

EXPLORACION FUNCIONAL DEL EJE HIPOTALAMO- HIPOFISIS-SUPRARRENAL (PRUEBA DE LA METOPIRONA)¹

DRES. FRANCISCO DURAZO QUIROZ,^{2,3} M. A. GULLÉN,³ R. VILLENA G.³

Se presentan los resultados obtenidos con la prueba del SU 4885 a la dosis de 3 gr. en 24 hs. en una serie de 58 sujetos normales o con varia patología. Se interpretan las respuestas obtenidas en forma cuantitativa y en función de la prueba de estimulación previa con corticotrofina, cuando ésta pudo realizarse. Se consideró que un aumento mayor de 5 mg. en la secreción urinaria de 17-hidroxycorticosteroides indica que el sujeto en estudio posee "reserva hipofisiaria" normal e integridad hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Respuestas de menor grado fueron consideradas como subnormales, pudiendo ser limitadas o insuficientes, según la magnitud de las mismas. Se supone un esquema para la valoración de las respuestas, con base a los resultados obtenidos. (GAC. MÉD. MÉX. 97: 1023, 1967).

INTRODUCCIÓN

LA IMPORTANCIA de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), en respuesta a la acción de los numerosos agentes internos y externos de diversa naturaleza que determinan la alteración del medio interno, constituyendo el "síndrome general de adaptación", ha quedado de manifiesto en múltiples situaciones patológicas. Su exploración ha sido objeto de innumerables trabajos, sobresaliendo la determinación de las hormonas adrenocorticales o sus metabolitos, el uso

clínico de la hormona adrenocorticotrófica (HACT), el empleo de adrenalina, insulina, pirógenos y vasopresin como estimulantes hipotalámicos.¹

Recientes trabajos de investigación han contribuido con importantes aportaciones para mejor conocimiento del eje HHS.

Desde los trabajos de Popa² y Wislocky³ se demostró la importancia del sistema venoso porta y la dirección de la circulación hipotálamo-hipofisiaria (Fig. 1); esto originó una serie de estudios en los que se trató de dilucidar el papel que juega este sistema y la relación del hipotálamo con la hipófisis. Posteriormente Harris⁴ aisló un polipéptido del hipotálamo que favorecía la secreción de HACT, al que le dio el

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 26 de octubre de 1966.

² Académico Numerario.

³ Laboratorio de hormonas, Hospital General de México.

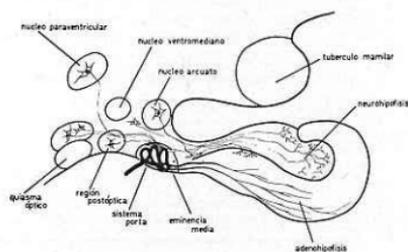


FIGURA 1

nombre de "factor liberador del corticotrofin" (FLC), confirmándose posteriormente sus hallazgos tanto "in vivo" como "in vitro".⁵

Sayers y Smelik⁶ demostraron que el cortisol o hidrocortisona implantado en la región anterior de la eminencia media (Fig. 2) del hipotálamo, era capaz

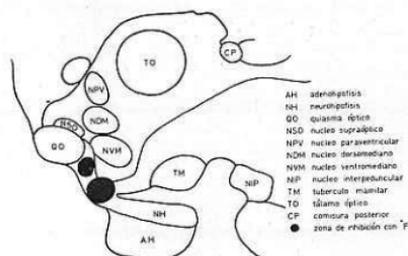


FIGURA 2

de inhibir la secreción adenohipofisaria de HACT, de lo que se puede inferir que disminuye la secreción hipotalámica del FLC, apoyando la teoría de la retroalimentación negativa.

