiss, M., Halkeston, J. M.: *J. Endocrinol.* V. 6: 396, 1950.
4. Laragh, J. H.: *Circulation* V. 25: 203, 1962.
5. Axetrad, B. J., Cates, J. E., Johnson, B. B., Luetscher, J. A.: *Brit. Med. J.* V. 1: 196, 1955.
6. Luetscher, J. A., Neher, R., Wettstein, A.: *Experientia* 10: 456, 1954.
7. Ulick, S., Laragh, J. H., Lieberman, S.: *Trans. Ass. Amer. Physicians.* V. 71: 225, 1958.
8. Siegenthaler, W. E., Dowdy, A., Luetscher, J. A.: *J. Clin. Endocr.* V. 22: 172, 1962.
9. Flood, C., Layne, D. S., Ramcharan, S., Rossipat, E., Tait, J. F., Tait, S. A. S.: *Acta Endocr. (Kobenhavn)* V. 36: 237, 1961.
10. Cope, C. L., Nicolis, G., Fraser, B.: *Clin. Sci.* V. 27: 367, 1961.
11. Coppage, W. S., Island, D. F., Conner, A. E., Liedle, G. W.: *J. Clin. Invest.* V. 41: 1672, 1962.
12. Hurter, R., Nabarro, J. D. N.: *Acta Endocr. (Kobenhavn)* V. 33: 168, 1960.
13. Layne, D. S., Meyer, C. J., Vaishwanar, P. S., Pincus, G.: *J. Clin. Endocr.* V. 22: 107, 1962.
14. Jones, K. M., Lloyd-Jones, R., Riosdel, A., Tait, J. F., Tait, S. A. S., Bulbrook, R. D., Greenwood, F. C.: *Acta Endocr. (Kobenhavn)* V. 30: 321, 1959.

15. Luetscher, J. A., Dowdy, A. J., Callaghan, A. M., Cohn, A. P.: *Trans. Ass. Amer. Physicians.* V. 75: 292, 1962.
16. Tait, J. F., Little, B., Tait, S. A. S., Flood, C.: *J. Clin. Invest.* V. 41: 2093, 1962.
17. Luetscher, J. A., Cohn, A. P., Camargo, C. A., Dowdy, A. J., Callaghan, A. M.: *J. Clin. Endocr.* V. 23: En prensa.
18. August, J. T., Nelson, D. M.: *Lancet* V. 2: 883, 1959.
19. Ayers, C. R., Davis, J. O., Lieberman, F., Carpenter, C. C. J., Berman, M.: *J. Clin. Invest.* V. 41: 884, 1962.
20. Cox, J. R., Singer, B., Verel, D.: *Clin. Sci.* V. 18: 569, 1959.
21. Muller, A. F., Riandel, A. M., Manning, E. L., Mach, R. S.: *Schweiz. Med. Wschr.* V. 86: 1335, 1959.
22. Sinclair-Smith, B., Kattus, A. A., Genest, J., Newman, E. V.: *Bull. Hopkins Hosp.* V. 84: 369, 1949.
23. Leutscher, J. A. Jr., Anetrad, B. J.: *J. Clin. Endocrinol. an Met.* V. 14: 1086, 1954.
24. Jayle, M. F.: T. II. Masson Edit. 238, 1962.
25. Neher, R., Wellstein, A. J.: *Clin. Invest.* V. 35: 800, 1956. Citado por Jayle M. F.: T. II. Masson Edit. 238, 1962.
26. Eberlein, W. R., Songiovanni, A. M.: *J. Biol. Chem.* V. 222: 85, 1956.
27. Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R.: *Pediatr.* V. 21: 561, 1958.
28. Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R.: *Metabolism* X, 11, 917, 1961.
