

1,5 c. c. de vacuna y 1:20 en 41 enfermos tratados con más de 1,5 c. c. de vacuna. Esta terapéutica combinada parece constituir un método de reducir el peligro de las recidivas.

**Cortisona en la orquitis de la parotiditis epidémica.**—La orquiepididimitis se presenta entre el 18 y el 35 por 100 de los casos de parotiditis. RISMAN (*J. Am. Med. Ass.*, 162, 875, 1956) trata cinco enfermos con cortisona, administrando 300 mg. el pri-

mer día, a continuación 100 mg. diarios durante tres días y descendiendo la dosis gradualmente en días sucesivos. Se produjo una mejoría sintomática significativa, evidenciada por disminución de las molestias al cabo de veinticuatro horas, pero la duración de la infección y la respuesta febril no se abrevió aparentemente en el lado inicialmente afecto. En cambio, la orquitis contralateral ulterior, que se produjo en tres de los cinco casos, se presentó con carácter más leve y fué de menor duración.

## EDITORIALES

### CORTISONA EN EL ASMA

Aunque los trabajos aparecidos en la literatura sobre el tratamiento del asma con cortisona han sido ya muy numerosos, como igualmente la experiencia personal de muchos médicos, se hacía necesario llegar a una estandarización de los métodos de control y valoración de la eficacia de esta droga en el tratamiento de dicha enfermedad. Recientemente han aparecido dos trabajos del Medical Research Council, de Inglaterra, sobre un ensayo controlado de los efectos del acetato de cortisona en el asma crónico y en el estado asmático.

En cuanto al asma crónico se estudian 96 enfermos, de los cuales tratan 49 con cortisona y los 47 restantes quedan como controles. La conclusión a que llegan en este ensayo es que los enfermos a los que se administra cortisona mejoran tanto subjetiva como objetivamente durante los dos primeros meses del tratamiento, y en un grado mucho mayor que aquellos enfermos a los que se administra un placebo, teniendo presente que a ambos tipos de enfermos se les hacía el tratamiento habitual con antiespasmódicos. La mejoría precoz con el tratamiento cortisónico fué indudablemente eficaz en cuanto a que mejoraba la capacidad para el trabajo, pero sin verse una mejoría teatral a continuación del tratamiento. De todas formas, esta mejoría precoz no se mantenía ulteriormente y al final del ensayo, que duró seis meses, el grupo tratado con cortisona no mostraba ninguna ventaja en relación con el grupo control.

En cuanto a los enfermos con estado asmático, con un total de 32, tratan a 15 con cortisona y 17 dejan como controles. Aquí pudo verse sin ninguna duda la eficacia superior de la cortisona, puesto que al cuarto día de tratamiento 10 de los 15 enfermos no mostraban ya obstrucción bronquial, cosa que ocurría sólo en cuatro de los 17 enfermos del grupo control. Al final del periodo de catorce días la obstrucción bronquial había desaparecido en 11 de los 15 enfermos tratados con cortisona y sólo en cuatro de los 17 del grupo control. La observación de los enfermos durante tres meses después del citado ensayo mostró que ambos grupos volvieron a caer en su proceso asmático habitual, recidiando los ataques de estado asmático en nueve de los 11 enfermos del grupo cortisónico y en siete de los 14 del grupo control.

De lo citado puede deducirse con claridad que la cortisona tiene un puesto en el tratamiento del asma, especialmente para el control de los episodios estacionales agudos en enfermos que son resistentes a otras formas de terapéutica y en los enfermos con estado asmático. No están aún precisadas las dosis que deben ser administradas en estos enfermos, pero como normas generales las utilizadas en los dos trabajos citados anteriormente son las siguientes: En el grupo del asma crónico

administran 300 mg. de cortisona el primer día, 200 el segundo y 100 en los cuatro días siguientes, después de lo cual la dosis de mantenimiento se ajusta a un nivel eficaz, nunca inferior a 25 mg. diarios. Y en el estado asmático administraron 350 mg., en dosis divididas, el primer día; 200 mg. el segundo y a continuación disminuyen dicha dosis en 25 mg. cada día hasta la supresión de la obstrucción bronquial.