Este concepto se expone de la siguiente manera: cuando existen niveles sanguíneos elevados de cortisol, actúan sobre las neuronas del área anterior de la eminencia media, impidiendo la síntesis y liberación del FLC; en ausencia

de éste, la adenohipófisis no es capaz de sintetizar y liberar HACT, por lo que disminuye la concentración de esta hormona en la sangre, y particularmente en la corteza suprarrenal, donde secundariamente disminuye la síntesis de cortisol, reflejada en el abatimiento de sus niveles plasmáticos e hipotalámicos. Esta disminución excita a las neuronas hipotalámicas a producir mayor cantidad de FLC, que desciende a través de sus cilindroejes hasta la eminencia media y de aquí por el sistema venoso porta a la hipófisis anterior, donde se activa la síntesis y secreción de HACT, que por el torrente sanguíneo llega a la suprarrenal, en donde acelera la síntesis de cortisol, elevando su concentración sanguínea. Este ciclo repetido hace posible que los niveles de cortisol permanezcan más o menos constantes.¹

Además del mecanismo humoral descrito, existe el neurogénico, que opera en las situaciones de emergencia, que es independiente de la cantidad de cortisol circulante y que puede ser de dos tipos.⁷

a) El desencadenado por diferentes estímulos recibidos por el sistema nervioso periférico, (frío, calor, dolor, ruidos, luz, etc.), que pueden ser conducidos por vías específicas o inespecíficas, llegando a la llamada "vía final común hipotalámica" donde determina la liberación del FLC. b) El constituido por estímulos que actúan directamente sobre el hipotálamo produciendo el mismo efecto, como son los estímulos químicos, como sucede en las infecciones, en la administración de proteínas ex-

trañas y de otros agentes tóxicos.¹ Por último, un mecanismo independiente, que al parecer no tiene relación con el "stress" y que, sin embargo, es importante, lo constituyen las variaciones circadianas que sufre el cortisol circulante y que dependen del sistema nervioso central.

La integridad del eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal puede verse comprometida por alteraciones en:

1. El sistema nervioso central *a)* a nivel hipotalámico. *b)* a nivel del sistema venoso porta hipotálamo-hipofisiario;

2. La adenohipófisis, origina la insuficiencia suprarrenal secundaria, o bien;

3. La corteza suprarrenal, constituyendo la insuficiencia primaria.

Las dificultades técnicas en la determinación directa de la HACT en la sangre, han impedido su empleo en clínica como procedimiento de exploración del eje HHS. De aquí que el conocimiento de diferentes sustancias que inhiben la síntesis del cortisol se haya empleado como un medio indirecto de exploración de la capacidad de reserva funcional de la adenohipófisis y de la integridad del eje HHS.

La metopirona (2 metil-1, 2-(3 piridil-1 propanona) o SU 4885;⁸ es un compuesto congénere de las desoxibenzoínas, que tiene la capacidad de inhibir en forma específica la 11-beta-hidroxiilasa de la corteza suprarrenal y por lo tanto la síntesis de cortisol, corticosterona y aldosterona, induciendo de esta manera cambios en los esteroides plasmáticos y urinarios semejantes

a los observados en una variedad del síndrome adrenogenital descrita por Eberlein y Bongiovanni,⁹ en el que no se sintetiza cortisol pero sí precursores, que circulan en la sangre y son excretados en la orina, siendo el más importante de ellos el 11-desoxicortisol o compuesto "S" de Reichstein (Fig. 3).

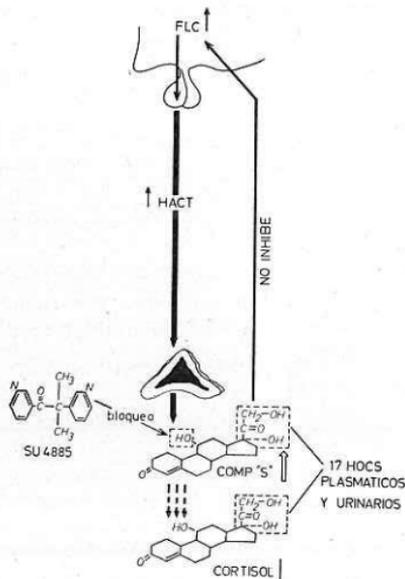


FIGURA 3

Empleando el SU 4885, los niveles de cortisol se abaten en el torrente sanguíneo, estimulando tal disminución a las neuronas hipotalámicas a secretar el FLC, que a su vez estimula la síntesis y secreción de HACT por la hipófisis anterior. Al actuar esta última hormona sobre la suprarrenal, acelera la síntesis de cortisol. Este, gracias a la acción del SU 4885 no puede formarse, ya que ha ocurrido bloqueo de