29. Allot, E. N., Skelton, M. D.: *Lancet* V. 2: 273, 1960.
30. Bagshawe, K. D.: *Lancet* V. 2: 284, 1960.
31. Barnstein, P., Nolan, J. P., Bernanke, D.: *New Engl. J. Med.* V. 264: 363, 1961.
32. Riggs, B. L., Sprague, R. G.: *Arch. Intern. Med.* V. 108: 85, 1961.
33. Christy, N. P.: *Lancet* V. 1: 85, 1961.
34. Russfield, A. B.: *Cancer* V. 13: 790, 1960.
35. Pictz, C. M., Knowlton, A. I., Ragan, C.: *Amer. J. Mec.* V. 13: 597, 1952.
36. Christy, N. P., Laragh, M. D.: *New Engl. J. Med.* V. 265: 1083, 1961.
37. Rosenberg, A. A.: *J. Clin. Endocr.* V. 16: 1364, 1956.
38. Parsons, V., Rigby, B.: *Lancet* V. 2: 992, 1958.
39. Scholz, D. A., Schn, R. C.: *Proc. Mayo Clin.* V. 34: 433, 1959.
40. Dyson, B. C.: *New Engl. J. Med.* V. 261: 169, 1959.
41. Peterson, R. E., Wyngaarden, J. B.: *J. Clin. Invest.* V. 552, 1956.
42. Spaulding, W. B., Oille, W. A., Gornall, A. G.: *Ann. Intern. Med.* V. 42: 444, 1955.
43. Ross, E. J.: *J. Clin. Endocr.* V. 20: 299, 1960.
44. Metzler, C., Flink, E. B.: *J. Lancet* V. 76: 242, 1956.
45. Belsky, J. L., Marks, L. J.: *Metabolism* V. 11: 435, 1962.
46. Meador, C., Island, D., Nicholson, W., Nuckton, J., Lucas, C., Luetscher, J., Liddle, G.: *Program presented at the forty-third meeting of the Endocrina Society.* New York, June 22-24, 1961, p. 86.
47. Hench, P. S., Slocumb, Ch. H., Barnes, A. R., Smith, H. L., Falley, H. F., Kendal, E. C.: *Proc. of the statt meetings of the Mayo Clinic* V. 24: No. 11. Mayo 25, 1949.
48. Hench, P. S., Kendal, E. C., Slocumb, C. H., Polley, H. F.: *A.M.A. Arch. Int. Med.* V. 85: 545-1950.
49. Sprague, R. G., Power, M. H., Mason, H. L., Albert, A., Mathieson, D. R., Hench, P. S., Kendal, E. C., Slocumb, Polley, H. F.: *A.M.A. Arch. Int. Med.* V. 85: 199, 1950.
50. Fried, J., Sabo, E. F.: *J. Am. Chem. Soc.* V. 75: 2273, 1953.
51. Borman, A., Singer, F. M., Numerof, P.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* V. 86: 570, 1954.
52. Liddle, G. W., Packet, M. M., Bartter, F. C.: *Science.* V. 120: 496, 1954.
53. Soffer, L. J., Orr, R. H.: *Metabolism* V. VII, 383, 1958.
54. Herzog, H. L., Nobile, A., Tolksdorf, S., Charney, W., Hershberg, E. B., Perlman, P. L.: *Science* V. 121: 176, 1955.
55. Ward, L. E., Poltey, H. F., Power, M. H., Mason, H. L., Slocumb, C. H., Hench, P. S.: *Ann. Rheumat. Dis.* V. 17: 145, 1958.
56. Bunim, J. J., Peecheet, M. M., Balliet, A. J.: *J.A.M.A.* V. 157: 311, 1955.
57. Dulin, W. E., Barnes, D. E., Lyster, S. C., Collins: *Metabolism.* V. VII. 398, 1958.
58. Liddle, G. W.: *Metabolism.* V. VII. 398, 1958.
59. Niermann, W. A., Van Metre, th. E.: *Metabolism.* V. VII. 473, 1958.
60. Rosenberg, E. F.: *Metabolism.* V. VII. 487, 1958.

61. Hogg, J. A., Lincoln, F. H., Jakson, R. W., Shreider, W. P.: J. Am. Chem. Soc. V. 77: 6401, 1955.
62. Spero, G. B., Thompson, U. L., Mayerlein, B. J., Hanze, A. R., Murray, H. C., Sebek, O. K., Hogg, J. A.: J. Am. Chem. Soc. V. 78: 6213, 1956.
63. Bernstein, S., Lenhard, R. M., Allen, W. S., Helier, M., Littell, R., Stolar, S. M., Geldman, L. I., Blanck, R. M.: J. Am. Chem. Soc. V. 78: 5963, 1956.
64. Freyberg, R. H., Bersten, C. A., Jr., Hellman, L.: Arthritis and Rheumatism, V. 1: 215, 1958.
65. *Informentional Summary on Decadron*. Medical Publications Dept. Merck Sharp & Dohme, Resrahwar Lab. N. J. P. 6, 1959.
66. *Parametasona*, Syntex, S. A. 5, 1961.
67. *Datos básicos sobre Celestone (Betametasona)*. Shering Corporation, México, 1962.
68. Bentinck, R. C., Hinman, F., Lisser, H., Traut, H. F.: Postgrad. Med. V. 11: 301, 1952.
69. Wilkinss, L.: Arch. Dis. Childhood, V. 37: 231, 1962.
70. Childs, B., Grumbach, M. M., Van Wyk, J. J.: J. Clin. Investigation V. 35: 213, 1956.
71. Blehova, B., Cizhova-Pisarovicova, J., Hynie, J., Sekla, B., Starka, L.: Acta Genet. V. 11: 52, 1961.
72. Robinson, G. C., Miller, J. R., Meintosh, H. W.: Pediatrics, V. 28: 946, 1961.
73. Ainger, L. E., Zapata, G. C., Ely, R. S., Kelley, V. C.: J. Dis. Child. V. 99: 636, 1960.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE GÓNADAS

1. The Journal of Clin. End. and Metabolism. 22, 6, 660, 1962.
2. Paullada, J. J., Lisci, A., Rubio, B.: Méndez Oteo, Edit. 210, 1963.
3. Carr, D. H., Morishima, A., Barr, M. L., Grumbach, H. M., Luers, T., Boschann, H. W.
4. Cooper, H. L., Kupperman, H. S., Rendón, O. R., Hirschhonor, K.: The New Eng. Journ. of Med. V. 266: 699, 1962.
5. Lubs, H. A., Jr.: The New Eng. Journ. of Med. V. 267: 326, 1962.
6. Slaunwhite, W. R., Jr., Sandberg, A. A., Stanbitz, W. J., Jackson, J. E., Koepf, G. J.: The Journal of Clinical End. and Met. V. 22: 989, 1962.