La cortisona no está indicada en el tratamiento de todos los casos de asma bronquial. Hay un gran número de enfermos que responden favorablemente a los tratamientos habituales y es solamente en los resistentes donde debe ensayarse este tratamiento, que no está exento de efectos colaterales y habrá que esperar a ensayos controlados de igual forma en enfermos tratados con los nuevos corticoesteroides, con los que de primera intención se registran en la literatura brillantes éxitos mediante su empleo.

### BIBLIOGRAFIA

- MEDICAL RESEARCH COUNCIL.—Controlled Trial of Effects of Cortisone Acetate in Chronic Asthma. *Lancet*, 2, 798, 1956.  
MEDICAL RESEARCH COUNCIL.—Controlled Trial of Effects of Cortisone Acetate in Status Asthmaticus. *Lancet*, 2, 803, 1956.

### EL CICLO CORTICOSUPRARRENAL Y SUS APLICACIONES CLÍNICAS

En un trabajo reciente, DI RAIMONDO y FORSHAM revisan documentadamente las variaciones que experimenta en el curso del día la actividad secretora corticopararrenal, basándose en los estudios actuales sobre las cifras de 17-hidroxycorticoides en sangre y orina durante el transcurso de las veinticuatro horas. El propio DI RAIMONDO ha podido ver que utilizando determinaciones sucesivas cada hora de los 17-hidroxycorticoides en la orina, es posible calcular con aproximación las secreciones suprarrenales horarias de cortisol. La suprarrenal segrega aproximadamente el 70 por 100 de la secreción diaria de cortisol en condiciones basales desde las doce de la noche a las nueve de la mañana, lo cual lleva a la conclusión de que la mayor parte de la actividad suprarrenal tiene lugar en las primeras horas de la mañana y durante el sueño. Dichos autores emplean la palabra "anticipación" al stress de la existencia diaria. Este ciclo diurno es fijo para un individuo determinado en cada especie y sujeto sólo a variaciones sobrepues-

tas por modificaciones en el medio externo. Interviene aquí el sistema nervioso central y la secreción de ACTH por la hipófisis anterior. Concebiblemente puede basarse este ritmo en descargas cíclicas a partir del sistema nervioso central o en modificaciones rítmicas en la actividad de las células de la corteza suprarrenal y sus sistemas enzimáticos. Aunque este ciclo puede abolirse por la hipofisectomía, el mecanismo fundamental del mismo continúa todavía sin haberse aclarado.

Se preguntan los citados autores qué es lo que determina el ciclo corticosuprarrenal. Es natural que se haya pensado en los hábitos del sueño "per se", pero probablemente no es ésta la solución, puesto que los trabajos de MIGEON y SAMUELS y otros autores no han demostrado su modificación en los trabajadores nocturnos. Otra hipótesis sugerida es la de que se podría afectar el ciclo por los impulsos visuales, pero tampoco es ésta la cuestión, ya que no se aprecian anomalías en el ciclo en los ciegos. Tampoco se ha visto efecto de la ingestión moderada de alimentos. Por el contrario, las emociones, sobreestímulos o estímulos dolorosos modifican el ciclo básico (FOX) como resultado de una hipersecreción de ACTH, que naturalmente influye sobre la secreción cortical. A menos que pueda demostrarse una modificación significativa en el ciclo diurno de la actividad corticosuprarrenal bajo condiciones basales estrictas y en ausencia de toda influencia estimulante, no puede invocarse como causa de enfermedad a una anomalía fundamental en el ciclo. Incluso puede ser difícil demostrar un cambio en el ciclo básico en los individuos, y mientras no haya prueba experimental concluyente, se deben tener presentes los hallazgos fundamentales de HALBERG, quien fué capaz de relacionar las alteraciones cíclicas en las fases mitóticas del tejido hepático con la variación diurna de la actividad secretora corticosuprarrenal en el ratón, observaciones que apuntan hacia una ligazón entre la actividad suprarrenal y la reparación de tejido conectivo.

A través de la existencia de este ciclo diurno de actividad secretora corticosuprarrenal, se desprende una serie de deducciones clínicas para la práctica. Así, cuando se desea la inhibición de la actividad corticosuprarrenal, como en el tratamiento de la hiperplasia androgénica, la administración de una dosis determinada de hidrocortisona o preparado similar demostrará una eficacia aproximadamente el doble cuando se da por la noche que cuando se administra por la mañana. Cuando haya de prevenirse la inhibición corticosuprarrenal, como en el tratamiento de las enfermedades alérgicas o del colágeno con dosis pequeñas de corticoides, la manera de administración de la dosis será crítica en términos del aporte total de corticoides conseguido; así, la administración de 10 mg. de prednisolona en una dosis a las ocho de la mañana podrá suprimir la actividad secretora corticosuprarrenal espontánea, pero solamente durante las horas de inactividad relativa, y así llega a constituirse como aditiva a la secreción del total del día por parte de las suprarrenales; en contraste, la misma dosis administrada cada seis horas en dosis divididas suprimirá la actividad secretora suprarrenal endógena durante el período activo de secreción corticosuprarrenal, de forma que poco se habrá ganado con administrar la droga de esta manera. Se presentan así dos alternativas en la terapéutica de mantenimiento con dosis bajas: 1) La supresión de la actividad corticosuprarrenal endógena y de lo que puede incluir los corticoides perjudiciales o, por otro lado, con la adición de corticoides precisos en el momento de falta relativa sin perturbar significativamente el resto del ciclo secretor diurno. Es preferible, pues, administrar toda la dosis de una vez a las ocho de la mañana, permitiendo a la secreción de ACTH retornar gradualmente al tiempo que se apoya al enfermo con corticoides cuando reciben un aporte mínimo endógeno.

Tampoco se tiene presente, en general, este concepto de una variación cíclica de la actividad corticosuprarrenal cuando se pretende una terapéutica sustitutiva en la enfermedad de Addison. En efecto, a causa de la acción estimulante que la mayoría de los enfermos experimen-

tan cuando se les administran corticoides, incluso en cantidades pequeñas, el mayor volumen de los mismos será durante el día y poco o nada durante la noche. Así se invierte el ciclo corticosuprarrenal diurno, mientras que los hábitos alimenticios permanecen exactamente igual. Se preguntan DI RAIMONDO y FORSHAM si este defecto, al no reproducir adecuadamente las variaciones diurnas, explicaría el hecho de que enfermos con Addison con una dosis de corticoides suficiente para impedir la aparición de pigmentación de un modo muy justo, llegan a mostrar la facies redondeada y obesidad similares a las alteraciones prococes del síndrome de Cushing, y es que la falta de una mezcla adecuada de hormonas puede ser tan importante como la consideración de los aspectos dinámicos.

Terminan, por último, manifestando que en el décimo aniversario de la demostración de la variación diurna espontánea en la secreción de 17-hidrocorticoides por la corteza suprarrenal en el hombre con sus características de anticipación y el efecto regulador sobre el crecimiento de los tejidos somáticos, plantea ante nosotros un excitante fenómeno fisiológico con potenciales ramificaciones patológicas y lleva consigo un cierto número de consecuencias terapéuticas prácticas en el empleo de los corticoides.

#### BIBLIOGRAFIA

- DI RAIMONDO, V. C. y FORSHAM, P. H.—*Am. J. Med.*, 21, 321, 1956.  
 FOX, H. M.—*Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*, 8, 612, 1955. Londres.  
 HALBERT, F.—*Cit. DI RAIMONDO y FORSHAM*.  
 MIGEON, C. V., TYLER, F. H., MAHONEY, J. P., FLORENTIN, A. A. CASTLE, H., BLISS, E. L. y SAMUELS, L. T.—*J. Clin. Endocrinol.*, 16, 622, 1956.

#### HERMAFRODITISMO VERDADERO Y SEXO DE LOS NUCLEOS HUMANOS

El descubrimiento por BARR de una masa de cromatina en una gran proporción de núcleos en reposo (intermitótico) de las neuronas de los gatos hembras le llevó a afirmar que se trataba de cromatina asociada con un par de cromosomas XX y posteriormente demostró que en la mayoría de los tejidos de diferentes especies de mamíferos, incluyendo la especie humana, existía una diferencia sexual en los núcleos. Este trabajo ha sido ampliamente confirmado y ha introducido una serie de estudios en diferentes terrenos, pero especialmente dentro de la endocrinología. Entre ellos, el método de agrupación nuclear conforme al sexo se ha aplicado al estudio del hermafroditismo. LENNOX ha revisado recientemente la literatura y examina los datos en favor de la creencia de que el sexo nuclear representa al tiempo el sexo genético. Pero como no siempre hay acuerdo sobre el sexo genético y el desarrollo de los genitales externos y la conducta psicológica, no es prudente en ocasiones dar a conocer el sexo genético al enfermo. Por esta razón, BARR recomienda que se hable para los núcleos femeninos de cromatín-positivos y para los masculinos cromatín-negativos. Los pseudohermafroditas masculinos tienen tejido testicular y núcleos cromatín-negativos y los pseudohermafroditas hembras tejido ovárico y núcleos cromatín-positivos; en cambio, los hermafroditas verdaderos tienen al tiempo tejido testicular y ovárico y pueden ser cromatín-positivos o negativos.

ARNEAUD y cols. comunican recientemente un caso de hermafroditismo verdadero, en el cual el sexo de las células era femenino, como asimismo el desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios femeninos, pero desde el punto de vista psíquico la conducta era totalmente masculina. Los autores, basándose en esta conducta, realizaron la resección quirúrgica de los componentes femeninos de la enferma, convirtiéndola en un muchacha.



cho. Las observaciones independientes de DECOURT y colaboradores y POLANI y cols, han puesto de manifiesto el hecho interesante de que algunos casos de síndrome de Turner aparentemente femeninos eran genéticamente masculinos, confirmando los trabajos de JOST realizados tras la destrucción experimental de las gónadas en el animal embrionario. La determinación del sexo genético es, por lo tanto, una investigación importante en la clasificación de los hermafroditas. Tiene particularmente gran importancia para el diagnóstico del virilismo suprarrenal congénito en la infancia, donde la determinación de los 17-cetoesteroides urinarios puede dar resultados equivocados y se plantea el tratamiento precoz con cortisona. En el tratamiento de casos de hermafroditismos en niños de cierta edad y adultos, WILKINS y colaboradores han subrayado adecuadamente la importancia extraordinaria de los factores psicológicos, sociales y anatómicos. Es indudable que estos factores psicológicos y sociales pueden tener una amplia importancia para la dirección ulterior del sexo de un hermafrodita verdadero y para ello tendría un relieve considerable la

diferenciación del sexo por el estudio de la cromatina nuclear. Lo que ya no nos parece adecuado es que en un caso como el de ARNEAUD, a pesar de la existencia de caracteres sexuales tanto primarios como secundarios de carácter femenino, y tratarse de una enferma con cromatina de tipo femenino, se haya llegado a hacer una exéresis de toda la anatomía genital femenina, tanto primaria como secundaria, simplemente por el hecho de que la conducta psicológica era de carácter masculino.

#### BIBLIOGRAFIA

- ARNEAUD, J. D., ANNAMUNTHOD, H., PINKERTON, J. H. M. y COLE, W. R.—Brit. Med. J., 2, 792, 1956.  
BARR, M. L.—Lancet, 1, 47, 1956.  
BARR, M. L. y BERTRAM, E. G.—Nature, 163, 676, 1949.  
DECOURT, L., SASSO, W. da S., CHIORboli, E. y FERNANDES, J. M.—Rev. Ass. Med. Brasil, 1, 203, 1954.  
JOST, A.—Gynec. et Obstet., 49, 44, 1950.  
LENNOX, B.—Scot. Med. J., 1, 97, 1956.  
POLANI, P. E., HUNTER, W. F. y LENNOX, B.—Lancet, 2, 120, 1954.  
WILKINS, L., GRUMBACH, M. M., VAN WYK, J. J. SHEPARD, T. H. y PAPADATOS, C.—Pediatrics, 16, 287, 1955.

## INFORMACION

### MINISTERIO DEL EJERCITO

Orden de 4 de diciembre de 1956 por la que se anuncia concurso-oposición para cubrir 80 plazas de Caballero Cadete en la Academia del Cuerpo de Sanidad Militar (Sección Medicina). (*Boletín Oficial del Estado* de 4 de enero de 1957.)

### MINISTERIO DE LA GOBERNACION

Orden de 24 de diciembre de 1956 por la que se dispone quede incrementada en una plaza las vacantes de Otorrinolaringólogos de Servicios Provinciales de Sanidad, anunciadas para su provisión por concurso-oposición en virtud de Orden de 28 de septiembre de 1956.

Otra de 24 de diciembre de 1956 por la que se dispone quede sin valor ni efecto la Orden de 18 de junio de 1956 por la que se convocaba concurso-oposición para proveer dos plazas de Médicos especializados centrales del Servicio Antitracomatoso.

Otra de 24 de diciembre de 1956 por la que se convoca concurso-oposición para proveer una plaza vacante en la Plantilla de Especialistas al Servicio de la Sanidad Nacional, escala de indemnizaciones, para servir en la Rama de Odontólogos de los Servicios Provinciales de Sanidad. (*Boletín Oficial del Estado* de 3 de enero de 1957.)

Otra de 24 de diciembre de 1956 por la que se convoca concurso voluntario de traslado entre Jefes de Sección de Institutos Provinciales de Sanidad para proveer las vacantes de Sección de Epidemiología en los Institutos de Sevilla y Santa Cruz de Tenerife. (*Boletín Oficial del Estado* de 5 de enero de 1957.)

### ADMINISTRACION CENTRAL

#### EDUCACION NACIONAL

*Dirección General de Enseñanza Universitaria.*

Convocando a oposición la cátedra de Otorrinolaringología de la Universidad de Granada. (*Boletín Oficial del Estado* de 7 de enero de 1957.)

### GOBERNACION

*Patronato Nacional Antituberculoso.*

Anunciando concurso de traslados para la provisión de diversas plazas de Médicos Encargados de Dispensarios Comarcales dependientes de este Organismo. (*Boletín Oficial del Estado* de 8 de enero de 1957.)

### TRABAJO

*Dirección General de Previsión.*

Convocando concurso definitivo para proveer vacantes de Facultativos de Especialistas del Seguro Obligatorio de Enfermedad en la provincia de Oviedo. (*Boletín Oficial del Estado* de 5 de enero de 1957.)

Convocando concurso para proveer con nombramiento definitivo vacantes de Facultativos de Medicina General del Seguro Obligatorio de Enfermedad existentes en la provincia de La Coruña, Huesca, Badajoz y Jaén. (*Boletín Oficial del Estado* de 5 y 6 de enero de 1957.)

Convocando concurso definitivo para proveer vacantes de Facultativos de Especialidades del Seguro Obligatorio de Enfermedad en la provincia de Valladolid. (*Boletín Oficial del Estado* de 6 de enero de 1957.)

Convocando concurso para proveer con nombramiento definitivo vacantes de Facultativos de Medicina General del Seguro Obligatorio de Enfermedad en la provincia de Las Palmas de Gran Canaria. (*Boletín Oficial del Estado* de 10 de enero de 1957.)

### EDUCACION NACIONAL

Convocando a oposición la cátedra de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. (*Boletín Oficial del Estado* de 11 de enero de 1957.)

*Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.*

Convocando a oposición dos plazas de Médicos de Guardia en esta Facultad de Medicina. (*Boletín Oficial del Estado* de 11 de enero de 1957.)