

22. CHARNY.—Ann. New York Acad. Sci., 55, 597, 1952.
23. SNIFFEN.—Arch. Pathol., 50, 259, 1950.
24. ALVAREZ COCA.—Bol. Cons. Gen. Col. Méd., 20, 107, 1957.
25. MC. CULLAGH.—J. Clin. Endocrinol., 13, 489, 1953.
26. PASQUALINI y BUR.—Rev. Asoc. Argent., 64, 6, 1950.
27. KLINEFELTER.—J. Clin. Endocrinol., 2, 615, 1942.
28. YERSH y CATCHPOLE.—Am. J. Anat., 85, 457, 1949.
29. MANCINI y BACARINI.—Rev. Soc. Argent. Biol., 27, 27, 1951.
30. TABENHAUS y AMROMIN.—Endocrinology, 44, 359, 1949.
31. LUDWIG y BOAS.—Endocrinology, 46, 291, 1950.
32. DURÁN REYNOLDS.—Ann. New York Acad. Sci., 52, 1006, 1950.
33. MANCINI y LUSTY.—Rev. Soc. Argent. Biol., 1951.
34. MANCINI, GARRERI y DE LA BALZE.—Rev. Soc. Argent. Biol., 1951.
35. MANCINI, NOLASCO y DE LA BALZE.—Rev. Soc. Argent. Biol., 27, 156, 1951.
36. BARR.—Lancet, 1, 47, 1956.
37. JORT, A.—Rec. Progr. Hormone Rev., 8, 379, 1953.
38. GRUMBACH.—J. Clin. Endocrinol., 15, 1161, 1955.
39. JACKSON.—Lancet, 2, 857, 1956.
40. LANFER y SULMAN.—J. Clin. Endocrinol., 16, 9, 1951.
41. HUGGINS y MOULDER.—Cáncer Reserch, 5, 510, 1945.
42. CLARKE, SHAPIRO.—J. Clin. Endocrinol., 16, 9, 1955.
43. ORTI.—Rev. Clin. Esp., 27, 1, 1950.

ORIGINALES

LA DOSIFICACION DE ESTEROIDES ADRENALES EN LA ORINA Y SU VA- LOR DIAGNOSTICO EN PATOLOGIA SUPRARRENAL

F. VIVANCO, M. MORANTE, R. PASCUAL, F. ARRIE-
TA, F. TRIGUEROS y F. RAMOS.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.
Sección de Nutrición, Vitaminas y Hormonas.

I

INTRODUCCIÓN.

La aplicación clínica de los nuevos métodos de dosificación de esteroides urinarios ha constituido un enorme progreso no sólo en el diagnóstico de las enfermedades suprarrenales, sino también para conocer mejor el mecanismo patológico de los procesos adrenales, tanto en su hipofunción (Addison, hipopituitarismos) como en su hiperfunción (Cushing, síndrome adrenogenital, tumores, hirsutismos, etc.).

Han sido sobre todo los recientes métodos de dosificación de 17-hidroxycorticoesteroides en orina desarrollados por REDDY y cols.¹ y ² y por SMITH, MELLINGER y PATTI³ a partir de la reacción de PORTER SILBER⁴, junto con los de cromatografía urinaria de 17-cetoesteroides de DINGEMANSE y cols.⁵ y POND⁶ y ⁷, los que más han contribuido a este avance. También es útil en determinadas circunstancias (por ejemplo, síndrome adrenogenital) la dosificación del pregnandiol y del pregnanetriol⁸ y ⁹. Por último, la posibilidad de dosificar la aldosterona en la orina¹⁰ y ¹¹ ha permitido la descripción del cuadro del aldosteronismo primario (CONN¹²) y ha abierto grandes posibilidades al diagnóstico de los trastornos de la regulación de electrolitos.

Para comprender bien el avance que representa la puesta en marcha de estos métodos, es

interesante repasar brevemente el estado actual de nuestros conocimientos sobre el metabolismo de los distintos esteroides corticales. Los recientes trabajos de MIGEON¹³ y DORFMAN¹⁴ son muy ilustrativos a este respecto. En la figura 1 exponemos un esquema personal inspirado en las ideas de DORFMAN sobre la probable secuencia de fenómenos, que incluye los precursores extra-adrenales, la síntesis efectuada en la corteza, los esteroides más importantes que han sido sucesivamente encontrados en la sangre de la vena adrenal y los productos resultantes que se eliminan por la orina, junto con las reacciones que los caracterizan.

Está hoy fuera de toda duda que la biosíntesis de los esteroides en la corteza comienza bajo el estímulo del ACTH hipofisario y a expensas de precursores muy sencillos como el acetato, la colesterolina y quizá de otros aún desconocidos, por la formación de dos cuerpos precursores con 19 y 21 átomos de C, respectivamente, un grupo hidroxilo en posición β en el C₃ y un doble enlace entre los carbonos 5 y 6 del anillo B del pregnano o androstano, respectivamente: los que se denominan C₁₉ o C₂₁ Δ^5 -3- β -hidroxiesteroides. Estos cuerpos constituyen el punto de partida inicial en la génesis de las dos vías metabólicas más importantes: la de los C₂₁ o cortioides y la de los C₁₉ o esteroides androgénicos (17-cetoesteroides). Inmediatamente estos dos hipotéticos precursores (no comprobados) originan, respectivamente, la pregnenolona en la vía C₂₁ y la dehidroisoandrosterona en la de los C₁₉.

Hasta aquí la biosíntesis se realiza bajo el estímulo directo del ACTH. Posteriormente, parece demostrado que los distintos pasos oxidativos se realizan merced a la existencia en la corteza de una serie de fermentos cuya acción es independiente del ACTH hipofisario. De ellos, uno de los más importantes es la 3- β -dehidrogenasa, descubierta por SAMUELS y cols.¹⁵, aparte de en la corteza suprarrenal, en otros órganos como testículo, placenta y cuerpo lúteo y

confirmada por MEYER y cols.^{16, 17, 18 y 19}. La acción de este fermento, señalada en la figura 1 con la raya negra vertical, es fundamental en la génesis de los esteroides corticales más activos hoy conocidos. Oxida el C₃ a grupo cetónico y origina el salto del enlace doble al anillo A entre los C₃ y C₄. A partir de ahora todos los esteroides adrenales se caracterizan por ser Δ 4-3 cetonas y como tal podemos designarlos.

pregnenolona se transforma, por el mecanismo antes citado, en la progesterona. Este esteroide constituye el núcleo central en la síntesis de los cuerpos más activos que conocemos. Por hidroxilación en el C₁₇, da lugar a la 17-hidroxiprogesterona que inicia la serie de los 17-hidrocorticoesteroides; ésta, a su vez, por la acción de la C₂₁ hidroxilasa origina la 17-hidroxi-11 desoxicorticoesterona o compuesto S, que a su

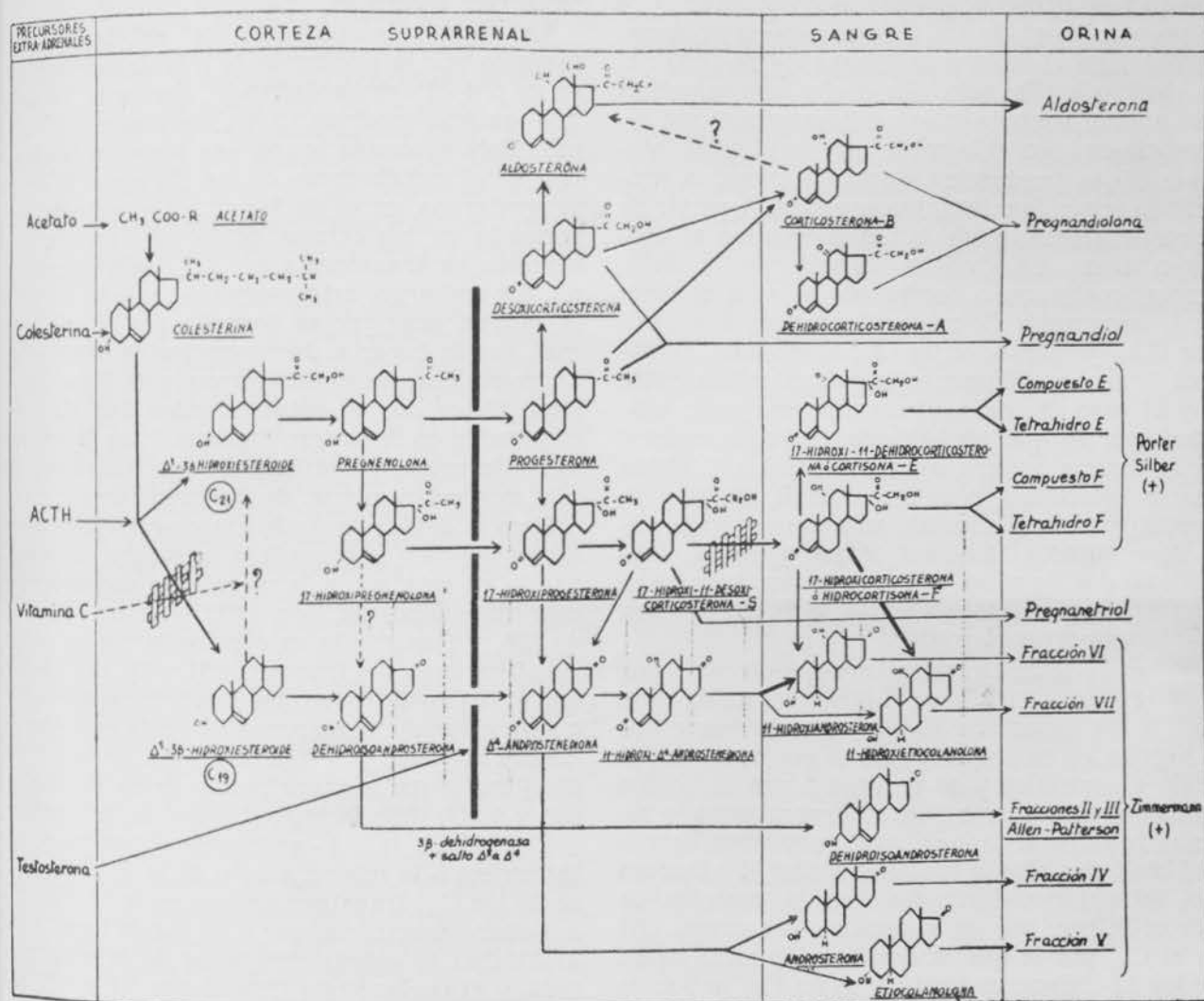


Fig. 1.

Desde la hidrocortisona o compuesto F, hasta la reciente aldosterona, pasando por la progesterona y la corticosterona, todos poseen la misma característica estructural. De los cuatro carbonos más activos, el 3, 11, 17 y 21, es, pues, el C₃ el primero que se oxida, produciéndose el importante cambio de los Δ 5-3 β -hidroxiesteroides a los Δ 4-3 cetoesteroides. Repetimos que esta acción enzimática no está influenciada por el ACTH. La entrada en juego posteriormente de las 11, 17 y 21 hidroxilasas demostradas por HAYANO y DORFMAN^{20 y 21}, PLAGER y SAMUELS²² y SWEAT²³, van dando lugar a los distintos esteroides, como veremos a continuación.

Si seguimos la vía de los esteroides C₂₁, los más importantes de la corteza, vemos que la

vez al oxidarse en el C₁₁ por la C₁₁ hidroxilasa, se transforma en hidrocortisona o compuesto F. Es dudoso si la hidroxilación en el C₁₇ puede ocurrir antes de que actúe la 3 β -dehidrogenasa; en ese caso se formaría primero la 17-hidroxipregnenolona, que después se transformaría en la 17-hidroxiprogesterona, como se ve en el esquema. Parece, sin embargo, casi seguro que la oxidación en C₃ precede a la del C₁₇ y que la vía transcurre a través de la progesterona.

Si sobre la progesterona actúa solo la C₂₁ hidroxilasa tenemos la desoxicorticoesterona o DOC. Si lo hacen simultáneamente la C₁₁ y la C₂₁ hidroxilasas, aparece la corticosterona o compuesto B. Pruebas hay de que ambas trans-

formaciones ocurren tanto "in vitro" como "in vivo" ²¹. También la DOC puede originar corticosterona.

En este momento tenemos ya explicada la síntesis de los dos corticosteroides metabólicamente más importantes en esta serie de acción glucogénica. La hidrocortisona (o cortisol) y la corticosterona. De hecho son los dos únicos esteroides que se han comprobado en la sangre de la vena suprarrenal humana en cantidades apreciables (BUSH ²⁴ y ZAFFARONI y cols. ²⁵) y su proporción es de 4 a 1 en la especie humana, de 20 : 1 en el "macacus rhesus" y de 0,05 : 1, en cambio, en la rata. Es decir, que mientras este animal segrega más corticosterona que hidrocortisona, en el hombre es este último esteroide el que predomina, variando, pues, la proporción según las distintas especies. A partir de la corticosterona y de la hidrocortisona se producen como metabolitos secundarios la dehidrocorticosterona o compuesto A y la cortisona o compuesto E, respectivamente. Los grupos $O=$ y $OH-$ en el C_{11} , como dice DORFMAN ¹⁴, son ampliamente intercambiables entre sí y el paso de uno a otro es de una gran labilidad, por lo que probablemente puede ocurrir en la misma sangre o en los tejidos ²⁶. Estos cuatro esteroides, o compuestos B, A, F y E, constituyen fundamentalmente los antiguamente denominados 11-oxiesteroides, pero en cambio sólo dos de ellos—los que predominan en el hombre, según hemos visto—, el E y el F, son 17-hidroxycorticosteroides.

Estos 17-hidroxycorticosteroides circulan por la sangre en forma libre, ligados en unión muy lábil a las globulinas del plasma. Al pasar por el hígado, en su mayor parte se conjugan con el ácido glucurónico y se reducen a sus derivados llamados tetrahidros (tetrahidrocortisona y tetrahidrohidrocortisona), que no poseen actividad biológica. Tanto los compuestos E y F como sus tetrahidros derivados dan la reacción de Porter-Silber, que es específica del grupo OH en el C_{17} , por lo que la dosificación en la orina de los 17-hidroxycorticoides es un fiel índice de la producción de hidrocortisona por la corteza.

Pero no es ésta la única vía metabólica de los esteroides glucogénicos. La corticosterona y su dehidroderivado (compuestos B y A) aparecen por la orina como pregnandiol-11-ona (MASON ²⁷), compuesto aún difícil de dosificar con fines clínicos (véase fig. 1). Se supone actualmente que estos dos cuerpos no aparecen nunca como 17-cetoesteroides. El DOC y la progesterona, pero sobre esta última, se eliminan por la orina como pregnandiol (pregnano-3-20-diol) y el compuesto S y la 17-hidroxiprogesterona como pregnanotriol (pregnano 3-17-20-triol). Con los métodos de MARRIAN y SOMMERVILLE ⁸ para el primero y el de BONGIOVANNI ⁹ para el segundo, podemos hoy en clínica medir cuantitativamente estos metabolitos.

Pero, además, todos los 17-hidroxycorticosteroides (que hoy sabemos que sólo los fabrica es-

pecíficamente la corteza suprarrenal), es decir, la 17-hidroxiprogesterona y los compuestos S, F y E, pueden aparecer por la orina como 17-cetoesteroides neutros totales. En realidad, parte de los 17-cetoesteroides totales, que nosotros dosificamos con la reacción de Zimmermann, proceden del metabolismo de los C_{21} esteroides. Para comprender bien sus vías de transformación sigamos ahora la otra vía, la de la biosíntesis de los C_{19} esteroides o esteroides androgénicos (ver figura 1).

La dehidroisoandrosterona se transforma también por la acción de la 3β -dehidrogenasa en su $\Delta 4$ -3 cetona derivado, que es la llamada $\Delta 4$ -androstenediona ($\Delta 4$ -androstén-3-17-diona). Este esteroide ocupa una posición tan central en el metabolismo de los C_{19} como la de la progesterona en el de los C_{21} . La testosterona formada en las células de Leydig testiculares también se transforma en $\Delta 4$ -androstenediona. Sin embargo, este cuerpo no sale como tal a la sangre, sino que se degrada por su vía normal, dando lugar a dos compuestos débilmente androgénicos: la androsterona y la etiocolanolona. Estos dos 17-cetoesteroides han sido demostrados en la sangre humana ¹³, de donde pasan a la orina, constituyendo las fracciones IV y V, respectivamente, de los cromatogramas.

Pero la dehidroisoandrosterona (DHIA) como tal es también segregada a la sangre, predominando en ésta sobre la mezcla de androsterona más etiocolanolona (coc. DHIA/Andro+Etio = 2,5) y finalmente es eliminada por la orina, constituyendo las fracciones II y III del cromatograma (isoandrosterona + dehidroisoandrosterona) y siendo la responsable de la reacción de Allen-Patterson positiva. Es, pues, el único $\Delta 5$ compuesto que aparece por la orina sin degradar y a ello debe la especificidad de la reacción.

Por último, la $\Delta 4$ -androstenediona puede estar sujeta a la misma acción de la 11-hidroxilasa de los C_{21} , transformándose en la 11-hidroxio- $\Delta 4$ -androstenediona, que a su vez da lugar a los 11-hidroxi (o cetos) derivados de la androsterona y etiocolanolona (fracciones VI y VII del cromatograma). Conviene señalar que en esta transformación, como insiste DORFMAN ¹⁴, predomina la formación del 5- α -derivado (androstano) (marcado con trazo grueso en la fig. 1) o fracción VI sobre el 5- β (etiocolano) o fracción VII. Lo contrario exactamente de lo que ocurre con la hidrocortisona y sus derivados, como veremos más adelante.

Una vez conocidas las dos vías metabólicas, analicemos qué hay comprobado sobre sus posibles interconexiones. Se ha supuesto que la vitamina C favorecería en sus primeros estadios el paso de los C_{19} a C_{21} ²⁸ o por lo menos aumentaría los corticoides de la orina disminuyendo los 17-cetoesteroides. Pero este extremo no está lo suficientemente comprobado, por lo que en el esquema figura con interrogación. Tampoco está demostrado que se forme dehidroisoandrosterona a partir de la 17-hidroxipregnenolona, por lo

que parece lo más probable que ambas vías metabólicas en su comienzo funcionen independientes.

Más avanzada la síntesis, existe normalmente un paso de los cortioides (C_{21}) a 17-cetoesteroides (C_{19}). La inversa, en cambio, no se da en condiciones normales. La Δ 4-androstenediona constituye uno de los productos metabólicos normales de la 17-hidroxiprogesterona y del compuesto S. A su través, puede desviarse el metabolismo normal de los cortioides cuando exista un bloqueo o dificultad en la síntesis de la hidrocortisona (representada con una valla en la fig. 1), traduciendo el resultado en un aumento de 17-cetoesteroides en la orina con disminución de los 17-hidroxicortioides. Al acumularse compuesto S también aumentaría el pregnanotriol. Esto es lo que ocurre en la práctica, en el síndrome adrenogenital con virilización, que tendría su origen en ese trastorno metabólico.

Por último, los 17-hidroxicorticoesteroides (compuestos E y F) pueden también eliminarse como 17-cetoesteroides. Existe suficiente evidencia de que la unión de un oxhidrilo (OH) o de un grupo cetónico ($=O$) en el C_{17} , aunque pueden intercambiarse entre sí, según dijimos, es muy firme y no se pierde en ulteriores pasos metabólicos. Por eso la hidrocortisona se transforma en 11-hidroxi-17-cetoesteroides (fracciones VI y VII del cromatograma) y como tales aparece normalmente en una cierta proporción por la orina (un 5-10 por 100). Aquí ocurre lo contrario que con la 11-hidroxi- Δ 4. androstenediona, y es que en esta transformación predomina la formación de compuestos de la serie 5 β o etiololano (fracción VII) (marcada con trazo grueso en la fig. 1). Vemos, pues, que estos dos compuestos (fracciones VI y VII) pueden provenir tanto del metabolismo del compuesto F o hidrocortisona como de la serie androgénica representada por la 11-hidroxi- Δ 4. androstenediona y sus precursores. En el primer caso predominaría la fracción VII (11-hidroxietiololano) y en el segundo la fracción VI (11-hidroxiandrosterona). DORFMAN²⁹ ha descrito un método para diferenciar la parte de cada uno de estos compuestos que viene de cada vía.

Finalmente, nos resta considerar la tercera vía metabólica: la de los mineralcortioides (desoxicorticosterona y aldosterona). Según WETTSTEIN y cols.³⁰, el inmediato precursor de la aldosterona sería la desoxicorticosterona (DOC), que según vimos procedería a su vez de la progesterona. Hay indicios para creer que la oxidación en el C_{18} precede a la del C_{17} y, que por lo tanto, la síntesis de la aldosterona no se hace pasando por la corticosterona (línea de trazos del esquema, vía dudosa). Esto apoyaría la opinión de HECHTER y cols.³¹, quienes dicen "que los fermentos suprarrenales consideran la 11-hidroxilación como el sello de fábrica ("trade mark") de un producto terminado". La formación de aldosterona no va paralela a la

de hidrocortisona, y hoy existen bastantes pruebas de que es independiente del estímulo por el ACTH. Su producción parece estar regulada por el balance Na/K del organismo y el volumen de líquido extracelular (véase³⁰ y³²). La aldosterona formada pasa a la sangre, donde ha sido demostrada su presencia (no figura por falta de espacio en el esquema), y sale por la orina, donde puede dosificarse por métodos cromatográficos¹⁰ o biológicos¹¹.

¿Qué consecuencias prácticas podemos sacar de este breve repaso de la biosíntesis de los distintos esteroides corticales? En primer lugar, que mediante la dosificación en la orina de los 17-hidroxicorticoesteroides (17—OH), de los 17-cetoesteroides (17=O) neutros totales y de sus fracciones (cromatografía), de la aldosterona y en todo caso del pregnandiol y pregnanotriol, estamos en condiciones de conocer en la clínica el tipo de trastorno metabólico del proceso que nos ocupe. En segundo término, que el conocimiento de las distintas vías metabólicas de los esteroides corticales ha servido para explicarnos mejor la patogenia de las enfermedades suprarrenales, sobre todo de las hiperfunciones.

Ya dijimos que el síndrome adrenogenital se tiene hoy como un proceso debido a dos trastornos fundamentales: un aumento de producción de ACTH hipofisario (comprobado en orina) y un bloqueo simultáneo de la síntesis de hidrocortisona; la consecuencia sería una disminución de los 17—OH en la orina y un aumento de los 17=O con el cuadro clínico típico de este síndrome. Al no formarse hidrocortisona en cantidad suficiente, disminuiría la frenación sobre la producción hipofisaria de ACTH, a cargo normalmente de este esteroide, y el sobreestímulo de ACTH se traduciría por un aumento de los C_{19} esteroides, bien ya en su vía inicial, bien a partir de la 17-hidroxiprogesterona y compuesto S. La administración de hidrocortisona, al frenar la hipófisis, mejora todo el cuadro, como ha sido comprobado en clínica (WILKINS y colaboradores³¹).

Lo que no está claro es la causa íntima del trastorno metabólico. SAYERS³² piensa en una actividad aberrante de la corteza; JAILER³³ cree posible un trastorno de ambas hidroxilasas, la C_{17} y la C_{21} con detención de la síntesis a nivel de la 17-hidroxiprogesterona, siendo este esteroide el que tendría poder androgénico; MORRIS³⁴ más bien aduce que las hidroxilasas afectas son la C_{17} y la C_{11} , y por último DORFMAN¹⁴ opina que el verdadero defecto radica en la falta de la 21-hidroxilación, con lo que se impide la formación de hidrocortisona, llegando, sin embargo, a la síntesis de 11-oxiderivados que salen por la orina como 11-hidroxiandrosterona (fracción VI), que él encuentra sistemáticamente aumentada en estos casos.

En el síndrome de Cushing, por el contrario, existiría en cierto modo un bloqueo inicial en la vía de los C_{19} (ver la valla del esquema) con pre-

dominio en la formación de 17-hidroxycorticoesteroides. Estos estarían aumentados en la orina y, en cambio, los 17-cetoesteroides serían normales. Lo que no está claro es por qué si se forma hidrocortisona en exceso (causa de todo el cuadro clínico del síndrome) no se frena la producción de ACTH, que indudablemente es alta en esta enfermedad. Se ha sugerido una falta de respuesta de la hipófisis a la acción frenadora de la hidrocortisona. En todo caso lo que ocurre es que en los primeros pasos de la síntesis predomina la formación de la pregnenolona sobre los C_{19} esteroides y que las 11, 17 y 21 hidroxilasas son lo suficientemente activas para producir grandes cantidades de hidrocortisona (DORFMAN¹⁴).

En los tumores suprarrenales se ha observado sobre todo un gran aumento de eliminación de $\Delta 5-3 \beta$ -hidroxiesteroides principalmente de la dehidroisoandrosterona (reacción de Allen-Patterson positiva). Por eso se ha supuesto que quizá estuviera alterado el mecanismo enzimático de la 3β -dehidrogenasa¹⁴. Lo que parece bastante seguro es que la producción de esteroides en estos casos es en cierto modo independiente del ACTH.

Vemos, pues, que la simple dosificación en la orina de los esteroides más arriba mencionados tiene un gran valor diagnóstico en patología suprarrenal y que el predominio de una u otra fracción nos puede ayudar a comprender la etiología y patogenia de cada caso. Pero todavía podemos perfeccionar el diagnóstico. Todas las cifras que nosotros obtengamos de estos compuestos en la orina de 24 horas representan, por así decirlo, valores *estáticos* que nos hablan del estado funcional de la corteza en un momento determinado. Si repetimos las determinaciones dos o tres días consecutivos, los valores adquieren una mayor significación. Pero todavía podemos instituir la prueba *dinámica*, que consiste en determinar esos mismos esteroides después de estimular la biosíntesis de la corteza con una dosis suficiente de ACTH. En esto consisten las pruebas de ACTH, tan bien manejadas por THORN y los suyos. Este autor recientemente piensa que en las pruebas de estimulación con ACTH tenemos hoy el mejor medio para juzgar de la función de la corteza suprarrenal (THORN y colaboradores³⁵). A las pruebas de estimulación añade THORN las de supresión o frenación del ACTH utilizando la 9-fluorhidrocortisona, compuesto unas veinte veces más activo que la hidrocortisona³⁶, y que tiene por lo tanto la ventaja de que en las pequeñas dosis utilizadas (1 mg. diario) no se dosifica como tal prácticamente en la orina.

Constituye el objetivo de este trabajo exponer los resultados obtenidos por nosotros en enfermos suprarrenales mediante la dosificación de 17-cetoesteroides neutros totales y sus fracciones estudiadas por cromatografía en colum-

na, los 17-hidroxycorticoesteroides y, por último, nuestra experiencia con las pruebas de ACTH.

II

MÉTODOS.

Los 17-cetoesteroides neutros totales han sido dosificados por el método de DREKTER y cols.³⁷; los 17-hidroxycorticoesteroides por el método de SMITH, MELLINGER y PATTI³, recientemente modificado con la sugerencia propuesta por FORSHAM y cols.⁴³ y adaptado al espectrofotómetro Beckman. En realidad, nuestro método es una refundición de ambos; la cromatografía de los 17-cetoesteroides se ha hecho siguiendo la técnica de DINGEMANSE y cols.³ y las pruebas de ACTH según la técnica propuesta por THORN y los suyos³⁵, que consiste en hacer la prueba durante seis días; los dos primeros, dosificaciones basales de $17=O$ y de $17-OH$; dos días bajo la inyección intravenosa continua de 25 mg. de ACTH durante ocho horas disuelto en 500 c. c. de suero glucosado y otros dos días después del estímulo. Todas las determinaciones fueron hechas en orina de 24 horas recogida y mantenida en frío para evitar pérdidas de los 17-hidroxycorticoesteroides. Los enfermos estudiados proceden de las Servicios de la Clínica Universitaria, Hospital Provincial o Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas del profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ, Madrid (*).

III

RESULTADOS.

a) *17-cetoesteroides totales*. — En el cuadro I y en la figura 2 exponemos los resultados obtenidos en 164 enfermos suprarrenales (experiencia de los últimos siete años). En otro lugar, uno de nosotros (VIVANCO³⁸) ha expuesto sus puntos de vista en lo concerniente a metodología e interpretación de resultados. Aquí sólo queremos insistir de nuevo en que la simple dosificación de los $17=O$ totales en una orina de 24 horas, un día aislado tiene sólo un valor diagnóstico limitado. Es cierto que los síndromes de Cushing y adrenogenital presentan en general valores altos y los Addison bajos, pero también es verdad que muchos valores se imbrican con los normales tanto en las hipofunciones como en las hiperfunciones (ver fig. 2). Un valor excesivamente alto nos debe hacer pensar en un tumor, pero también vemos en el cuadro que al lado de dos tumores que eliminaban 400 miligramos hay otros cuatro cuya eliminación no superaba la de otros casos de síndrome adrenogenital sin tumor. (Los seis tumores fueron comprobados en operación o en autopsia). En este síndrome la cifra media es más alta que en el Cushing, pero hay una amplia zona (véase figura 2) donde los valores son superponibles e incluso casos con valores dentro de lo normal. Tiene más valor en este grupo la cifra media alta, ya que todos sus componentes son mujeres y en cambio en el Cushing están mezclados ambos sexos. Lo mismo podríamos decir de los Addison, aunque aquí se acentúan más las cifras bajas.

(*) Agradecemos a la señorita AMELIA CAPILLA la ayuda técnica prestada en estas determinaciones.

CUADRO I
CIFRAS BASALES DE 17-CETOESTEROIDES TOTALES EN ORINA EN 164 CASOS DE ENFERMOS SUPRARRENALES

CUSHING			ADRENOGENITAL			TUMOR SUPRARRENAL			HIRSUTISMOS			ADDISON		
Número	Sexo	17-cetos mg./24 h.	Número	Sexo	17-cetos mg./24 h.	Número	Sexo	17-cetos mg./24 horas	Número	Sexo	17-cetos mg./24 h.	Número	Sexo	17-cetos mg./24 h.
1	♂	18,2	1	♂	16,5	1	♂	400	1	♂	22,0	1	♂	4,9
2	♂	16,1	2	♂	18,5	2	♂	42	2	♂	17,5	2	♂	6,6
3	♂	17,0	3	"	27,9	3	♂	61	3	"	13,7	3	♂	2,2
4	♂	24,0	4	"	15,2	4	♂	390	4	"	14,5	4	♂	3,3
5	♂	25,2	5	"	13,5	5	♂	59	5	"	6,3	5	♂	0,9
6	♂	20,0	6	"	21,1	6	♂	61	6	"	12,2	6	♂	6,2
7	♂	22,0	7	"	25,0				7	"	8,5	7	♂	6,3
8	♂	10,0	8	"	25,8				8	"	10,0	8	♂	6,3
9	♂	15,0	9	"	17,0				9	"	10,0	9	♂	1,8
10	♂	18,7	10	"	21,3				10	"	10,2	10	♂	4,1
11	♂	28,4	11	"	15,0				11	"	10,0	11	♂	1,4
12	♂	26,6	12	"	23,4				12	"	11,3	12	♂	2,7
13	♂	19,8	13	"	28,0				13	"	20,0	13	♂	6,0
14	♂	16,3	14	"	28,1				14	"	10,8	14	♂	1,1
15	♂	24,3	15	"	17,4				15	"	6,3	15	♂	6,8
16	♂	13,8	16	"	19,4				16	"	11,2	16	♂	9,6
17	♂	23,7	17	"	30,4				17	"	5,7	17	♂	3,7
18	♂	17,3	18	"	22,5				18	"	16,5	18	♂	2,8
19	♂	13,1	19	"	27,3				19	"	22,4	19	♂	9,9
20	♂	22,6	20	"	32,0				20	"	5,9	20	♂	2,2
21	♂	18,8	21	"	26,3				21	"	11,6	21	♂	1,6
22	♂	26,5	22	"	11,0				22	"	7,6	22	♂	9,1
23	♂	14,1	23	"	20,5				23	"	10,6	23	♂	5,6
24	♂	19,5	24	"	18,4				24	"	7,5	24	♂	5,4
25	♂	15,9	25	"	16,5				25	"	11,7	25	♂	2,6
26	♂	21,3	26	"	17,5				26	"	10,3	26	♂	7,6
27	♂	14,0	27	"	22,4				27	"	13,4	27	♂	3,5
28	♂	19,0	28	"	15,0				28	"	10,0	28	♂	5,3
29	♂	38,4	29	"	27,5				29	"	15,6	29	♂	6,9
30	♂	16,0	30	"	15,2				30	"	9,8	30	♂	2,2
31	♂	21,7	31	"	61,4				31	"	9,0	31	♂	2,4
32	♂	14,7	32	"	22,4				32	"	13,0	32	♂	6,8
33	♂	15,0	33	"	20,2				33	"	17,6	33	♂	6,9
34	♂	23,5							34	"	8,1	34	♂	3,4
35	♂	21,0							35	"	13,3	35	♂	4,3
36	♂	13,4							36	"	13,5	36	♂	5,1
37	♂	14,5							37	"	14,8	37	♂	4,7
38	♂	22,1							38	"	12,2	38	♂	3,5
39	♂	17,6							39	"	9,0			
40	♂	13,7							40	"	11,6			
41	♂	18,0							41	"	8,4			
42	♂	17,0							42	"	9,5			
43	♂	9,5							43	"	15,3			
44	♂	8,4												
Media...		18,8	Media...		22,4	Media...		169	Media...		11,8	Media...		4,6

En los hirsutismos simples predominan las cifras normales. Para concluir, queremos insistir en que en nuestra experiencia las cifras normales oscilan de 6 a 14 mg. para las mujeres y de 7 a 16 mg. para los hombres, cifras mucho más bajas que las que se acostumbran a ver en la literatura anglosajona, pero en un todo coincidentes con las de THORN⁵², que emplea un método semejante al nuestro.

Valores de 17-cetosteroides en orina en normales y enfermos suprarrenales

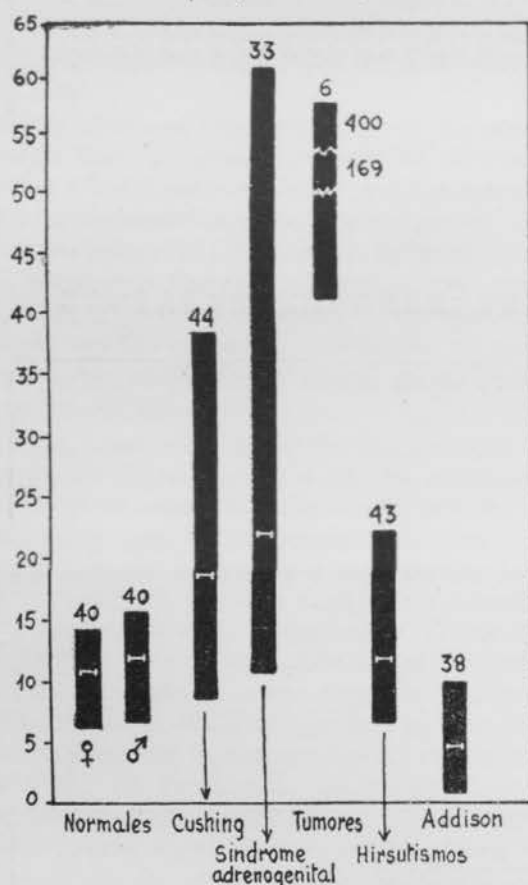


Fig. 2.—Los números encima de las columnas representan el número de casos. La raya blanca, la media aritmética, y la amplitud de la columna, la desviación entre el valor máximo y el mínimo. La escala de ordenadas representa mg. de 17-cetosteroides en orina de 24 horas.

b) 17 - hidroxycorticoesteroides. — Uno de nosotros (MORANTE³⁹) comunicó ya los primeros resultados obtenidos con el método de SMITH, MELLINGER y PATTI, así como la exactitud del método y las razones que nos llevaron a preferirle sobre el primitivo de REDDY y cols. En este trabajo sólo queremos exponer nuestra experiencia personal en 29 enfermos suprarrenales. Su número es inferior al anterior, ya que aquí sólo están incluidos los comprendidos de dos años a esta fecha, es decir, desde que dosificamos los 17 — OH. En el cuadro II figuran los valores normales encontrados por nosotros sin distinción de sexos. La cifra media de 7 mg. es muy semejante a la dada por THORN y los suyos³⁵, y si bien este autor da como límites normales de 0 a 10 mg. en 24 horas, los nuestros

oscilan de 3 a 12 mg./24 horas, ya que el método de SMITH da valores algo más altos que el de REDDY.

CUADRO II

VALORES NORMALES EN 20 CASOS DE AMBOS SEXOS DE 17-CETOESTEROIDES, DE 17-HIDROXICORTICOESTEROIDES Y DEL COCIENTE 17 = O/17 — OH

Núm.	Nombre	Sexo	17 = O mg./24 h.	17 — OH mg./24 h.	Coc. 17 = O/ 17 — OH
17	D. A.	V.	9,5	8,3	1,1
68	F. V.	V.	12,5	6,7	1,8
69	M. G.	H.	11,6	10,9	1,0
75	C. G.	H.	12,1	9,2	1,3
78	M. B.	H.	16,0	10,6	1,5
79	F. R.	V.	10,4	5,6	1,8
80	C. M.	H.	13,6	11,9	1,1
81	C. C.	H.	9,2	4,7	1,9
82	A. C.	H.	11,4	5,1	2,2
84	F. P.	V.	10,4	5,0	2,0
88	S. C.	H.	11,4	4,8	2,3
90	M. T.	H.	11,7	4,9	2,3
92	M. C.	H.	9,5	5,8	1,6
117	F. T.	V.	9,5	10,5	0,9
118	R. P.	V.	15,0	5,2	2,9
186	M. R.	H.	12,4	5,3	2,3
273	B. M.	V.	12,3	4,3	2,8
361	C. D.	H.	7,8	7,4	1,0
416	S. V.	H.	10,8	9,4	1,1
432	J. C.	V.	11,2	7,1	1,6
Medias.			11,4	7,1	1,6
Desviación standard.			± 1,96	± 2,44	± 0,62

En el cuadro III aparecen las cifras encontradas en distintos procesos suprarrenales: de 17 = O y de 17 — OH, así como el cociente 17 = O/17 — OH. En la figura 3 se recogen exclusivamente los valores de 17 — OH tanto normales como patológicos. Se observa en seguida cómo la determinación urinaria de 17 — OH tiene un valor diagnóstico mayor que la de

VALORES DE 17 HIDROXICORTICOESTEROIDES EN ORINA EN NORMALES Y ENFERMOS SUPRARRENALES

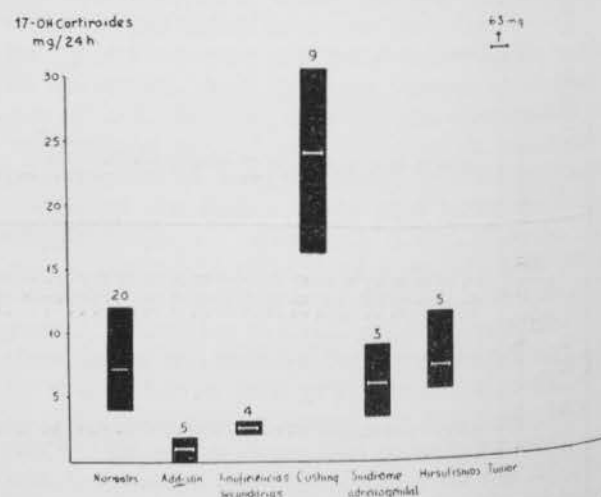


Fig. 3.—Los números encima de las columnas representan el número de casos. La raya blanca, la media aritmética, y la amplitud de la columna, la desviación entre el valor máximo y el mínimo.

CUADRO III

VALORES DE 17-CETOESTEROIDES, DE 17-HIDROXICORTICOESTEROIDES Y DEL COCIENTE $17 = O/17 - OH$ EN ENFERMOS AFECTOS DE PROCESOS SUPRARRENALES

Número	Nombre	Diagnóstico	Sexo	17 = O mg./24 h.	17 — OH mg./24 h.	Coc. 17 = O/ 17 — OH
45	A. N.	Addison.	V.	3,7	0,0	—
25	D. V.	"	H.	2,8	0,2	17,5
93	A. C.	"	V.	9,9	1,8	5,5
252	J. F.	"	H.	2,2	1,5	1,5
403	J. G.	"	V.	5,3	1,7	3,2
Medias.....				4,8	1,02	4,7
249	J. S.	Insuficiencia secundaria.	V.	5,3	2,6	2,0
383	C. Z.	"	V.	10,4	3,0	3,4
480	A. Z.	"	V.	11,2	2,0	5,5
485	J. A.	"	V.	4,7	2,8	1,6
Medias.....				7,9	2,6	3,1
64	E. G.	Hirsutismo.	H.	16,7	6,3	2,6
72	P. S.	"	H.	17,5	11,5	1,5
233	R. C.	"	H.	8,8	7,3	1,2
245	J. E.	"	H.	14,8	5,4	2,7
460	A. D.	"	H.	11,6	5,4	2,1
Medias.....				13,9	7,2	2,0
285	N. D.	Síndrome adrenogenital.	H.	22,4	5,2	4,4
326	M. L.	"	H.	55,2	9,0	6,1
466	A. S.	"	H.	28,1	3,4	8,2
Medias.....				35,2	5,8	6,2
24	M. C.	Cushing.	V.	10,3	18,8	0,6
16	N. G.	"	H.	21,6	21,6	1,0
12	V. H.	"	H.	20,5	26,2	0,8
105	T. V.	"	H.	20,0	22,4	0,9
282	M. A.	"	H.	21,2	24,2	0,8
293	L. L.	"	V.	17,6	27,8	0,6
315	J. M.	"	V.	16,6	30,4	0,5
318	A. V.	"	H.	13,7	29,4	0,4
348	A. M.	"	V.	12,5	16,2	0,8
Medias.....				17,1	24,1	0,71
9	P. A.	Tumor (sind. adrenogenit.).	H.	42,5	63,6	0,7
594	M. G.	"	H.	82,3	37,8	2,2
575	R. H.	" (pub. precoz).	V.	397,0	17,2	23,0
Medias.....				173,9	39,5	?

$17 = O$. Los valores en el Addison son más bajos proporcionalmente. En las insuficiencias adrenales secundarias también son bajos.

En el Cushing, los $17 - OH$ son sistemáticamente elevados, mientras que en el síndrome adrenogenital son normales, lo mismo que en el hirsutismo simple. Por último, en los tumores, aunque elevados, oscilan mucho según el tipo clínico del mismo.

Ultimamente hemos observado un enfermo con un cuadro típico de Addison y cifra normal de $17 - OH$. THORN⁵² también lo ha observado y lo cita en uno de sus recientes trabajos⁵⁵, así como también casos de Cushing con cifras normales. En nuestra experiencia, aún pequeña (9 casos), esto último no lo hemos visto (ver cuadro III y fig. 3), pero es posible que al ampliarse se monten también—como en los

$17 = O$ —los límites entre lo normal y lo patológico. Tengamos también en cuenta que en la clínica no siempre se ve un síndrome de Cushing puro o un síndrome adrenogenital típico, sino que muchas enfermas presentan rasgos clínicos de ambos síndromes. No es, pues, de extrañar que su eliminación urinaria de esteroides sea también una mezcla de $17 - OH$ y de $17 = O$ y que se puedan dar todas las combinaciones: ambos altos, unos altos y otros normales e incluso ambos normales. Por eso queremos llamar la atención sobre un dato más diagnóstico sobre el que no se ha llamado bastante la atención en la literatura, que es la relación entre 17-cetoesteroides y 17-hidroxicortitoides.

Este cociente, que normalmente es de 1 a 3, está siempre por debajo de la unidad (excepción de un caso) en el síndrome de Cushing (0,4-0,9);

media, 0,71), y siempre también muy elevado en el síndrome adrenogenital (4,4-8,2; media, 6,2). Todos los cocientes están hechos con dosificaciones en la misma muestra de orina. En el Addison el cociente tiende también a ser alto por descender proporcionalmente más los 17-OH que los 17=O. En los tumores es muy variable, según el tipo clínico que predomina.

Si, como decimos en la introducción, el esteroide C_{21} más activo elaborado por la corteza es la hidrocortisona, y este cuerpo y sus derivados es lo que dosificamos en la orina con la reacción de Porter-Silber, es lógico que la dosificación de los 17-OH urinarios sea más específica para juzgar de la función más importante de la corteza que la de los 17=O. La medición simultánea de ambos y de su proporción aumentaría el valor diagnóstico en patología suprarrenal. Eso, efectivamente, es lo que parece desprenderse de nuestros resultados.

c) Cromatografía de los 17-cetoesteroides:

1. *Técnica utilizada y valores normales.*—La hemos realizado siguiendo el método ya dicho de DINGEMANSE y cols.⁵. Con este método, así como con el de POND⁶ y ⁷, se separan ocho fracciones. Con otros métodos como el de ZYGMUNTOWICZ y cols.⁴¹, las fracciones no son exactamente idénticas. La fracción I corresponde a artefactos producidos en la hidrólisis clorhídrica, así como a productos que se creen derivados de la dehidroisoandrosterona. Por eso, POND⁷, recientemente, agrupa las tres primeras fracciones denominándolas "grupo de los β -esteroides". Los principales esteroides de esta fracción son la 3-cloro- Δ 5-androsten-17-ona o derivado clorado de la dehidroisoandrosterona y los compuestos no alcohólicos en C_{21} , Δ 2-androsten-17-ona y Δ 3-5-androstadien-17-ona. La fracción II está formada por la i-androsten-6-ol-17-ona, metabólicamente ligada a la fracción siguiente o III, que la constituye la dehidroisoandrosterona. Estas dos fracciones II y III (según unos), o las tres primeras según otros, representan la fracción androgénica más importante de la suprarrenal. Ya hemos seguido antes su vía metabólica (ver fig. 1).

La fracción IV está formada en su gran mayoría por la androsterona y la V por la etiocolanolona. Como estos dos esteroides son derivados normales de la Δ 4-androstenediona, que a su vez constituye la vía normal de degradación de la testosterona, se acostumbra a denominarlos los esteroides de origen gonadal (fig. 1). Según POND⁷ y BIRKE⁴⁰, representan sumados los 2/3 (66 por 100) de los 17-cetoesteroides neutros totales. Nosotros vemos que normalmente vienen a ser algo más del 50 por 100 (53 por 100) del total, cifra que concuerda con la que da DINGEMANSE y cols.⁵ (48 por 100), que utiliza el mismo método. Las diferencias pueden deberse a la metodología, ya que todos los autores están de acuerdo en que parte de los 11-oxiesteroides que constituyen las siguientes

fracciones, y sobre todo la fracción VI u 11-hidroxi-androsterona, puede transformarse en un compuesto, la Δ 9-androsten-3-ol-17-ona, que sale junto con la androsterona y es imposible separarla de ella. Algo parecido puede ocurrir con la 11-hidroxi (o ceto) etiocolanolona, o fracción VII, y aparecer en la fracción V. Del grado en que ocurra esta transformación, según las técnicas, depende que sea mayor o menor el porcentaje de los llamados "esteroides gonadales" (IV + V). El hecho de que nuestros porcentajes de las distintas fracciones, como puede verse en el cuadro IV, coincidan sobre todo con los de DINGEMANSE, demuestra que la técnica utilizada tiene su importancia y que quizá en la de esta autora se dé en menor escala esta transformación.

La fracción VI corresponde a la 11-hidroxi-androsterona y la VII a la 11-hidroxietiocolanolona (ver fig. 1). Ambos son esteroides de origen cortical, metabolitos finales de la hidrocortisona, aunque sólo un 5 por 100 de ésta aparece en la orina como 17-cetos⁴⁰. Pueden salir en forma de compuestos 11-cetos, pues ya hemos insistido en la facilidad de la oxi-reducción en el C_{11} , así como en la preferencia de seguir la "etio" sobre la "andro". Sin embargo, normalmente la fracción VI es siempre mayor que la VII. Por último, la fracción VIII corresponde a esteroides no identificados.

En el cuadro IV exponemos los resultados provisionales encontrados por nosotros en cinco sujetos normales (1 δ y 4 σ), comprendidos entre 20 y 50 años, comparados con los de otros autores, y en las figuras 4 y 5 un doble ejemplo de cromatogramas normales. Coincidimos con BIRKE⁴⁰, aunque nuestra experiencia es pequeña, en que no existen diferencias fundamentales según la edad y el sexo. Lo mismo observa POND⁷ cuando expresa los resultados en tanto por ciento del total.

Cuando se suman los valores de las tres primeras fracciones obtenemos el 29 por 100 del total de 17-cetos. Si sólo sumamos II y III representan el 10,7 por 100, y esta proporción es muy constante en los normales, aunque algo más baja que la hallada por DINGEMANSE⁵ de un 21 por 100. Esto indicaría que en nuestras condiciones de hidrólisis se producen más derivados clorados. La dehidroisoandrosterona sola (fracción III) representa un 9 por 100 del total, cifra muy semejante a la media hallada por BIRKE⁴⁰ (8,5 por 100). El porcentaje de las tres fracciones es muy parecido al de DINGEMANSE (32 por 100) y algo más alto que el de POND (20,5 por 100).

Las fracciones IV y V representan alrededor del 65 por 100 para POND y BIRKE, mientras que nuestro valor del 53 por 100 se acerca más al de DINGEMANSE de un 48 por 100. Ya hemos analizado antes a qué pueden deberse las diferencias. En cambio, en lo que sí existe unanimidad es en que normalmente la excreción de androsterona (IV) es ligeramente superior a la

CUADRO IV

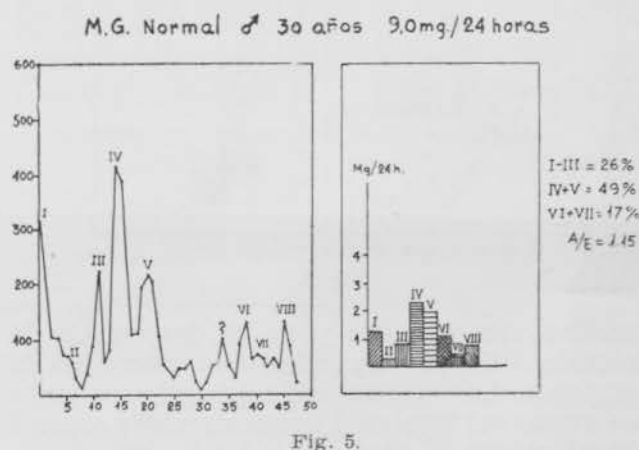
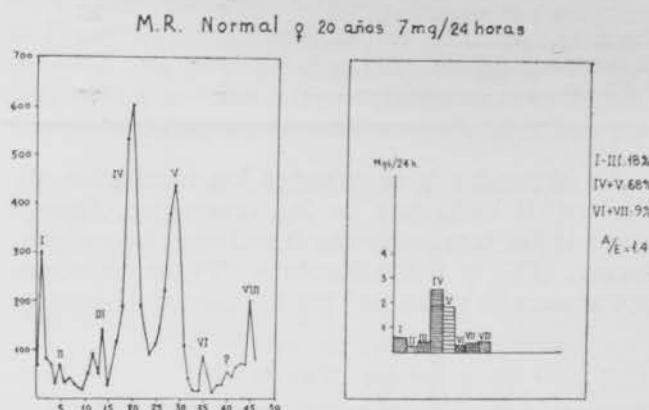
VALORES DE LAS DISTINTAS FRACCIONES OBTENIDAS POR CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA DE LOS 17-CETOESTEROIDES TOTALES DE LA ORINA, EXPRESADOS EN PORCENTAJE DEL TOTAL, EN SUJETOS NORMALES SIN DISTINCIÓN DE SEXOS

A U T O R	Refer. bibliográf.	Técnica usada	Número de casos	III	II + III	I + II + III	IV + V	Coc. A/E	VI + VII	VIII
DINGEMANSE y colaboradores	5	Dingemanse.....	105	13	21	32	48	1,25	13	7
POND y colaboradores	7	Pond.....	20	—	—	20,5	66	1,05	9,5 *	4
BIRKE	40	Zygmuntowicz.....	49	8,5	—	—	64,7	—	9,8	—
VIVANCO y colaboradores	—	Dingemanse.....	5	9	10,7	29	53	1,1	13	5

* Este valor se refiere sólo a la 11-ceto-etioicolanolona.

La fracción VIII se ha obtenido por diferencia.

de etioicolanolona (V), por lo que el cociente androsterona/etioicolanolona (coc. A/E) es muy constante, oscilando de 1,05 a 1,25 con los distintos autores y diferentes técnicas. Este cociente, según nuestra experiencia, se altera con mucha frecuencia en los procesos suprarrenales, como veremos más adelante.



Por último, los 11-hidroxi-17-cetoesteroides (VI y VII) representan del 9,5 al 13 por 100 según los diferentes autores y técnicas. Los innominados o fracción VIII suponen del 4 al 7 por 100 del total, habiéndose obtenido estos valores para formar el cuadro IV por diferencia de la suma de los demás.

Si sumamos las cinco primeras fracciones y las comparamos con las restantes, vemos que su proporción relativa es de un 82 y 18 por 100, respectivamente, muy semejantes a la proporción de 4 : 1 que dan recientemente en normales ALLEN, HAYWARD y MERIVALE⁴⁰ para lo que ellos llaman grupo I y grupo II de 17-cetoesteroides, determinados por una modificación cromatográfica del método de Dingemanse.

2. Valores en procesos suprarrenales.—Hemos estudiado el cromatograma de 17-cetoesteroides en un total de 30 casos de afecciones suprarrenales: 11 casos de síndrome de Cushing, 7 casos de síndrome adrenogenital, 5 tumores suprarrenales, 5 hirsutismos simples en mujeres y 2 enfermos de Addison.

CUADRO V

VALORES DE LAS DISTINTAS FRACCIONES DEL CROMATOGRAMA DE 17-CETOESTEROIDES URINARIOS, EXPRESADOS EN PORCENTAJE DEL TOTAL, EN NORMALES Y ENFERMOS SUPRARRENALES

ENFERMEDAD	Número de casos	I-III	IV	V	IV + V	Coc. A/E	VI + VII
Normales.....	5	29	29	24	53	1,1	13
Cushing.....	10	30	15	25	40	0,81	23
Síndrome adrenogenital.....	7	35	18	25	43	0,76	17
Tumores.....	5	49	5	19	24	0,4	19
Hirsutismos.....	5	35	17	22	39	0,8	17
Addison.....	2	31	35	17	52	2,0	7

En el cuadro V se exponen los resultados obtenidos de cada una de las fracciones. Hemos sumado las tres primeras fracciones. La androsterona (IV) y eticolanolona (V) se expresan por separado y juntas; los 11-hidroxi-17-cetoes-

car por qué ese aumento se hace más a expensas de la fracción VI de la serie "andro" que de la VII o "etio". La disminución porcentual de la androsterona, esteroide prototipo de estirpe gonadal, queda también explicada. En las figuras 6 y 7 se exponen dos cromatogramas típicos del Cushing.

En el síndrome adrenogenital aumentan todas las fracciones, siendo la cifra total de 17 = 0 ligeramente superior a la del Cushing (ver cuadro I). Proporcionalmente existe también inversión IV/V con cocientes A/E bajos, aunque sin serlo tanto como en el Cushing ni con tanta constancia. Las fracciones I, II y III están aumentadas y la fracción VI unas veces es alta y otras normal. La suma de VI y VII está también algo aumentada. El descenso de la androsterona no es tan marcado y en algunos casos no existe. El aumento de los β -esteroides puede llegar hasta el 45 por 100. La dispersión de cifras en nuestros siete casos muestra que muchas veces el síndrome no es puro, al menos metabólicamente. Así, por ejemplo, la inversión del cociente A/E creemos que es común a toda hiper-

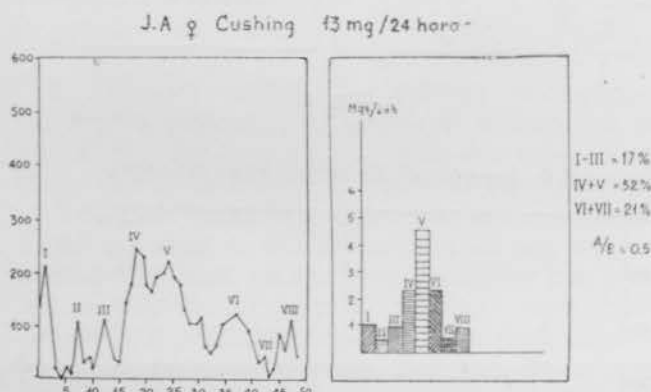


Fig. 6.

teroides van sumados y se ha despreciado la fracción VIII por no saber qué esteroides la componen. Los valores van expresados en tanto por ciento del total de 17-cetoesteroides neutros obtenidos por la suma de todas las fracciones, que en general coinciden con la cifra determinada por el método de Drecker. Las cifras porcentuales son las medias de los casos estudiados.

En el Cushing, lo más característico es la inversión de las fracciones IV y V, con predominio de la eticolanolona sobre la androsterona. Esta inversión se hace a expensas de un hundimiento de la androsterona y existe en el 70 por 100 de los casos, pudiendo en alguno dar valores de coc. A/E tan bajos como 0,2 y 0,1. Los β -esteroides suelen ser normales (I-III) y existe constantemente un aumento de la fracción VI. La suma de VI y VII puede llegar a representar hasta 1/3 de todos los 17-cetoesteroides. Estos resultados nuestros están de acuerdo con lo encontrado por POND⁷, que observa los mismos fenómenos. Recordando el esquema de la figura 1 y lo que hoy sabemos de la patogenia del síndrome de Cushing, no es de extrañar que la fracción suprarrenal que más aumente sea la de los 11-hidroxi-17-cetos, vía metabólica de la hidrocortisona, aumentada en este proceso, y que en cambio no se modifique el catabolismo de la dehidroisoandrosterona. Queda sin expli-

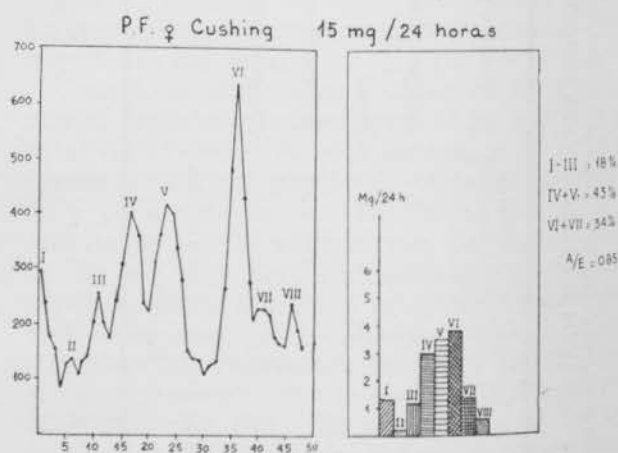


Fig. 7.

función suprarrenal y que se realiza sobre todo a expensas de la disminución de la androsterona, manteniéndose la proporción de la eticolanolona (ver cuadro V), lo que en este caso sí que iría bien con el predominio de la serie "etio", ó 5 β que tienen los esteroides corticales, según DORFMAN¹⁴. El aumento sistemático de la fracción VI que encuentra este autor en estos casos

no lo hemos comprobado. Hay casos con cifras normales e incluso bajas. Tampoco hemos visto el gran predominio de la androsterona descrito por WILKINS y cols.⁴⁶ Las figuras 8 y 9 son ejemplos de estos casos.

C.G.L. ♀ Síndr. Adrenogenital 24.0 mg/24 horas

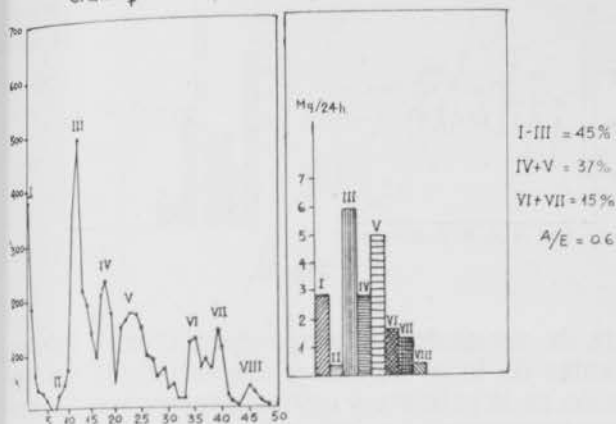


Fig. 8.

N.D. ♀ Síndr. Adrenogenital 15.0 mg/24 horas

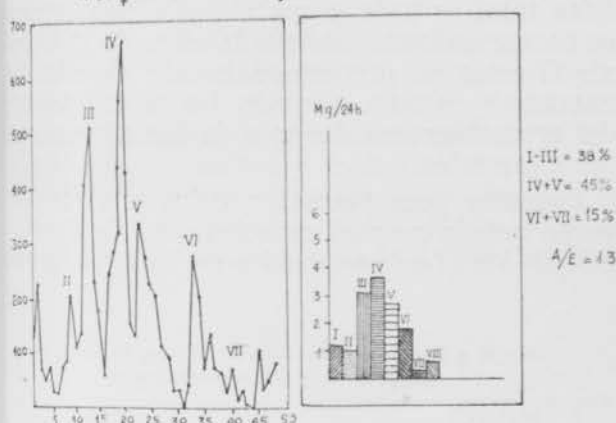


Fig. 9.

En los tumores suprarrenales es donde la inversión del cociente A/E es más marcada. La androsterona casi desaparece, ya que en un caso sólo representaba el 1 por 100 de todos los 17-cetoesteroides. Al mismo tiempo hay un gran aumento de los β -esteroides. (I-III), que en algún caso llegaron al 86 por 100 del total (reacción de Allen-Patterson positiva). En general, el 50 por 100 son β -esteroides. En estos hallazgos también coincidimos con POND⁷ y con DE COURCY⁴². El aumento de VI y VII o es ligero o no existe. De cinco casos, en cuatro hemos visto la aparición de un pico o fracción nueva situada entre la V y la VI que no hemos podido identificar. Desconocemos la importancia patológica o metabólica que este hecho puede tener. Cromatogramas típicos de tumores son los de las figuras 10 y 11.

En los hirsutismos simples, que suelen cursar con cifras normales de 17-cetos (ver cuadro I), están, sin embargo, algo aumentadas las fracciones I-III y VI-VII. Existe también inversión

A/E, lo que para nosotros es indicio de hiperfunción suprarrenal, aunque de grado ligero y no constante. No hemos encontrado el aumento de androsterona citado por otros autores⁷.

Por último, en los dos casos de Addison estudiados (figs. 12 y 13) los esteroides gonadales están en proporción normal (52 por 100) y la androsterona predomina con mucho sobre la etiolanolona (coc. A/E = 2.0). Los 11-hidroxi-17-cetos prácticamente no existen, si bien persiste una pequeña fracción de los β -esteroides, pero como las cifras totales son tan bajas, aunque el porcentaje se conserve, su cantidad to-

P.A. ♀ Tumor Suprarrenal 47 mg/24 horas

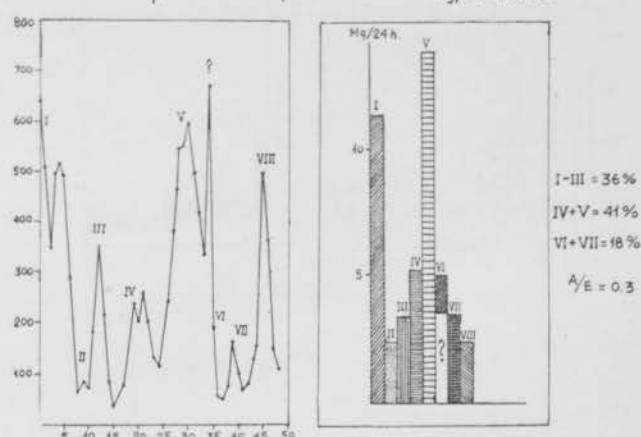


Fig. 10.

J.G. ♂ Tumor Suprarrenal 397 mg/24 horas

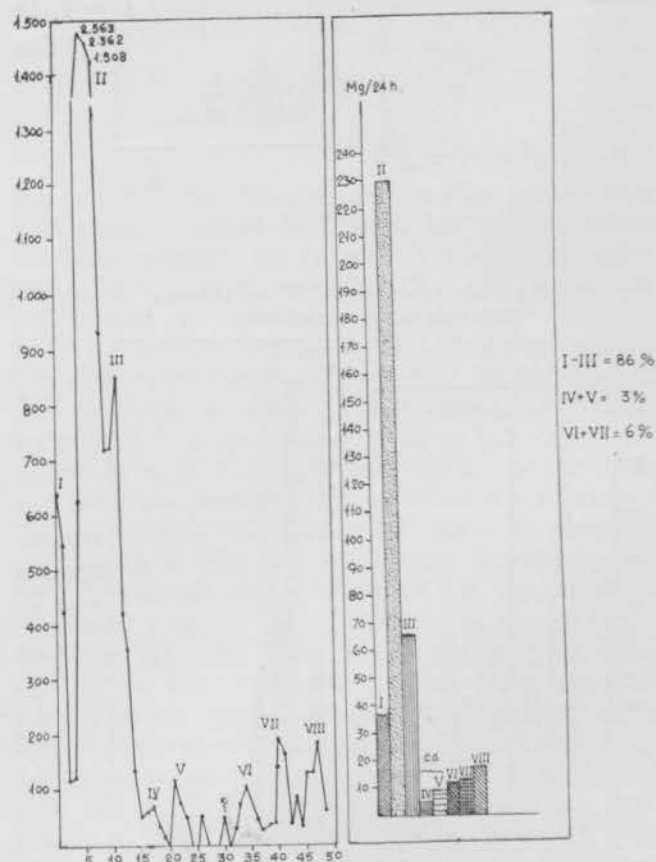


Fig. 11.

tal es mínima. Conviene resaltar que la androsterona y etiolanolona persisten tanto en hombres como en mujeres.

La cromatografía de los 17-cetoesteroides es también útil para seguir la evolución de un caso dado. En las figuras 14, 15 y 16 pueden verse los cromatogramas de una misma enferma afectada

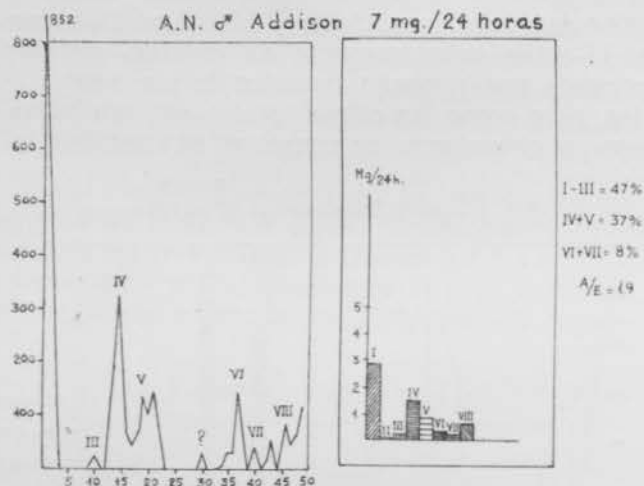


Fig. 12.

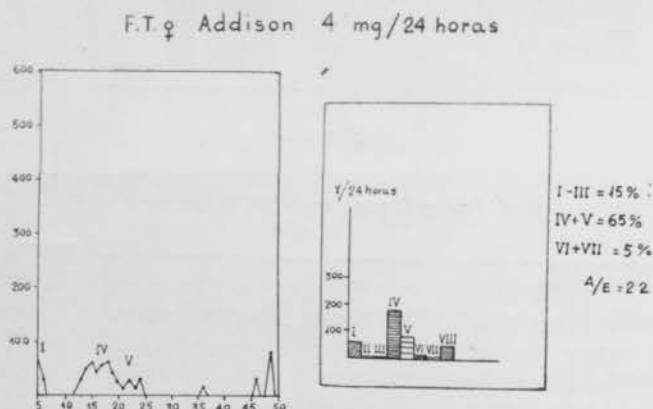


Fig. 13.

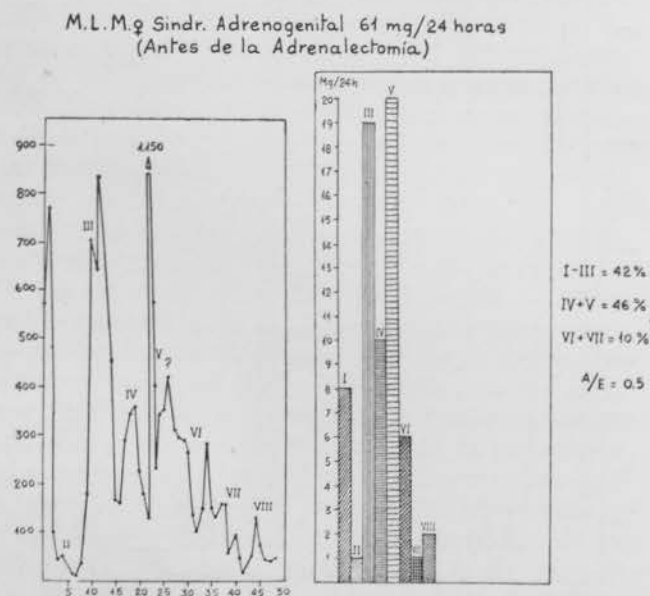


Fig. 14.

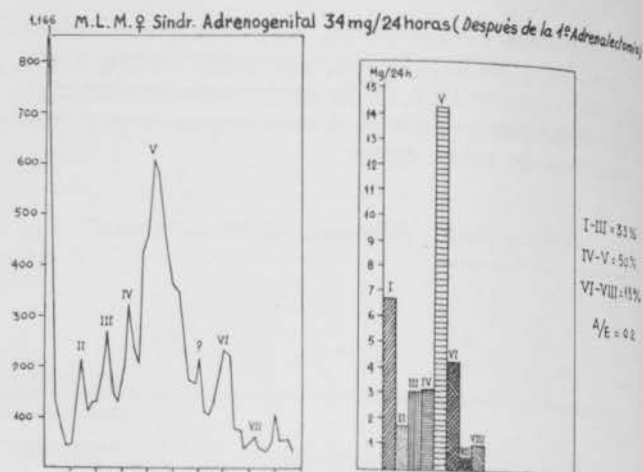


Fig. 15.

ta de un síndrome adrenogenital muy intenso, antes de la operación y después de la extirpación de la primera y segunda suprarrenales, respectivamente. Lo que primero descienden son los β -esteroides (I-III), que ya lo hacen después de la primera adrenalectomía. A los quince días de la extirpación de la segunda suprarrenal la cifra total es baja (6 mg.) y el cromatograma se ha normalizado, aunque la cifra de 11-hidroxis-17-cetos es proporcionalmente elevada. DE SALCEDO⁴³ estudia también las modificaciones del cromatograma después de las adrenalectomías parciales.

Podemos, pues, resumir concluyendo que existe un patrón normal característico de eliminación de los 17-cetoesteroides por la orina, que es

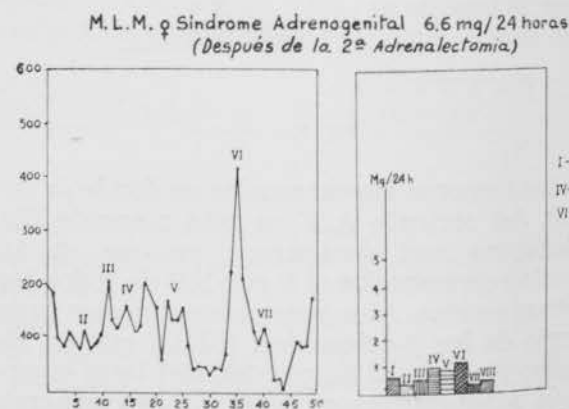


Fig. 16.

más o menos común a ambos sexos y a todas las edades. Que ese patrón se altera de forma definida y bastante constante, sobre todo en el Cushing y en los tumores suprarrenales, y también, aunque quizá de forma menos característica, en el síndrome adrenogenital, en los hirsutismos y en el Addison. La evolución o mejoría del cromatograma acompaña a la mejoría clínica y responde a la ablación de las glándulas. Es, pues, un método de gran valor diagnóstico y pronóstico.

d) *Pruebas de estimulación con ACTH.*— Constituyen la manera más fisiológica de explorar la respuesta de la corteza a su estimulante fisiológico, el ACTH. Primitivamente esta prueba, o prueba de Thorn, se hacía estimulan-

ideal es practicar la prueba de la inyección intravenosa durante ocho horas consecutivas de 25 mg. de ACTH en dos días consecutivos y medir antes, durante y después de la prueba la excreción de $17-OH$ y de $17=O$. Nosotros, en la actualidad, controlamos siempre la exactitud de la diuresis con la dosificación simultánea de la creatinuria.

En estas condiciones, y con la técnica descrita anteriormente, hemos practicado esta prueba en 25 sujetos de ambos sexos normales o afectados de procesos suprarrenales. En los normales (ver figs. 17 y 18) existe una respuesta que suele llegar en los $17-OH$ a los 25-30 mg., siendo siempre mayor la eliminación del segundo día. La respuesta de los $17=O$ suele ser más tar-

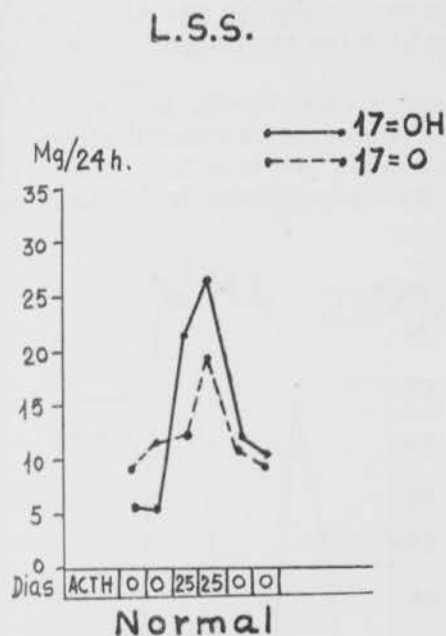


Fig. 17.

do indirectamente la producción de ACTH endógeno con adrenalina y midiendo también indirectamente la secreción de corticoides por la caída de eosinófilos circulantes. En la actualidad, al disponer con facilidad de ACTH, la prue-

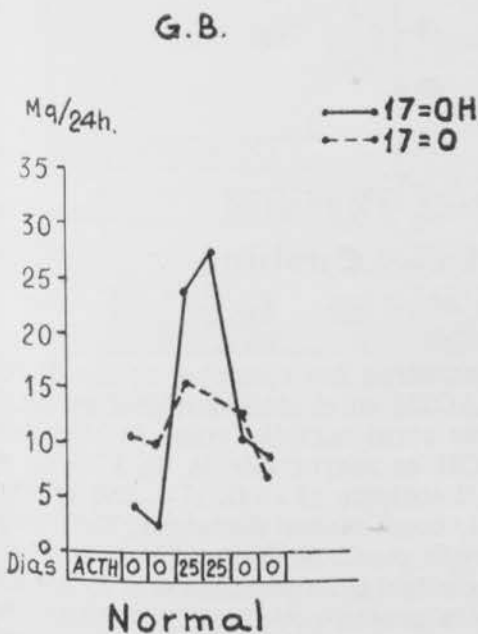


Fig. 18.

ba de la adrenalina ha sido abandonada. La medición del descenso de los eosinófilos sigue teniendo un valor diagnóstico, sobre todo como selección en los casos dudosos, ya que su técnica es sencilla⁴⁴. Sin embargo, el procedimiento

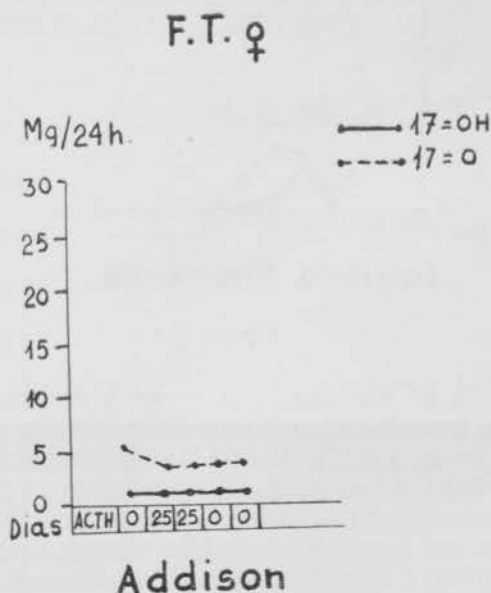


Fig. 19.

día y menos manifiesta. En los días posteriores a la prueba casi se recuperan los valores basales. Normalmente los valores de 17 -cetos basales son siempre superiores a los $17-OH$, pero esta proporción se invierte durante los días del ACTH y a veces persiste en los días subsiguientes, si bien esto es variable según los sujetos, lo que confirma lo descrito por FORSHAM y colaboradores⁴⁵. Expresadas en tanto por ciento de los valores iniciales las respuestas observadas por nosotros, son superiores a las descritas por THORN y cols.⁴⁴ del 100 a 300 por 100, pues llegan hasta el 600 por 100, quizá porque las cifras de partida son más bajas que las suyas.

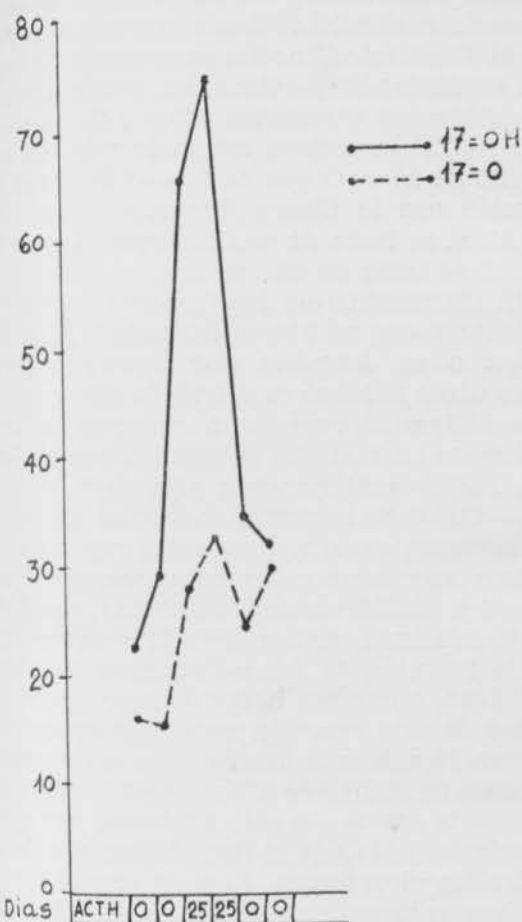
THORN y cols.⁴⁵ han insistido en que la prueba tiene un gran valor como diagnóstico diferencial de los Addison con las insuficiencias adrenales de origen hipofisario o yatrogénicas (enfermos tratados mucho tiempo con cortisona a los que se provoca una hipofunción por frenación del ACTH). En los Addison no hay respuesta y la curva es plana. En la figura 19 puede verse este hecho, confirmado por nosotros en un enfermo de Addison. En cambio, en los hi-

teral a expensas sobre todo de la zona reticular. La imagen de la respuesta es en cierto modo inversa a la del Cushing con cociente basal de $17 = O/17 - OH$ muy alto (4,0) y predominio

de Cushing, la segunda se comporta como si se tratara de un Addison.

Contrarias a las pruebas de estimulación son las pruebas de supresión de la actividad cortical. Están basadas en que la administración de cortisona o sus derivados frena la producción de ACTH hipofisario, lo que se traduce por una disminución de los metabolitos de excreción de los esteroides por la orina. JAILER⁴⁷ emplea la cortisona misma y dosifica los $17 = O$, viendo que éstos descienden en los casos de síndrome adrenogenital debidos a hiperplasia y no se modifican en los tumores, por lo que le concede un gran valor diagnóstico diferencial. THORN y los suyos³⁵ y ⁴⁴ recomiendan mejor el empleo de la fluorhidrocortisona por las ventajas antes expuestas, confirmando los hallazgos de JAILER en los síndromes adrenogenitales y no observando descensos ni de $17 - OH$ ni de $17 = O$ con 5 mi-

P. F. ♀

Mg. esteroides
en 24 horas

Gm/creat Diuresis



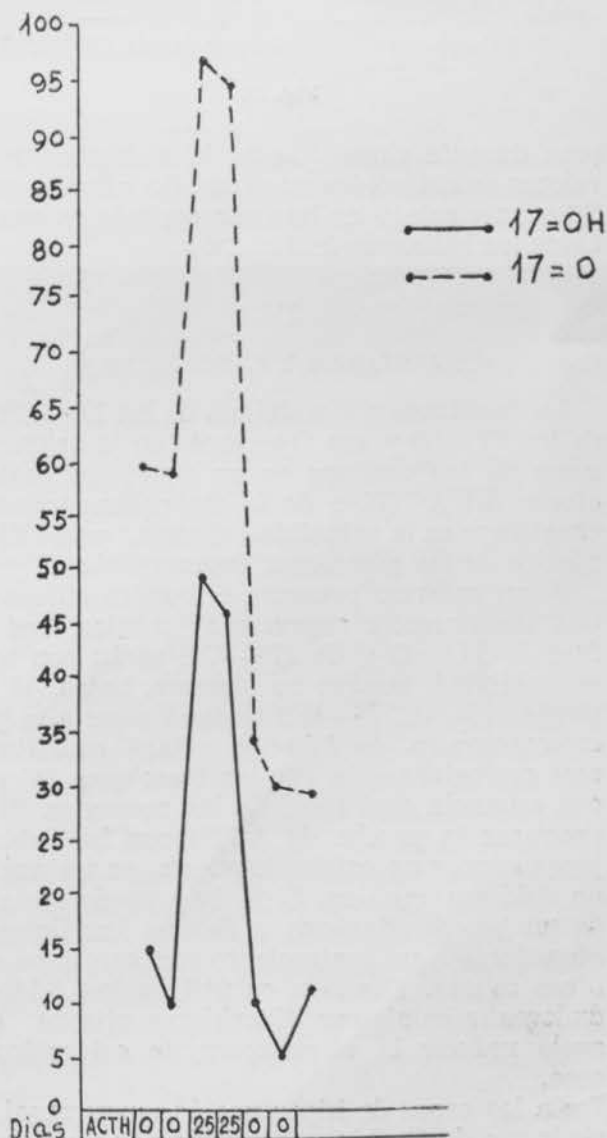
Cushing

Fig. 22.

durante toda la prueba de la eliminación de los $17 = O$ sobre los $17 - OH$. Por último, no hemos tenido aún ocasión de llevar a cabo la prueba en un tumor suprarrenal, por lo que no hemos podido comprobar la falta de respuesta observada por THORN y cols.³⁵. También esta prueba es útil para seguir la evolución de los enfermos sometidos a intervención sobre las suprarrenales. En la figura 24 vemos la respuesta al ACTH en una enferma de Cushing antes y después de la extirpación de las dos suprarrenales. Mientras la primera es una curva típica

Mg/24 h.

M. L. M. ♀



Sindr. Adreno-genital

Fig. 23.

ligramos de fluorhidrocortisona durante cinco días en el síndrome de Cushing. Nosotros casi no tenemos experiencia de estas pruebas; únicamente en el caso de Cushing correspondiente a la figura 22 (*) la administración de predni-

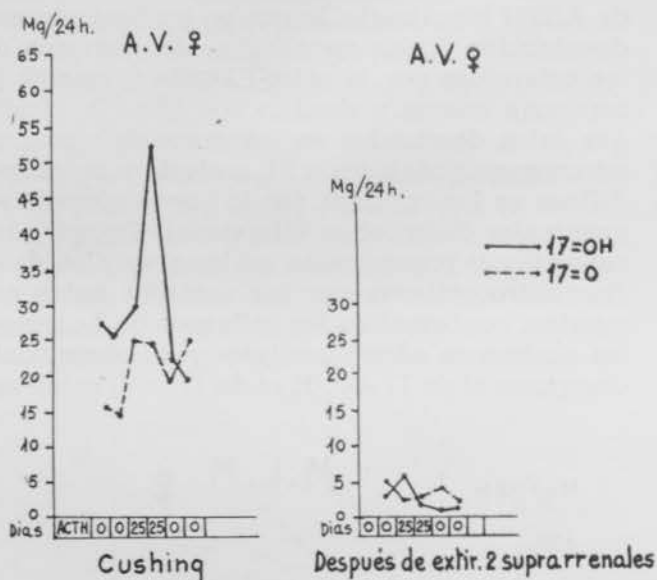


Fig. 24.

sona durante cinco días no hizo descender los valores de esteroides en orina. En nuestro país, GILSANZ y cols.⁴⁸ no han comprobado en cuatro casos los hallazgos de JAILER.

IV

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

La dosificación simultánea de los 17—OH y de los 17=O y sus fracciones en la orina, así como de los cambios en su excreción bajo el efecto del ACTH o de la fluorhidrocortisona, constituye en la actualidad el mejor medio diagnóstico de las afecciones suprarrenales.

Si un enfermo presenta el cuadro clínico de una insuficiencia suprarrenal crónica, sus cifras de 17=O y de 17—OH serán con toda probabilidad, aunque no siempre, bajas; el cociente 17=O/17—OH tenderá a ser alto y el cromatograma de 17-cetos estará constituido casi exclusivamente por las fracciones IV y V con ausencia casi total de las restantes. Si al practicar la prueba de ACTH con las debidas precauciones no existe respuesta, se tratará de un Addison genuino. Si la hay puede tratarse de un hipopituitarismo o de una insuficiencia secundaria a un tratamiento con cortisona o a otras causas. También es útil en los Addison dudosos administrar fluorhidrocortisona, que suele reducir la eliminación de esteroides a cero.

En los casos de hiperfunción suprarrenal, el síndrome de Cushing producido por una hiperplasia bilateral se caracteriza por un aumento de los 17—OH urinarios con 17=O, en gene-

ral normales o poco elevados. El coc. 17=O/17—OH es, pues, inferior a la unidad. En la cromatografía de 17=O lo más típico es la inversión del coc. A/E y el gran aumento de los 11-hidroxi-17-cetoesteroides (sobre todo de la fracción VI). La respuesta al ACTH es muy hiperactiva, especialmente de los 17—OH. Todos estos datos son más o menos marcados, según la pureza del cuadro clínico.

En el síndrome adrenogenital los 17=O están muy elevados y los 17—OH lo están poco o son normales. El cociente es, pues, al revés que en el Cushing, alto. En la cromatografía suelen aumentar los β -esteroides, predominando éstos sobre las fracciones VI y VII. Al estímulo con ACTH la corteza responde más con un aumento de 17=O que de 17—OH, y con la supresión con la fluorhidrocortisona los 17=O bajan si se trata de una hiperplasia y no lo hacen si se trata de un tumor.

El diagnóstico de los tumores suprarrenales muchas veces no ofrece dificultad. El tumor se palpa o se descubre por neumorradiografía. Pero otras muchas es difícil de diferenciarlo de una simple hiperplasia o saber si es benigno (adenoma) o maligno (adenocarcinoma). Una cifra basal excesivamente alta de 17=O o de 17—OH debe hacernos sospechar un tumor. Si en la cromatografía desaparece casi la androsterona y aumentan extraordinariamente los β -esteroides (dehidroisoandrosterona), el diagnóstico se confirma. Este esteroide es el responsable de la reacción de Allen-Patterson positiva. Sin embargo, queremos hacer constar que la positividad de esta reacción no es patognomónica de tumor. Nosotros la hemos visto muy positiva en un caso de síndrome adrenogenital muy intenso, que en la operación sólo evidenció una gran hiperplasia. Sólo nos indica el aumento de la dehidroisoandrosterona. Si en la prueba de ACTH no hay respuesta ni de los 17—OH ni de los 17=O, es un dato más a favor de tumor y de tumor maligno. En los adenomas suele haber respuesta, aunque variable, dependiendo del grado de funcionamiento de la suprarrenal restante. Por último, la supresión de la corteza suele ser ineficaz en los tumores.

Ocurre muchas veces en la clínica, y sobre todo en las mujeres, que suelen verse síndromes mixtos de Cushing con virilización suprarrenal. En estos casos las dosificaciones de esteroides constituirán un dato más, junto con los hallazgos de exploración, que contribuirán al diagnóstico. No se puede pretender, hoy por hoy, llegar con estas técnicas a una clasificación casi matemática de las enfermedades suprarrenales, y es precisamente en esos casos límites, dudosos, donde la ayuda de las dosificaciones hormonales puede inclinar el diagnóstico—y en su consecuencia el pronóstico y la terapéutica—en uno u otro sentido. El futuro, con nuevas técnicas o mejora de las existentes, tiene la palabra sobre la capacidad de ampliar nuestras posibilidades diagnósticas.

(*) Enfermo de la clínica del profesor GILSANZ.

RESUMEN.

Se revisa el concepto actual de la biosíntesis de los esteroides corticales más importantes. A continuación se expone la experiencia de los autores sobre el valor diagnóstico de las dosificaciones de 17-hidroxycorticosteroides, de los 17-cetoesteroides neutros totales y sus fracciones obtenidas por cromatografía, del cociente $17 = O/17 - OH$, de la reacción de Allen-Patterson y de las pruebas de estimulación con ACTH seguidas de la dosificación de ambas clases de esteroides en la orina. La suma de todas estas técnicas proporciona el mejor medio diagnóstico actual de las afecciones suprarrenales.

BIBLIOGRAFIA

1. REDDY, W. J., JENKINS y THORN, G.—Metabolism, 1, 511, 1952.
2. REDDY, W. J.—Metabolism, 3, 489, 1954.
3. SMITH, R. W., MELLINGER, R. C. y PATTI, A.—J. Clin. Endocrinol., 14, 336, 1954.
4. PORTER, C. C. y SILBER, R. H.—J. Biol. Chem., 185, 201, 1950.
5. DINGEMANSE, E., HUISINT VELD, L. G. y DE LAAT, B. M.—J. Clin. Endocrinol., 6, 535, 1946 y 12, 66, 1952.
6. POND, M. H.—Lancet, 2, 906, 1951.
7. POND, M. H.—J. Endocrinol., 10, 202, 1954.
8. SOMMERVILLE, I. F., GOUGH, N. y MARRIAN, G. F.—J. Endocrinol., 5, 247, 1948.
9. BONGIOVANNI, A. M.—Bull. Johns Hopk. Hosp., 92, 244, 1953.
10. NEHER, R. y WEITSTEIN, A.—J. Clin. Invest., 35, 800, 1956.
11. COPE, C. L. y GARCÍA LLAUDADÓ, J.—Brit. Med. J., 1, 1.290, 1954.
12. CONN, J. W.—J. Lab. a. Clin. Med., 45, 3 y 661, 1955.
13. MIGRON, C. J.—Ciba Colloquia on Endocrinology, volumen VIII, pag. 141, 1955.
14. DORFMAN, R. I.—Ciba Colloquia on Endocrinology, volumen VIII, pag. 112, 1955.
15. SAMUELS, L. T., HELMREICH, M. L., LASATER, M. B. y REICH, H.—Science, 113, 490, 1951.
16. MEYER, A. S. y cols.—J. Biol. Chem., 203, 463, 1953.
17. MEYER, A. S.—J. Biol. Chem., 203, 469, 1953.
18. MEYER, A. S., RODGERS, O. G. y PINCUS, G.—Endocrinology, 53, 245, 1953.
19. MEYER, A. S.—Science, 118, 101, 1953.
20. HAYANO, M., DORFMAN, R. I.—Arch. Biochem. a. Biophys., 36, 237, 1952.
21. HAYANO, M. y DORFMAN, R. I.—J. Biol. Chem., 200, 175, 1953.
22. PLAGER, J. E. y SAMUELS, L. T.—Arch. Biochem. a. Biophys., 42, 477, 1953.
23. SWEAT, M. L.—J. Am. Chem. Soc., 73, 4.056, 1951.
24. BUSH, I. E.—J. Endocrinol., 9, 95, 1953.
25. ZAFFARONI, A. y BURTON, R. B.—Arch. Biochem. a. Biophys., 42, 1, 1953.
26. MORRIS, C. J. O. R. y WILLIAMS, D. C.—Biochem. J., 54, 470, 1953.
27. MASON, H. L.—J. Biol. Chem., 172, 793, 1948.
28. BACHUS, H. y HEIFFER, M. H.—Am. J. Physiol., 173, 33, 1953.
29. DORFMAN, R. I.—Recent. Progr. Hormones Res., 9, 5, 1954.
30. WEITSTEIN, A., KAHNT, F. V. y NEHER, R.—Ciba Colloquia on Endocrinology, vol. VIII, pag. 170, 1955.
31. HECHTER, O.—Ciba Colloquia on Endocrinology, vol. VII, páginas 161 y 204, 1953.
32. SAYERS, G.—Physiol. Rev., 30, 241, 1950.
33. JAILER, J. W.—Bul. N. Y. Acad. Med., 29, 677, 1953.
34. MORRIS, C. J. O. R.—Ciba Colloquia on Endocrinology, volumen IV, pag. 372, 1952.
35. LAIDLAW, J. C., REDDY, W. J., JENKINS, D., ABU HAYDAR, N., RENOLD, A. E. y THORN, G. W.—New Engl. J. Med., 253, 747, 1955.
36. THORN, G. W., RENOLD, A. E., MORSE, W. I., GOLDFIEN, A. y REDDY, W. J.—Ann. Int. Med., 43, 979, 1955.
37. DREKTER, I. J., PEARSON, S., BARTZAK, E. y MC GAVACK, T. H.—J. Clin. Endocrinol., 7, 795, 1947.
38. VIVANCO, F.—Rev. Clin. Esp., 60, 1, 1956.
39. MORANTE, M.—Los 17-hidroxycorticosteroides urinarios y la función de las glándulas suprarrenales. Tesis doctoral, Madrid, junio 1955.
40. BIRKE, G.—Studies on the neutral 17-ketoesteroid excretion pattern in man. Stockholm, 1954.
41. ZYGMENTOWICZ, A. S., WOOD, M., CHRISTO, E. y TALBOT, J. Clin. Endocrinol., 11, 578, 1951.
42. DE COURCY, C.—J. Endocrinol., 11, II Proc., 1954.
43. DE SALCEDO, I.—Rev. Iber. Endocrinol., 3, 415, 1956.

44. WILLIAMS, R. H.—Textbook of Endocrinology, pag. 254. Saunders, 1955.
45. FORSHAM, P. H., DI RAIMONDO, V., ISLAND, D., RINFRET, A. P. y ORR, R. H.—Ciba Colloquia on Endocrinology, vol. VIII, pag. 299, 1955.
46. WILKINS, L., BONGIOVANNI, A. M., CLAYTON, G. W., GRUMBACH, M. M. y VAN WYK, J.—Ciba Colloquia on Endocrinology, vol. VIII, pag. 477, 1955.
47. JAILER, J. W., GOLD, J. J. y WALLACE, E. Z.—Am. J. Med., 16, 340, 1954.
48. GILSANZ, V., SEGOVIA, J. M. y LINAZASORO, J.—Rev. Clin. Esp., 57, 17, 1955.
49. ALLEN, B., HAYWARD, J. C. y MERIVALE, W. H. H.—Lancet, 1, 498, 1957.
50. HERNANDO, L.—Progr. Patol. y Clin., 6, 1, 1957.
51. WILKINS, L., LEWIS, R. A., KLEIN, R., GARDNER, L. I., CRIGLER, J. F., ROSENBERG, E. y MIGRON, C. J.—J. Clin. Endocrinol., 11, 1, 1951.
52. THORN, G. W.—Com. personal.

SUMMARY

The present-day concept of biosynthesis of the most important cortical steroids is reviewed. The writers then describe their experience concerning the diagnostic value of assays of 17-hydroxycorticosteroids, of total neutral 17-ketosteroids and their fractions obtained by chromatography, of the $17 = O/17 - OH$ ratio, of Allen-Patterson's reaction and of ACTH stimulation tests followed by assay of both types of steroid in the urine. The aggregate of all such techniques is at present the best means of diagnosing adrenal diseases.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Überprüfung des gegenwärtigen Begriffes der Biosynthese der wichtigsten kortikalen Steroide, besprechen die Autoren ihre eigenen Beobachtungen, hinsichtlich des Wertes der 17-Hydroxycorticosteroidosierungen, der gesamten neutralen 17-Ketosteroides und inhrer durch Chromatographie erlangten Fraktionen, des Quotienten $17 = O/17 - OH$, der Allen-Patterson'schen Reaktion und der Reizwirkungsprobe mit ACTH und der darauffolgenden Dosierung beider Arten Steroide im Harn, für die Diagnose. Durch alle diese Techniken in der Summe wird gegenwärtig am besten der Weg zur Diagnose der Nebennierenleiden geboten.

RÉSUMÉ

Révision du concept actuel de la biosynthèse des plus importants stéroïdes corticaux. On expose ensuite l'expérience des auteurs sur la valeur diagnostique des dosages de 17-hydroxycorticostéroïdes; des 17-cétostéroïdes neutres totaux et leurs fractions obtenues par chromatographie; du cocient $17 = O/17 - OH$, de la réaction Allen-Patterson et des preuves de stimulation avec ACTH suivies du dosage des deux genres de stéroïdes dans l'urine. La somme de toutes ces techniques produit le meilleur moyen de diagnostic actuel des affections surrénales.