7. Mahesh, V. B., Greenblatt, R. B.: The Journal of Clinical End. and Met. V. 22:
8. Axelrod, L. R., Goldzieher, J. W.: The Journal of Clinical End. and Met. V. 22: 441, 1962.
9. Axelrod, L. R., Goldzieher, J. W.: The Journal of Clinical End. and Met. V. 22: 537, 1962.
10. Goldzieher, J. W., Axelrod, L. R.: The Journal of Clinical End. and Met. V. 22: 425, 1962.
11. Goldzieher, J. W., Green, J. A.: The Journal of Clinical End. and Met. V. 22: 325, 1962.
12. Hohlweg, W. & Inhoffen, H. H.: Naturwiss 26: 96, 1938.
13. Courrier, R., & Jost, A.: A. Compt. Rendu. Soc. Biol. 130: 1162, 1939.
14. Kathol, J., Logemann, W., & Serini, A.: A. Naturwiss V. 25: 682, 1937.
15. Ruzicka, L., & Hoffmann, K. Helv. 20: 1280, 1937.
16. Ehrenstein, M.: J. Org. Chem. 9: 435, 1944.
17. Miramontes, L., Rosenkranz, G., & Djerassi, C.: J. Am. Chem. Soc. 73: 3540, 1951.
18. Wied, G. L., & Davis, M. E.: Obst. & Gynec. 10: 411, 1957.
19. Reerink, E. H. et al.: Nature (London) 186: 168, 1960.
20. Shöler, H. F. L.: Acta Endocr. (Copenhague) 35: 188, 1960.
21. Davis, M. E., & Wieb, G. L.: J. Clin. Endocrinol & Met. 17: 1237, 1957.
22. Davis, M. E., & Wied, G. L.: Geburtsch. u. Frauenh. 17: 916, 1957.
23. Wieb, G. L., & Davis, M. E.: Obst. & Gynec. 14: 305, 1959.
24. Junkmann, K.: Arch. Exper. Path. y Pharmacol. 223: 244, 1954.
25. Ferin, J.: Ann. Endocrinol. 17: 261, 1956.
26. Overbeck, G. A., & De Visser, J.: Acta Endocrinol. 22: 318, 1956.
27. Ferin, J.: Geburtsch. u. Frauenh. 17: 10, 1957.
28. eKiser, R.: Geburtsch. u. Frauenh. 17: 24, 1939.
29. Mc Ginty, D. A.: Endocrinology 24: 829, 1939.

30. Philpot, F. J., & Philpot, S. T. L.: *Biochem. J.* 30: 2191, 1955.
31. Hertz, R., Tullner, W., & Raffelt, E.: *Endocrinology* 54: 228, 1954.
32. McGinty, D. A., & Djerassi, C.: *Am. New York Acad. Sc. &* 71: 500, 1958.
33. Ricaud, L.: *Estudios sobre Esterilidad* 11: 29, 1960.
34. Epstein, J. A.: *Proceedings of Symposium on 19-Nor-Progestational Steroids*. Chicago, Ill. p. 44, 1957.
35. Pincus, G.: *Proceedings of Symposium on 19-Nor-Progestational Steroids*. Chicago, Ill. p. 105, 1957.
36. Heller, C. G. C. D.: Searle Laboratories, 23-1-57. Skokie, Ill.
37. Kistner, R. W.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 75: 264, 1958.
38. Kloppe, A., & MacNaughton, M.: *Lancet* 1: 339, 1961.
39. Ferin, J.: *Acta Endocrinol. Suppl.* 50: 149, 1960.
40. Kincl, F. A.: *Endocrinologie* 40: 257, 1961.
41. Ringold, H. J., Batres, E., Bowers, A., Edwards, J., & Zderic, J.: *J. Amer. Chem. Soc.* 81: 3485, 1959.
42. Bowers, A., Cuéllar, I. L., & Ringold, H.: *J. Tetrahedron* 7: 135, 1959.
43. Mancera, O., & Ringold, H.: *J. Can. J. Chem.* 37: 1785, 1959.
44. Rubio, L. B.: *Investigación Clínica con RS-II*. 61, 1962.
45. Ringold, H. J., Batres, E., Bowers, A., Edwards, J., & Zderic, J.: *J. Amer. Chem. Soc.* 81: 3485, 1959.