la 11-beta-hidroxilasa, deteniéndose la síntesis en el precursor inmediato, el 11-desoxicortisol (compuesto "S") cuyos niveles plasmáticos y urinarios se elevan. Por poseer el grupo funcional 17-21-dihidroxi-20 cetona, de los cromógenos de Porter-Silber, este compuesto es determinado como parte de los 17 hidroxisteroides (17 HOCS).

Cuando las funciones hipotalámica e hipofisiaria son normales, los niveles de 17-hidrocorticosteroides urinarios se elevan, ya sea el día de la administración de SU 4885, o un día después, siempre que exista corteza suprarrenal normal. El incremento obtenido representa la cantidad de HACT, liberada y por consiguiente la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Por el contrario, en presencia de una lesión del sistema nervioso, en especial del hipotálamo o de la adenohipófisis los niveles de 17-hidrocorticosteroides urinarios no varían significativamente, durante o después de la administración de SU 4885.

Esta prueba fue ideada y empleada clínicamente por Liddle,¹⁰⁻¹³ y posteriormente ha sido comprobado su valor diagnóstico por varios autores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 58 sujetos, 33 del sexo femenino y 25 del sexo masculino, con edades entre 10 y 45 años; 20 de éstos fueron voluntarios normales, 12 del sexo masculino con edades entre 21 y 32 años y 8 del sexo femenino de 18 a 23 años; los 38 restantes correspondían a casos patológicos: 8 acromegálicos (1 hipofisectomizado), 8 adenomas cro-

mófobos (4 de ellos operados); 3 síndromes de Sheehan; 2 síndromes de Cushing; 4 panhipopituitarismos, (3 idiopáticos y 1 traumático); 3 hipofisectomizados (por carcinoma mamario); 2 pacientes con dermatosis que recibían glucocorticoides sintéticos; 2 craneofaringeomas, una esquizofrénica en tratamiento con gangliopléjicos, una alopecia areata universalis, una epileptica recibiendo hidantoínatos, una diabetes insípida y una pseudohermafroditas.

A todos los sujetos estudiados se les practicó determinación de 17 HOCS urinarios,¹⁴ 17-cetoesteroides urinarios¹⁵ en 24 hs., antes, durante y después de la administración de SU 4885. Al primer día se le denominó "control" y al día de máxima elevación "día metopirona", ya sea que la misma se hubiese presentado el día de la administración de SU 4885 o un día después. La dosis empleada fue de 500 mg. cada 4 horas por vía oral, (a las 8, 12, 16, 20, 24 y 4 hs.), haciendo un total de 3 gr. en 24 hs.

En algunos de los pacientes estudiados se practicó previamente una prueba, de estimulación con 80 U.I. de HACT en 24 hs., tal y como aconseja Liddle,¹³ para valorar en forma temporal la atrofia suprarrenal.

RESULTADOS

La respuesta a la metopirona oral fue más constante en los sujetos del sexo femenino, en que la elevación de los 17 HOCS (Tabla 1), osciló entre 5.1 mg. y 8.3 mg. obteniendo una media de 6.6 mg. desviación estándar (D.E.) de 1.6 mg. en por ciento de elevación

TABLA I

Pac.	RESPUESTA AL SU 4805 EN SUJETOS NORMALES. 17 HIDROXICORTICOSTEROIDES.					17 CETOESTEROIDES.					
	ANTES	DURANTE	DESPUES	RESP.	%	ANTES	DURANTE	DESPUES	RESP.	%	
1.-R.E.(23)	3.2	8.0	9.5	6.3	190	14.7	11.3	17.4	2.7	18	
2.-J.C.(18)	2.8	9.9	6.3	7.1	253	9.5	12.3	11.5	2.8	29	
3.-M.A.(18)	2.6	7.1	9.4	6.8	261	11.0	10.8	12.6	1.6	14	
4.-M.T.(18)	3.1	9.3	7.8	6.2	200	7.3	10.4	9.6	3.2	42	
5.-M.G.(18)	3.0	11.4	2.6	8.0	266	1.0	1.0	10.3	9.3	930	
6.-G.P.(22)	5.2	13.5	7.3	8.3	159	3.8	5.1	10.1	6.3	165	
7.-I.C.(19)	2.1	6.8	7.2	5.1	242	5.8	14.5	16.4	10.6	175	
8.-L.P.(20)	2.7	7.8	5.9	5.1	114	12.3	17.4	10.8	5.9	48	
Masc.											
9.-J.T.(23)	4.4	6.6	14.5	9.0	136	16.0	15.0	26.6	11.1	71	
10.-R.V.(31)	6.3	10.4	11.8	5.5	67	12.0	10.7	10.3	-1.7	-14	
11.-J.M.(27)	8.0	13.2	9.1	5.2	65	20.3	10.3	15.1	-10.0	-49	
12.-M.G.(30)	12.0	13.9	23.0	8.5	58	16.5	12.7	15.7	-3.5	-18	
13.-J.R.(21)	6.9	10.9	23.8	18.9	273	3.2	17.5	15.0	14.5	453	
14.-J.M.(26)	7.9	12.5	13.0	5.1	64	16.3	18.3	35.1	18.7	114	
15.-V.M.(28)	4.1	9.0	17.8	13.7	334	5.2	16.4	32.1	26.8	517	
16.-M.A.(30)	3.8	11.5	13.8	10.0	263	2.5	32.1	40.7	36.2	1528	
17.-M.B.(19)	2.3	7.4	10.2	7.9	343	3.9	12.7	13.8	9.9	253	
18.-S.L.(22)	4.8	10.0	6.5	5.2	108	15.3	10.7	8.4	-6.9	-45	
19.-B.M.(27)	7.4	14.1	5.5	6.7	90	7.9	19.8	19.0	11.1	140	
20.-J.P.(32)	7.5	12.4	8.7	4.9	65	7.1	13.7	7.5	6.6	92	
ELEVACION DE LOS 17 HOCS, EN MGS/						ELEVACION DE LOS 17 KS, EN MGS.					
P.- (5.1 a 8.3)	\bar{x} 6.61 D.E. 1.6					F.- (1.6 a 10.6)	\bar{x} 5.4 D.E. 3.4				
M.- (4.9 a 18.9)	\bar{x} 8.30 D.E. 4.4					M.- (-10 a 38.2)	\bar{x} 5.7 D.E. 7.8				
T.- (4.9 a 18.9)	\bar{x} 7.67 D.E. 3.5					T.- (-10 a 38.2)	\bar{x} 9.7 D.E. 8.6				

se obtuvo de 114% a 266%, con media de 210% y D.E. de 54%.

En los sujetos del sexo masculino la elevación de los 17 hidroxicorticosteroides varió entre 4.9 mg. y 18.9 mg. con media de 8.3 y D.E. de 4.4 mg., en por ciento la elevación fluctuó entre 58% y 343% con media de 155% y D.E. de 113%.

Considerando los dos grupos, la elevación de los 17 HOCS, varió entre 4.9 mg. y 18.9 mg. con media de 7.6 mg. y D.E. de 3.5 mg.; en por ciento de elevación fluctuó entre 58% y 343%, con media de 177% y D.E. de 96%.

La respuesta a la metopirona analizada a través de los 17 cetoesteroides

urinarios, fue inconsistente en ambos grupos; en el sexo femenino la diferencia abarcó desde 1.6 mg. hasta 10 mg., con media de 5.4 mg. y D.E. de 3.4 mg. y en por ciento de elevación se encontró entre 14% y 300%, con una media de 98% y D.E. de 113%. En el sexo masculino fueron aún más amplias las variaciones, fluctuando entre menos 10 mg. a 38.2 mg., con media de 5.7 mg. y D.E. de 7.8 mg.; en por ciento de elevación se obtuvo de menos de 49% a 1528% con media de 255% y D.E. de 1388%. Estas grandes fluctuaciones obtenidas en los 17-cetoesteroides no hicieron descartar a éstos para valorar la respuesta, tal y como

ha sucedido con los autores que han practicado dicha prueba.¹⁰⁻¹³

Siendo más ostensible y fácil de valorar la respuesta en mg. que en por ciento de elevación, nos apoyamos en la primera para considerar la respuesta, y basándonos en ello formulamos la siguiente clasificación.

Respuesta normal: Cuando se obtiene una elevación de los 17 HOCS mayor de 5 mg., partiendo de niveles control normales (Fig. 4).

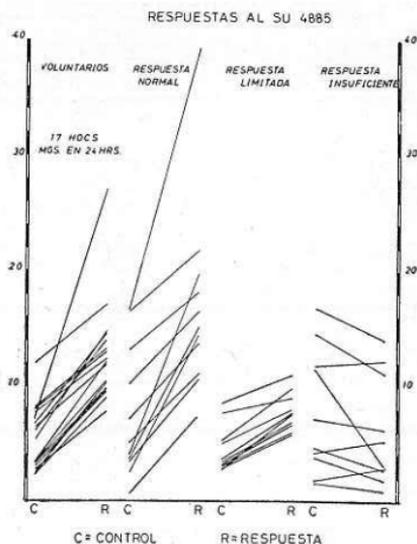


FIGURA 4

Respuesta limitada: Cuando la elevación es mayor de un mg. pero menor de 5 mg., siendo las cifras control normales o bajas.

Respuesta insuficiente: Cuando la elevación es menor de un mg. o ésta no se presenta, siendo las cifras control normales o bajas.

En los 38 enfermos estudiados se obtuvieron 17 respuestas normales; 14 limitadas y 7 insuficientes (Fig. 4); la relación entre las respuestas y el padecimiento se presentan en la (Tabla 2), donde también se pueden observar los diferentes tipos de respuesta, tanto al SU 4885 como al estímulo con HACT (Fig. 5).

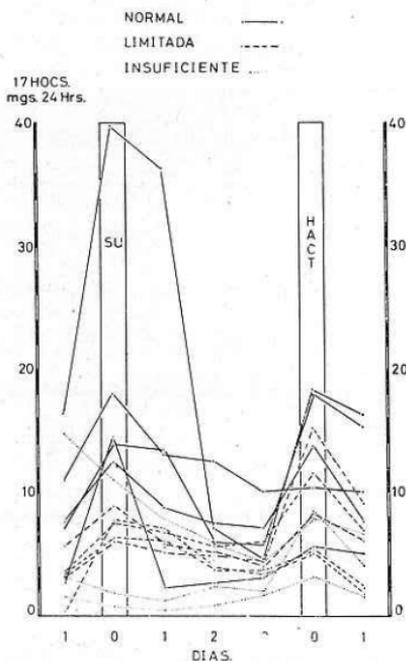


FIGURA 5

La intolerancia al medicamento se presentó sólo en 3 de los sujetos estudiados y consistió en astenia, adinamia, y mareos, imputables a la rápida absorción del medicamento, por lo que se aconseja sean ingeridos con un vaso de leche o con los alimentos.

TABLA 2

DETERMINACION DE 17 HIDROXISTEROIDES EN ORINA DE 24 HRS.

	SU 4885				HACT			
	ANTES	DURANTE	DESPUES	RES.	ANTES	DURANTE	DESPUES	RES.
ACROMEGALIA:								
1.- S.H. (F)	7.26	6.31	6.24	-1.0				
2.- R.V. (M)	16.50	21.80	19.10	6.3				
3.- C.H. (M)	4.88	11.22	10.90	6.66				
4.- G.G. (P)	10.20	16.15	10.00	9.95				
5.- P.P. (P)	7.5	8.80	5.90	1.30	4.0	8.2	6.0	4.2
6.- C.M. (P)	14.6	11.0	5.70	-3.60	3.9	6.9	5.8	3.0
7.- C.M. (P)	4.0	19.7	10.20	15.70				
8.- S.M. (P)	2.5	14.6	2.1	12.1	2.7	5.4	5.2	2.7
ADENOMAS CROMOFOSOS:								
1.- E.M. (F)	5.0	8.0	6.0	3.0				
2.- M.A. (P)	3.15	5.5	3.7	2.35				
3.- S.T. (P)	11.8	12.2	7.2	0.4				
4.- L.Z. (P)	5.1	9.9	6.4	4.4				
5.- P.H. (M)	2.6	7.6	4.2	5.0				
6.- A.R. (M)	4.6	12.6	9.6	8.0				
7.- R.A. (M)	3.6	19.1	20.3	14.5	1.6	18.3	21.3	16.7
8.- G.M. (P)	5.8	11.1	13.2	5.3	5.3	66.4	25.9	61.3
9.- F.G. (M)	1.7	4.4	2.3	2.7	1.5	12.4	19.5	18.0
PAN HIPOFISITARISMO:								
1.- A.L. (M)	1.7	2.8	2.4	1.1				
2.- P.O. (M)	1.5	.89	0.53	-2.1	1.5	3.1	1.7	1.6
3.- J.M. (P)	7.1	13.9	13.7	6.8	5.5	18.1	15.5	12.6
4.- J.B. (M)	3.7	1.7	1.2	-2.0	2.0	8.2	4.0	6.2
5.- C.H. (P)	3.1	6.0	5.1	2.9	4.8	15.3	9.5	10.5
6.- J.L. (M)	7.1	7.5	22.3	15.2	7.9	21.2	18.7	13.3
HIPOFISECTOMIZADOS CA. DE MAMA.								
1.- J.C. (P)	4.6	3.4	1.7	-1.2				
2.- E.C. (P)	4.18	5.1	1.5	0.8				
3.- C.E. (P)	11.7	3.7	3.1	-8.0				
SINDROME DE SHEKHAN:								
1.- G.M. (P)	0.6	7.4	7.2	6.8	3.6	5.0	1.8	1.4
2.- A.G. (P)	3.4	6.6	6.1	3.2				
3.- S.G. (P)	3.6	7.6	6.9	4.0	6.0	11.4	7.0	5.4
S. CUSHING:								
1.- S.R. (P)	16.4	39.4	36.2	23.0	4.5	18.2	16.2	13.7
2.- J.P. (P)	13.2	18.1	13.6	4.0	13.2	10.2	8.1	-3.2
DERMATOLOGICOS CON GLUCOCORTICOIDES SINTETICOS:								
1.- J.B. (M)	16.9	14.0	12.2	2.9				
2.- J.J. (M)	8.4	11.1	8.2	2.7				
EQUIZOFRENIA:								
1.- M.P. (P)	3.3	10.61	7.0	7.3				
ALOPEZIA A. U.								
1.- G.E. (P)	3.6	15.2	5.6	12.6				
HIDANTOINATOS:								
1.- G.H. (P)	3.2	6.0	6.0	2.8	3.5	4.7	2.2	1.2
PSEUDOHEMAFRODITA:								
1.- G.H. (P)	3.1	7.0	16.7	13.6	4.1	10.5	3.9	6.4
DIABETES INSPIDA:								
1.- Y.T. (P)	2.0	5.4	3.6	3.4	4.6	5.8	26.4	21.8

Discusión

La dosis empleada fue la recomendada por Liddle¹¹⁻¹³ y Krieger¹⁶ y tomando en cuenta las conclusiones de Lazarous¹⁷ quien hizo un estudio comparativo con diferentes dosis de metopirona (de 250 a 1,000 mg., cada 4 ó 6 hs.), encontrando una respuesta adecuada con 500 mg., cada 6 hs. Sin embargo, otros autores recomiendan do-

sis mayores o sea, de 750 mg. cada 4 hs.¹⁸⁻²³ Pensamos que dosis mayores sólo deberían emplearse en sujetos obesos o en aquellos en quienes se obtenga una respuesta dudosa con la dosis de 3 g.

Los resultados obtenidos en los sujetos normales son semejantes a los obtenidos por Krieger¹⁶ y Marks,²⁴ quienes encuentran una elevación mínima de 5 mg. pero diferentes a las de otros

autores, que consideran que debe producirse una elevación de dos a seis veces los valores control o de 10 o más mg.^{11, 18, 25} La diferencia puede estar en que ellos usan dosis mayores.

La interpretación de los resultados se hizo de acuerdo con el esquema propuesto: siempre que se obtuvo una respuesta mayor de 5 mg. el "día metopirona" en relación a la cifra control y estando ésta comprendida dentro de los límites normales se consideró como normal, es decir, indicativa de que el sujeto en estudio poseía una integridad funcional del eje HHS y una reserva hipofisiaria normal.

Los pacientes que presentaron una respuesta limitada (Fig. 5) fueron en su mayoría del grupo con patología hipofisiaria, pero sin manifestaciones clínicas francas de panhipopituitarismo. Aquí la prueba de la metopirona nos está indicando una capacidad limitada para secretar HACT en cantidades superiores a las basales. Sin embargo, ha quedado demostrado¹¹ que pacientes con este tipo de respuesta al SU 4885 conservan su capacidad de respuesta al stress, sobre todo aquellos que presentan cifras control dentro de la normalidad.

La respuesta de tipo insuficiente pone de manifiesto la existencia de un estado lesional hipotálamo-hipofisiario de importancia, y la inminente necesidad de proteger a los pacientes con este tipo de respuesta, aun en ausencia de stress.

Del grupo de 8 pacientes con acromegalia, 5 presentaron respuesta normal, a pesar de presentar signos de actividad normal y crecimiento tumoral;

una respuesta se catalogó de limitada y dos de insuficientes con las mismas características clínicas. Sin embargo, el paciente que presentó respuesta limitada había sido hipofisectomizado. En este grupo se pone de manifiesto la diferencia en el ataque hipotálamo-hipofisiario en una misma enfermedad.

De los 9 pacientes con adenoma cromóforo, 4 respondieron en forma normal (2 de ellos hipofisectomizados), 4 en forma limitada (2 hipofisectomizados) y por último el paciente que no había sido operado presentó una respuesta insuficiente.

Estas respuestas nos hacen resaltar la importancia de la prueba en la valoración de los resultados de la intervención quirúrgica y la necesidad de practicarla antes y después de la misma, con objeto de valorar tal procedimiento terapéutico, así como el pronóstico y tratamiento de estos enfermos.

Se estudiaron 6 pacientes con síndrome de panhipotuitarismo: 2 presentaron respuesta insuficiente, 2 la tuvieron limitada y 2 normal; de los pacientes que respondieron normalmente, uno de ellos era un craneofaringeoma con gran lesión hipotalámica (obesidad e hipersomnia); el otro paciente había recibido un traumatismo craneoencefálico, del que se había recuperado y en quien las manifestaciones de hipopituitarismo eran mínimas. Los de respuesta limitada no habían presentado manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal, y las demás hormonas tróficas se encontraron disminuidas, pero también sin manifestaciones clínicas. Por último los 2 pacientes con respuesta insuficien-

te habían presentado insuficiencia suprarrenal aguda.

Todos los pacientes hipofisectomizados por carcinoma mamario respondieron en forma insuficiente, lo que nos habla a favor de una eficaz intervención quirúrgica.

De los tres síndromes de Sheehan, 2 respondieron en forma limitada y 1 normal; todos ellos únicamente presentaban manifestaciones en la esfera gonadal.

De los pacientes tratados con glucocorticoides sintéticos, uno respondió limitada y otro insuficientemente, habiendo sido tratado en forma semejante. Se hace evidente la diferente respuesta en cada individuo a la supresión.

Los dos pacientes con síndrome de Cushing dieron respuestas muy interesantes: la primera respondió en forma exuberante al SU 4885 y normalmente al estímulo con HACT; la segunda presentó respuesta normal a la metopirona y negativa al estímulo con HACT; se practicó en ella la prueba de supresión con dexametasona, con resultados positivos. Ello permitió establecer el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal, que fue corroborado en el acto quirúrgico. Es evidente que en el primer caso, cuyo estudio quedó inconcluso, también se trataba de una hiperplasia, precisamente por la respuesta vigorosa obtenida al SU 4885, como la que ha sido descrita por Liddle, quien no la ha encontrado en casos de hiperfunción suprarrenal por tumor. De aquí que será de gran utilidad en los pacientes con síndrome de Cushing sumar los resul-

otras pruebas ya establecidas, para una tados obtenidos con SU 4885, a las diferenciación entre tumor e hiperplasia.

La enferma con alopecia areata universalis, respondió normalmente. La única paciente esquizofrénica con tratamiento de promazinas que se estudió, presentó respuesta normal a la metopirona, probablemente por el tiempo no muy prolongado de su tratamiento. Se sabe que la administración *prolongada* de promazinas, así como de los derivados de la Rawolfia o hidantoinatos, producen una respuesta insuficiente, tanto a la metopirona como al stress.

La única paciente con diabetes insípida estudiada en esta serie respondió en forma limitada, a pesar de que las únicas manifestaciones clínicas eran debidas a ausencia de la hormona antidiurética; sin embargo, no se pudo determinar la etiología del padecimiento.

REFERENCIAS

1. Sayers, G.: *Control and inhibition of adrenocortical secretion: introductory review*. The adrenal cortex. Proc. of a Conf. Univ. Glasgow, Levinton Edit. p. 122, 1962.
2. Popa, G. A. y Fielding.: *A portal circulation from pituitary to the hypothalamic region*. J. Anat. 56: 88, 1930.
3. Wislocky, C. B.: *Further observation on the blood supply of the hypophysis in cerebri of monkey rhesus*. Anat. Record. 72: 137, 1938.
4. Harris, G. W.: *Neural control of the pituitary gland*. London, Arnold Edit., 1955.
5. Jacowitz, D., Marks, B. H., y Vernikos-Danellis, J.: *Effect of acute stress on pituitary gland: uptake of serine-1-C¹⁴ into ACTH*. Endocrinology. 72: 592, 1963.
6. Sayer, G. y Smelik, R.: *Hypothalamic structures involved in the adreno cortical feed back action on pituitary*

- corticotrophin secretion*, Prog. in Brain Res. Vol. 5, London, Elsevier Pub. Co. p. 122, 1964.
7. Hershel, L., Step, D.P., Ney, R. L., y Liddle, G. W.: *Pituitary adrenal dynamics during surgical stress*, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 23: 419, 1963.
 8. Allen, M.J. y Corwin, A. H.: *Chemical studies on pinalcols obtained from p-aminocetophenone and p-aminopropiophenone*, J. Amer. Chem. Soc. 72: 117, 1950.
 9. Eberlein, W.R. y Bongiovani, A.M.: *Plasma and urinary corticosteroids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia*, J. