

DIAGNOSTICO DE LA RESERVA FUNCIONAL DE LA CORTEZA
SUPRARRENAL POR MEDIO DE LA DETERMINACION
DE 17 HIDROXIESTEROIDES URINARIOS*

DR. J. J. PAULLADA

DR. F. DURAZO

JORGE PIZA

I. INTRODUCCIÓN

EN 1950, Porter y Silber describieron una reacción específica para los esteroides que contienen la función 17-21 dihidroxí-20-cetona, con fenilhidrazina en ácido sulfúrico.¹ Posteriormente, Reddy, Jenkins y Thorn desarrollaron un método para su extracción de la orina por medio de butanol, que permite la dosificación de 17 hidroxíesteroides totales sin hidrólisis ácida ni enzimática, pues los glucuronatos son igualmente solubles en butanol que los esteroides puros.²

Hemos ensayado en el Laboratorio de Hormonas (Pabellón 5, Hospital General), la modificación de Reddy al método original.³

Los productos normales de secreción de la corteza suprarrenal conocidos en el hombre son: hidrocortisona (compuesto F), corticosterona (compuesto B), aldosterona,⁴ andrógenos y estrógenos.^{5 6} Se ha demostrado que, de éstos, el más abundante en la sangre venosa suprarrenal y en la circulación periférica es la hidrocortisona, ^{7 a 10} tanto en condiciones fisiológicas como en respuesta al A.C.T.H. exógeno.⁷ Los datos experimentales disponibles parecen demostrar que la hidrocortisona es producida por la capa media de la corteza suprarrenal.^{11 a 16}

Se han encontrado en la orina, entre los esteroides que dan la reacción de Porter Silber, la tetrahydro-hidrocortisona (tetrahydro compuesto F) ^{3 17 18}; tetrahydro-cortisona (tetrahydro compuesto E) ^{3 17 18} y tetrahydro com-

* Leído en la Sesión del 9 de octubre de 1957.

puesto S;^{19 20 21} en menores proporciones la hidrocortisona, la cortisona y el compuesto S.^{20 22 23} Es decir, todas las sustancias que tienen acción glucocorticoide.⁵

Posiblemente, los derivados tetrahídricos son productos de degradación de las hormonas correspondientes,^{18 19 21} aunque se ha visto que las mismas se metabolizan también a esteroides que no dan la reacción de Porter Silber, principalmente 17-cetoesteroides^{18 22 23 24 25} a compuestos denominados por Fukushima²⁵ como cortol y cortolona que, según este autor, constituyen por lo menos, un 30% de los metabolitos de la hidrocortisona.

No obstante, Ely²⁶ y DiRaimondo²⁷ han encontrado que la excreción de 17-hidroxiesteroides totales en la orina, es directamente proporcional a la dosis de H.A.C.T. de acción lenta intramuscular y a la dosis oral de cortisona.²⁶ Liddle²⁸ encuentra en cambio que su excreción, es proporcional a la dosis de cortisona y al logaritmo de la dosis intravenosa en 8 horas de H.A.C.T., y además, que su elevación es reproducible cuando la prueba se lleva a cabo en el mismo sujeto y bajo las mismas condiciones. Las comunicaciones disponibles^{2 26 a 35} indican una buena correlación entre los hallazgos clínicos y el método. Mason³⁶ asegura que parece ser apropiado para distinguir diferencias significativas en la cantidad de 17-hidroxiesteroides, secretados antes y después de la administración de corticotrofina.

II. MÉTODO

Sin entrar en detalles de técnica de laboratorio, el método se basa en los siguientes pasos principales:

1. Una alícuota de 10 c.c. de orina colectada en 24 horas, se acidifica a pH de 1 con ácido sulfúrico, para liberar los esteroides de su conjugación con el ácido glucurónico.
2. Con objeto de separar la totalidad de los esteroides de la orina en una sola extracción, se agrega sulfato de sodio anhidro.
3. Se usa como solvente para extraer los esteroides, butanol previamente purificado con fenilhidrazina y redestilado.
4. Para remover los cromógenos de la orina, se pone el butanol en presencia de carbonato de sodio anhidro.
5. Al butanol que contiene los esteroides urinarios y libre de cromógenos se le agrega el reactivo de fenilhidrazina por medio del cual se va a desarrollar el color amarillo característico de la reacción de Porter Silber.
6. La reacción colorimétrica se compara con el color desarrollado por estándares de 10 y 20 gamas de cortisona alcohol, igualmente en presencia de fenilhidrazina.

III. MATERIAL

1. Se hizo la determinación de valores normales en 11 personas sanas y 83 enfermos internados en los Pabellones 3 y 8 del Hospital General, con padecimientos que no interferían en el funcionamiento de la corteza suprarrenal.

2. 22 muestras de orina por duplicado.

3. Pruebas con corticotrofina (H.A.C.T.).

4. Determinaciones seriadas en una enferma con artritis reumatoide tratada primero con corticotrofina intramuscular y posteriormente con cortisona y prednisolona oral.

5. Dos casos de síndrome de Cushing, uno tratado con adrenalectomía bilateral y el otro, por radiación de la hipófisis.

IV. RESULTADOS

1. *Determinación de valores normales.*

De 94 personas endocrinológicamente normales que se analizaron, 11 fueron individuos sanos (7 hombres y 4 mujeres) y los 83 restantes, enfermos internados en los Pabellones 3 y 8 del Hospital General con padecimientos que no interferían en el funcionamiento de la corteza suprarrenal. La normalidad, en cuanto a la función corticosuprarrenal se refiere, se juzgó a partir del siguiente criterio: *a)* Ausencia de fiebre. *b)* Biometría hemática normal. *c)* Estado nutricional satisfactorio. *d)* Ausencia de datos de disfunción de otras glándulas de secreción interna. *e)* Ausencia de algún agente estresante por lo menos 8 días antes de la colección de orina.

Los enfermos analizados tuvieron los siguientes diagnósticos: 24 con hernias abdominales, 9 casos de cirugía reconstructiva, 12 mujeres con defectos anatómicos en órganos genitales, 3 de úlceras pépticas inactivas, 5 de colecistitis crónica en fase no dolorosa ni febril, 10 enfermos diagnosticados como apendicitis crónica, 4 de bocio sin hipertiroidismo, 6 con secuelas infecciosas en articulaciones, 4 casos de hemorroides y fístula anal, 2 de menopausia y 4 con litiasis urinaria.

En 44 hombres los valores fueron de 0 a 13.5 mgs. en 24 horas, con promedio de 4.6 mgs. y desviación estándar de 2.9. El 82% oscilaron entre 1.7 y 7.5 mgs. en 24 horas. En 50 mujeres se obtuvieron valores de 0 a 10.6 mgs. con promedio de 3.27 y desviación estándar de 2.7. El 81% se distribuyó entre 0.5 y 7.1 mgs. Los valores fueron iguales para las distintas edades.

En el grupo de hombres se obtuvo una determinación con valor de 0 mgs. y en el de mujeres 5 determinaciones, es decir, un porcentaje de 6.4 en el grupo total.

2. *Reproductibilidad de los valores.* Exceptuando dos orinas, que tuvieron diferencias de 6.4 y 5.2 mgs. entre la primera y la segunda muestra hechas por duplicado, las muestras restantes dieron valores con diferencias que oscilaron entre 0 y 2.8 mgs.

En los dos casos en que la diferencia fué mayor de 2.8 mgs. lo más probable es que hubo error de técnica durante el proceso de determinación. En las muestras restantes se obtuvo una variación promedio de 1.0 mgs. por 24 horas.

3. *Pruebas con corticotrofina.* a) En un paciente con diagnóstico de bocio no tóxico, se administraron tres dosis, una de 20 U.I., otra de 40 U.I. y otra de 80 U.I. cada 24 horas de corticotrofina intramuscular. Comparando la respuesta entre la corticotrofina con zinc y la corticotrofina libre de éste elemento se observa que es más constante e intensa con la H.A.C.T. Zn., aunque también se obtuvo con la liofilizada, tanto para los 17 hidroxisteroides como para los 17 cetoesteroides. Las cuentas de eosinófilos dan una idea del tiempo de acción más prolongado del primer tipo de hormona en su efecto acumulativo. (Fig. 1).

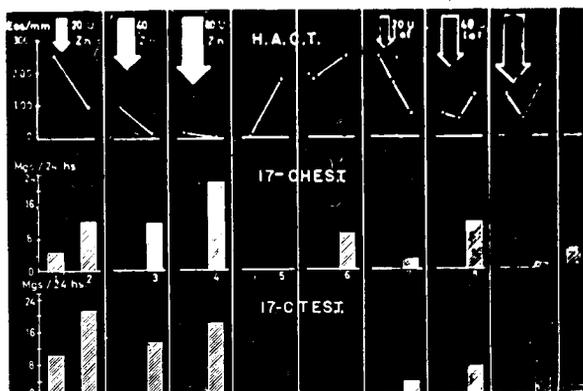


FIG. 1

b) Un niño de 14 años, desnutrido crónico, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y pericarditis constrictiva del mismo origen, en quien se sospechó insuficiencia de la corteza suprarrenal por presentar una hipotensión arterial marcada al practicársele una biopsia del hígado, respondió en forma satisfactoria a una prueba igual que la anterior con H.A.C.T.

Zn., tanto en los 17 hidroxis como en los 17 cetoesteroides y en el descenso de los eosinófilos, por lo cual se descartó la existencia de dicha insuficiencia. El paciente falleció después de haber hecho intervención quirúrgica sobre pericardio. En la autopsia se comprobó que ambas suprarrenales eran histológicamente normales y peso de cada una, de 10 grs. cifra que estaba en relación a su peso y talla. (Fig. 2).

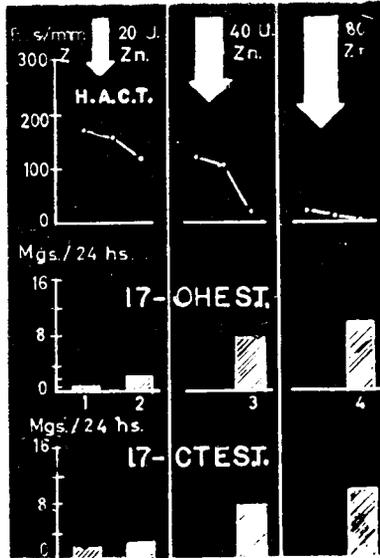


FIG. 2

c) En un enfermo internado en el Pabellón 7 con sintomatología de tumoración en base encefálica, se sospechó un cuadro de panhipopituitarismo por acusar pérdida de pelo, infiltración de tegumentos e indiferencia al medio. La determinación de yodo proteico fué de 1.5 gamas % y la hormona estimulante del fólculo de -6 U.r. en 24 horas. La respuesta al H.A.C.T. en 2 series intramusculares una de liofilizada y otra de zinc, en dosis crecientes, no se presentó con la primera y fué poco manifiesta con la hormona de acción lenta. En el preoperatorio, se trató según el esquema de Troen y Rynerson³⁷ con 300 mgs. de cortisona y después de la operación 100 mgs. cada 12 horas el primer día, para reducir la dosis progresivamente hasta suspenderla el sexto; a pesar de esta precaución se encontró el segundo día de operado 118 mEq. por litro de sodio, 19.9 mEq. de CO₂, en el plasma, confirmando la sospecha de insuficiencia pituitaria. (Fig. 3).

d) En otro paciente internado en el Pabellón 5 se pensó que un cuadro de insuficiencia primitiva de la corteza suprarrenal debido a que después de una intervención menor sobre la vejiga, presentó hipotensión arterial marcada, vómitos numerosos, sudoración profusa y una cuenta absoluta de eosinófilos de 250 células por m.m.³, 24 horas después de la intervención. Más tarde fué confirmado dicho diagnóstico por la respuesta que presentó a la administración de 25, 50 y 75 U.I. de H.A.C.T. intramuscular, pues prácticamente no hubo alza en las cifras de 17 hidro-

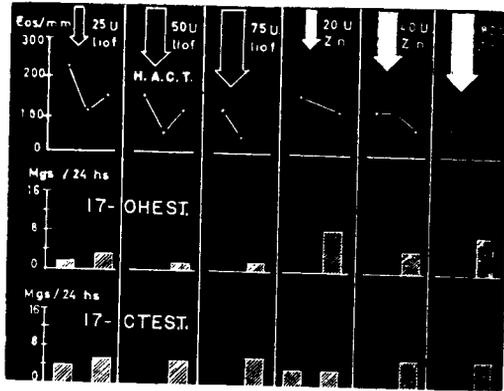


FIG. 3

xiesteroides, 17 cetoesteroides y sin descenso en la cifra de eosinófilos. (Fig. 4).

e) Se hicieron determinaciones seriadas en una paciente con artritis reumatoide (Fig. 5) a la que se le administraron 40 U.I. de corticotrofina Zn, intramuscular diariamente durante cuatro días, obteniéndose una respuesta en la excreción de 17 hidroxisteroides, escalonada, mayor cada día, para disminuir gradualmente en dos días y llegar a cifras menores que las previas a la aplicación. Con la administración de 50 mgs. de cortisona cada 24 horas por vía intramuscular se notó ligera tendencia a la elevación progresiva de 17 hidroxisteroides y descenso de los 17 cetoesteroides; el fenómeno se hizo más claro con la dosis de 100 mgs. diarios. Al suspender la droga los valores cayeron gradualmente a niveles muy bajos, posiblemente por atrofia de la corteza suprarrenal.¹² Con la administración de 20 mgs. diarios de prednisona oral la eliminación de ambos esteroides fué baja. Vermeaulen³⁸ encontró en la orina de 4 pacientes tomando prednisona un compuesto que, por su configuración química puede pensarse que de la reacción de Porter-Silber; la existencia de un compuesto

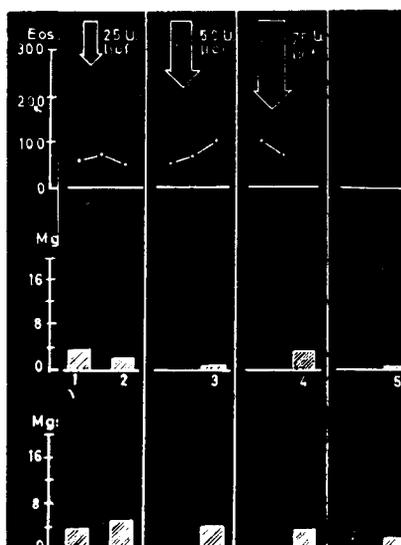


FIG. 4

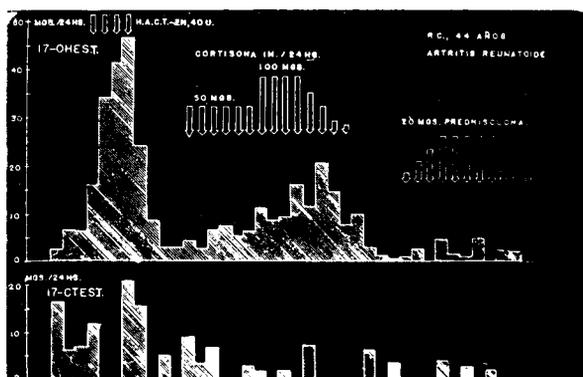


FIG. 5

similar como metabolito de la prednisolona puede ser la causa de la ligera elevación de los 17 hidroxisteroides, en comparación con la cifra obtenida al suspender la cortisona; aunque también es posible que la dosis no fué, como se pensó, capaz de producir una atrofia completa de la corteza suprarrenal.

4. Se cuantificó la eliminación de estos compuestos en dos enfermos con síndrome de Cushing, uno de ellos estudiado en la consulta de Endo-

crinología del Hospital General, Pabellón 5³⁹ y tratado con adrenalectomía bilateral. Se obtuvieron antes de la operación cifras de 17 hidroxisteroides dentro de los límites normales con excepción de una de 12.1 mgs., pero con tendencia a acercarse al límite máximo. Desgraciadamente, no nos fué posible analizar ninguna muestra durante la prueba de H.A.C.T. Clínicamente, predominaron los síntomas de virilización sobre los metabólicos y Gómez Mont y Salazar⁴⁰ encontraron en el análisis de la orina hecho

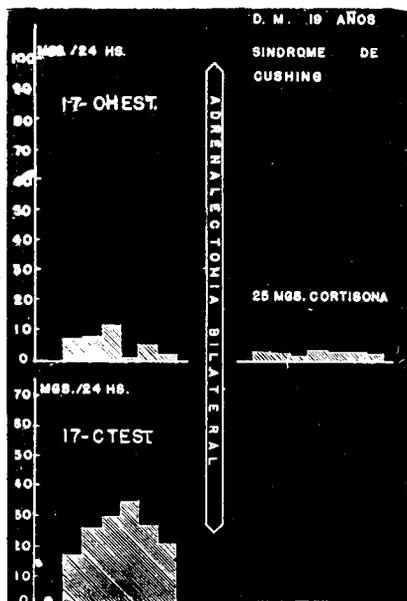


Fig. 6

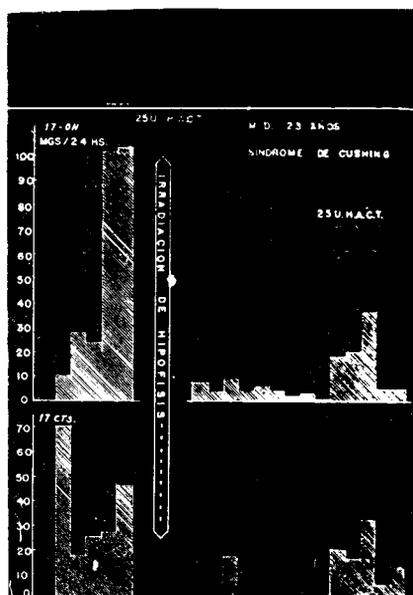


Fig. 7

por cromatografía en papel, preponderancia de esteroides de la serie de 11-0-androstano. (Fig. 6).

Los valores encontrados después de la adrenalectomía, se pueden atribuir al metabolismo de la cortisona administrada, 25 mgs. al día por vía oral, como terapia de sustitución.

El otro paciente, internado en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, tuvo antes del tratamiento por radiación de la hipófisis, excreción de 17 hidroxisteroides francamente aumentada y la respuesta a la administración de H.A.C.T., intramuscular, exagerada. Después de una respuesta clínica sumamente satisfactoria a la terapéutica, las determinaciones que se hicieron sobre la excreción de esteroides en la orina fué normal y su elevación después de la aplicación de H.A.C.T. intramuscular, compara-

ble a las que fueron descritas anteriormente en sujetos sin disfunción endocrina. (Fig. 7).

V. DISFUNCIÓN

El método ensayado no tiene dificultades técnicas que impidan su uso rutinario en la clínica; en cambio, se tropieza con el defecto de que en ocasiones el blanco da lecturas colorimétricas más altas que el problema y se obtiene una lectura de 0, como encontramos en 6 personas normales (6.4%). Este defecto ha sido ya anotado por otros^{3 35 36} y las modificaciones que diversos autores han introducido al método^{31 41} están encaminadas a eliminarlo sin que al parecer, lo hayan logrado.³⁶

Existen diferencias muy amplias entre las cifras que dan los diferentes autores como normales, tanto en los extremos como en el promedio; las obtenidas en este trabajo están en general de acuerdo con las anteriores; los límites de variación tan amplios se reflejan en la desviación estándar alta, obedeciendo a la variabilidad del método así como a los cambios fisiológicos frecuentes en la corteza suprarrenal, en respuesta a los requerimientos de esteroides del organismo.⁴²

La respuesta al H.A.C.T., fué constante con éste método cuando la hormona usada tenía una acción segura por vía intramuscular. La elevación obtenida en la eliminación de esteroides con H.A.C.T. Zn. fué mayor y más constante que con la H.A.C.T. liofilizada; esto puede apreciarse particularmente en el caso ilustrado en la figura 4 donde la baja de eosinófilos habla de la acción sostenida de una y fugaz de la otra.

Un hecho notorio es que con los dos tipos de H.A.C.T. ensayados, la elevación de los 17 hidroxisteroides fué mayor que la de los 17 cetoesteroides; se confirma aquí la opinión de algunos investigadores.^{36 43} Puede explicarse porque los 17 hidroxisteroides reflejan la función de la zona fasciculata de la corteza suprarrenal, la capa cortical que es más influida por la administración de corticotrofina.^{42 44}

En el primer caso de síndrome de Cushing que mencionamos, con predominio de efecto androgénico, la mayoría de las determinaciones fueron normales, no así en el segundo, en el que los 17 hidroxisteroides permitieron su diagnóstico fácil. La prueba con una dosis de H.A.C.T., permite, según Burnett²⁹ y Laidlaw⁴⁵, diferenciarlos de los casos normales, y además tener una idea de la naturaleza de la hiperfunción pues los casos de hiperplasia responden más intensamente que los tumores; el segundo caso respondió en la forma característica de la hiperplasia, pero al primero no fué posible hacerle determinaciones durante la prueba de H.A.C.T.

La excreción de 17 hidroxisteroides ayuda al diagnóstico de la reserva funcional de la corteza suprarrenal, la cual puede estar disminuída en forma absoluta o relativa.^{30 46} Uno de nuestros enfermos, no tenía ninguno de los síntomas característicos del Addison⁴⁷ y sólo se hicieron manifiestos cuando los requerimientos adrenocorticales del organismo aumentaron por una intervención quirúrgica.

En el panhipopituitarismo, se espera que la excreción de esteroides sea baja por la hipertrofia de la corteza suprarrenal ante la falta del estímulo normal de corticotrofina;⁴⁸ sin embargo, no siempre sucede así³⁷ y se encuentran en ocasiones valores normales o ligeramente bajos. El caso aquí estudiado, presentó valores normales los que sin embargo, ascendieron poco a una dosis importante de corticotrofina.

Existen algunas comunicaciones de falsas reacciones de Porter Silber por la administración de yodo, paraldehído, hidrato de cloral y sulfamerazina⁴⁹ a⁵¹ y Siber y Bush⁵⁵ dicen que su especificidad depende de la extracción de los esteroides y de la purificación del extracto. Estos efectos pueden evitarse en el presente método, únicamente por un control clínico cuidadoso de los casos.

Doe, Migeon y Tyler^{52 a 55} comunican variaciones en la excreción de 17 hidroxisteroides durante el día, acordes con la diferencia del funcionamiento suprarrenal, por eso, la colección correcta de las muestras tiene una gran influencia en los resultados, debiendo ser de 24 horas completas o bien, si se escoge una fracción, ha de ser siempre en las mismas horas del día.

VI. CONCLUSIONES

Después de ensayar el método de Reddy para la determinación de 17 hidroxisteroides urinarios en muestras de personas normales así como bajo la acción de la H.A.C.T.; en una enferma tratada con cortisona, prednisolona y corticotrofina; en dos enfermos con síndrome de Cushing; en pacientes con insuficiencia suprarrenal primitiva y secundaria a hipopituitarismo, así como la reproductibilidad de los valores se obtuvieron los siguientes resultados:

El método es de una simplicidad técnica apropiada para el uso clínico rutinario.

2. Los valores normales oscilaron entre 0 y 13.5 mgs. por 24 horas para los hombres (44 determinaciones) y entre 0 y 10.6 mgs. para las mujeres (50 determinaciones). Un 6.4% con valores de 0 mgs. (1 hombre y 5 mujeres). La máxima distribución fué para los hombres, de 1.7 a 7.5 mgs. y para las mujeres, de 0.5 a 6.5 mgs.

3. En 22 muestras hechas por duplicado, la variación promedio fué de 1 mg., con mínimo de 0 y máximo de 2.8 Dos orinas dieron variaciones de 5.2 y 6.4 mgs., pero el hecho es atribuible a un error de técnica.

4. La respuesta de H.A.C.T. liofilizada fué satisfactoria en las pruebas que se hicieron. Con esta hormona en vehículo de zinc, se obtuvo elevación franca en todos los casos, más constante y mayor que los 17 cetoesteroides.

5. En un caso de artritis reumatoide, se observó aumento concomitante de 17 hidroxisteroides y 17 cetoesteroides bajo tratamiento con H. A.C.T. Zn.; elevación de los 17 hidroxisteroides y disminución de los 17 cetoesteroides con cortisona; disminución de ambos bajo la influencia de la prednisolona.

6. Un caso de síndrome de Cushing con valores normales antes del tratamiento y excreción como 17 hidroxisteroides provenientes de la cortisona administrada como terapia de sustitución después de la adrenalectomía bilateral. El segundo, con valores elevados y respuesta aumentada al H.A.C.T. antes de la radiación de la hipófisis. Valores normales y respuesta a la H.A.C.T. normal, después del tratamiento.

7. Un caso de síndrome de Addison con ausencia en la elevación a la prueba con corticotrofina.

8. Un enfermo con panhipopituitarismo que tuvo cifras normales y respuesta subnormal a la corticotrofina.

REFERENCIAS

1. *Porter, C. C., Silber, R. H.* "A Quantitative Color Reaction for Cortisone and Related 17-21-dyhydroxy--20-ketosteroids". *J. Biol. Chem.* 185:201. 1950.
2. *Reddy, W. J., Jenkins, D. Thorn, G. W.* "Estimation of 17-Hydroxycorticoids in Urine". *Metabolism* 1:511. 1952.
3. *Reddy, W. J.* "Modification of Reddy-Jenkins-Thorn Method for the Estimation of 17-Hydroxycorticoids in Urine". *Metabolism* 3:489. 1954.
4. *Gaunt, R. Renzi, A. A., Chart, J. J.* "Aldosterone. A review *J. Clin.*". *Endocrinol. & Met.* 15:621. 1955
5. *Conn, J. H., Fajans, S. A.* "Influence of Adrenal Cortical Steroids on Carbohydrate Metabolism". en *Man. Metabolism* 5:114. 1956.
6. *Sayers, G., Brown R. W.* "The Adenohypophysis". *Glandular Physiology and Therapy*, p. 11. J. B. Lippincott Co., Phil., 1954.
7. *Aweat, M. L.* "Adrenocorticosteroids in Peripheral and Adrenal Venous Blood of Man". *J. Clin. Endocrinol & Met.* 15:1043. 1955.
8. *Nelson, D. H., Samuels, L. T.* "A Method for the Determination of 17-Hydroxycorticosteroids in Blood: 17-Hydroxycorticosterone in the Peripheral circulation". *J. Clin. Endocrinol & Met.* 12:519. 1952.
9. *Hudson, P. B., Lombardo M. E.* "Analysis of Human Adrenal Vein Blood and Adrenal Glands for Steroidal Substances". *J. Clin.*
10. *Nelson, D. H., Egdhal, R. H. Hume D. M.* "Corticosteroids Secretion in the Adrenal Vein of the Non-stressed Dog Exposed to Cold". *Endocrinology* 58: 309. 1956.
11. *Blackman, S. S.* "Concerning the Function and Origin of the Reticular Zone of the Adrenal Cortex". *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 78:180. 1946.

12. *Greep, R. D. Deane H. W.* "The Cytology and Cytochemistry of the Adrenal Cortex". *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 50:596, 1949.
13. *Greep, R. O. Deane H. W.* "Cytochemical Evidence for the Cessation of Hormone Production in the Zone Glomerulosa of the Rats Adrenal Cortex After Prolonged Treatment with Desoxycorticosterone Acetate". *Endocrinology.* 40: 417, 1947.
14. *Symington, T. Duguid, W. P. Davidson, J. N.* "Effect of Exogenous Corticotropin on the Histochemical Pattern of the Human Adrenal Cortex and a Comparison with the Changes During Stress". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 16:580, 1956.
15. *Albright, F.* "Osteoporosis". *An. Int. Med.* 27:861, 1947.
16. *Benirschke, K., Bloch, E., y Herting, A.* "Concerning the Function of the Fetal Zone of the Human Adrenal Gland". *Endocrinology.* 1:57, 1955.
17. *Gold, N. I., MacFarlane, D. A. y Moore, F. D.* "Quantitative Urinary 17-hydroxycorticoids Patterns: Effect of A.C.T.H. and Operative Stress". *J. Clin. Endocrinol & Met.* 16:282, 1956.
18. *Dorfman, R. I.* "In Vivo Metabolism of Neutral Steroid Hormones". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 14:318, 1954.
19. *Touchstone, J. C., Richardson, E. M., Bulaschenko, H. Landolt, I. y Dohan, F.C.* "Isolation of Pregnane-3-alpha-17-alpha-21-triol-20-one (tetrahydro Compound S) from the Urine of a Human with Metastatic Adrenocortical Carcinoma". *J. Clin. Endocrinol * Met.* 14:676, 1954.
20. *Touchstone, J. C., Boulaschenko, H. y Donhan, F. C.* "The Insolation of 11-Dehydrocorticosterone, Corticosterone and Tetrahydro Compound S. (pregnane-3-alpha-17-alpha-21-triol-20-one) from the Urine of Human Receiving Corticotropin". *J. Clin. Endocrinol ° Met.* 15:760, 1955.
21. *Touchstone, J. C., Boulaschenko, H., Richardson, E. M. y Dohan, F. C.* "The Excretion of Pregnane-3-alpha-17-alpha-21-triol-20-one (tetrahydro S.) in normal and Patologic Urine". *J. Clin. Endocrinol. ° Met.* 15:829, 1955.
22. *Schwartz, J. y Pival, E.* "Le Metabolisme de la Cortisone et de la Hydrocortisone. *Pres Med.* 1955.
23. *Hetzel, B. S., Schottstaedt, W. W., Grace, W. J. y Wolff, H. G.* "Changes in Urinary 17-hydroxycorticosteroids Excretion During Stressfull Life Experience in Man". *J. Clin. Endocrinol & Met.* 15:1057, 1955.
24. *Kem, A. D., Kappas, A. P., Salomon, I. I., Herling, F. y Gallagher, T. F.* "Identification and Characterization of 3-beta-hydroxi-delta-9-androstene-17-one and 3 beta, 11 beta-dihydroxiandrostande 17-one from Human Urine". *J. Biol. Chem.* 210; 123, 1954.
25. *Fukushima, D. K., Leeds, N. S., Bradlow, H. L., Kritchevsky, T. H., Stokem, M. B. y Gallagher, T. F.* "The Characterization of Four New Metabolits of Adrenocortical Hormones". *J. Biol. Chem.* 212:449, 1955.
26. *Ely, R. S., Ainger, L. E., Seely, J. R., Done, A. K. y Kelly, B. C.* "Urinary Excretion of 17-hydroxycorticosteroids in Patients with Reumatic fever". *J. Clin. Endocrinol & Met.* 15:523, 1955.
27. *DiRaimondo, V. C., Orr, R. H., Island, D., Rinfren, A. P. Forsham, P.* "An Improved Steroidogenic Assay of A.C.T.H. in Man Metabolism". 4:110, 1955.
28. *Liddle, G. W., Island, D., Rinfret, A. P. y Forsham, P. H.* "Factors Enhancing the Response of the Human Adrenal Corticotropin: In there and Adrenal Growth Factor". *J. Clin. Endocrinol & Met.* 14:839, 1954.
29. *Burnett, R., Rukes, M., Kolf, F. y Forsham, P. H.* "Functional Diagnosis of Different States of Adrenocortical Hyperactivity" (Resumen). *J. Clin. Endocrinol & Met.* 14:775, 1954.
30. *Englert, E., Brown, H., Willardson, D. G. y Simonds, E. L.* "Evaluation of Adrenocortical Function by Measurement of 17-Hydroxycorticosteroid Levels in the Blood and Urine" (Resumen). *J. Clin. Endocrinol & Met.* 15:886, 1955.
31. *Brown, J. H. V.* "An improvement of the Reddy Method ofr Determination of 17-hydroxycorticoids in Urine". *Methabolism,* 4:295, 1955.
32. *Gornall, A. G. y McDonald, M. P.* "Quantitative Determination of the Steroid Hormones with 2-4-dinitrophenylhydrazine". *J. Biol. Chem.* 201:279, 1953.

33. *Mellinger, R. C. y Smith, R. W.* "Studies of Adrenal Hyperfunction in 2 Patients with atypical Cushing's Syndrome". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 16:250, 1956.
34. *Silber, R. H. y Porter, C. C.* "The Determination of 17-21-dihydroxy-20-ketosteroids in Urine and Plasma". *J. Biol. Chem.* 210:923, 1954.
35. *Rivoire, R., Rivoire, J. y Poujol, J.* "The Determination of Urinary 17-hydroxycorticosteroids". *Endocrinology.* 1955.
36. *Mason, H. L.* "Methods for Assesment of Adrenocortical Function". *J. Clin. Endocrinol. * Met:* 15:1035, 1955.
37. *Troen, P. y Rymearson, E. H.* "An Evaluation of the Prophylactic Use of Cortisone for Pituitary Operations". *J. Clin. Endocrinol & Met.* 16:747, 1956.
38. *Vermeulen, A.* "Isolation of delta-1-4-pregnadiene-3-20-dione-11-beta-17-alpha, 21-triol from Urine of Patients Treated with Metacortandracin". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 16:163, 1956.
39. *Villanueva, A., Alvarez Ierena, J., Durazo, F., Zapian, J. y Paullada, J. J.* "Síndrome de Cushing. Presentación de un caso tratado con Adrenalectomía Bilateral". *Rev. Invest. Clin.* 8:387, 1956.
40. *Salazar, R.* "Valoración Clínica del Análisis Fraccionado de 17 cetoesteroides urinarios, por cromatografía en papel". Tesis de la Escuela de Postgraduados. (Endocrinología) U.N.A.M., 1956.
41. *Smith, R. W., Mellinger, R. C. y Patti, A. A.* "Modifications of the Reddy Procedure for 17-Hydroxycorticoids in Urine". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 14:336, 1954.
42. *Sayers, G.* "The Adrenal Cortex and Homoestasis". *Physiol. Rev.* 30:241, 1950.
43. *Gordon, Hortwithth, B. N. y Segaloff, A.* "Adrenal Response to A.C.T.H. in Various Clinical Condition". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 14:297, 1954.
44. *Martini, L. y Poli, A.* "Neurohumoral Control of the Release of Adrenocorticotrophic Hormone". *Endocrinology,* 13:229, 1956.
45. *Laidlaw, J. C. Jenkins, D., Reddy, W. J., Harrison, J. H. y Thorn, G. W.* "Diagnosis of Hyperadrenocorticism". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 14:781, 1954.
46. *Abu Haydar, N., Laidlaw, J. C., Reddy, W. J. y Thorn, G. W.* "Addison's Disease with Normal Basal of 17-Hydroxycorticoids" (Resumen). *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 15:858, 1955.
47. *Paullada, J. J.* "Valoración de las Pruebas para el Diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal. Experiencia en 28 enfermos". *Rev. Invest. Clin.* 6:249, 1954.
48. *Sayers, G. y Sayers, M.* "The Pituitary Adrenal System". *Ann. N. Y. Acad, S. C.* 50:522, 1949.
49. *Marks, L. J., Leftin, J. H.* "A note of Caution on the Lack of Specificity of the Porter-Silber Reaction after the Administration of Sulfamerazine". *J. Clin. Endocrinol & Met.* 15:1152, 1955.
50. *Lamde-Hitzen, D.A.V.M. y Hucs in't Veld L. F.* "Atypical Porter-Silber Reactions after the administration of Sulfamerazine". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 15:1152, 1955.
51. *Silber, R. H. y Bush, R. D.* "The Specificity of Reaction of Phenylhydrazine with 17-21-hihydroxi-20-katosteroids. *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 15:505, 1955.
52. *Doe, R. P., Flink, E. B. y Flint, M. G.* "Correlationship of Diurnal Variations in Eosinophils and 17-hydroxycorticosteroids in plasma and Urine" (Resumen). *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 15, 1955.
53. *Doe, R. P., Flink, E. B. y Goodsell, M. G.* "Relationship of Diurnal Variations in Eosinophils and 17-hydroxycorticosteroids Levels in Blood an Urine to Eosinophils and Electrolyte Excretion". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 16:196, 1956.
54. *Migeon, C. J., Tyler, F., Mahoney, J. P. Florentin, A., Castle, H., Blis, E. L. y Samuels, L. T.* "The Diurnal Variations of Plasma Levels and Urinary Excretion of 17-Hydrocorticoids in Normal Subjects, Night workers and Blind Subjects". *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 15:..., 1955.
55. *Tyler, F. H., Migneon, C., Florentin, A. A., y Samuels, L. T.* "The Diurnal Variation of 17-hydroxycorticosteroids Levels in Plasma" (Resumen). *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 14:774, 1954.

DIAGNOSTICO DE LA RESERVA FUNCIONAL DE LA CORTEZA
SUPRARRENAL POR MEDIO DE LA DETERMINACION
DE 17 HIDROXIESTEROIDES URINARIOS

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. J. J. PAULLADA

DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT

NO CREEMOS necesario en esta ocasión elogiar la calidad del trabajo del Dr. Paullada, que como todos los suyos se caracterizan por su cuidado y empeño. No es preciso tampoco insistir en su meritoria labor, al lograr organizar a base de grandes esfuerzos y dedicación, un laboratorio de Endocrinología en el Hospital General y de haberlo mantenido funcionando a gran altura durante los últimos cuatro años. Sus resultados presentados hoy indican la calidad y el esfuerzo de este investigador.

Una de las utilidades de los comentarios a los trabajos que se presentan en la Academia Nacional de Medicina, es la de señalar, a un grupo heterogéneo de médicos en cuanto a su actividad científica se refiere, las ventajas de los nuevos procedimientos y su aplicación a la práctica diaria de su especialidad.

Creemos que la utilidad de este trabajo es doble. Por una parte, se precisan los valores norrales de excreción urinaria de hidroxí-17-corticoides en la población mexicana. Por otra parte, se muestran los cambios en su eliminación que siguen a la administración de hormona adrenocorticotrófica en las distintas condiciones patológicas en que la corteza suprarrenal puede estar alterada.

Si los valores normales oscilan tanto en hombres como en mujeres entre 0 y 13 miligramos, y se observa que en los individuos con enfermedades suprarrenales, los valores en ayunas caen dentro de estos valores, se com-

prende que la utilidad de la simple determinación en una muestra aislada no sirve para fundar un diagnóstico de alteración funcional de la corteza suprarrenal.

Cuando se estudió la respuesta a la hormona adrenocorticotrófica, se observó lo siguiente:

1. La respuesta del individuo normal se caracterizó por una elevación de los hidroxí-17-corticoides urinarios.

2. La respuesta del individuo con ausencia funcional de suprarrenales se caracterizó por la ausencia de este aumento de hidroxí-17-corticoides urinarios.

3. La atrofia suprarrenal por falta de estímulo hipofisiario que hay en el panhipopituitarismo, produjo una respuesta mediana y tardía.

4. La atrofia suprarrenal por desnutrición, dió una respuesta sensiblemente normal, o como lo hemos observado en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, ligeramente inferior a lo normal.

5. La elevación de hidroxí-17-corticoides en un caso de síndrome de Cushing, mostró exagerado aumento de 10 a 100 mgs. en 24 horas.

Por tanto, concluimos y con esto estamos de acuerdo con la mayor parte de los autores, que la determinación de estos esteroides urinarios tiene su indicación en el estudio de la función suprarrenal, para precisar el grado de reserva funcional de la glándula mediante la prueba de la administración de hormona adrenocorticotrófica y que permite saber si hay ausencia funcional de la glándula, si hay atrofia o si hay hiperplasia. La prueba es un poco complicada y costosa. Es posible que con el tiempo la dosificación de hidroxí-17-corticoides plasmáticos la haga más fácil y al alcance de todos los clínicos, pero tal como ha sido desarrollado por el Dr. Paullada en su laboratorio y como se practica en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, tenemos la seguridad de que al estudiar un enfermo, podemos precisar el estado de la reserva funcional de esta glándula con una sola prueba.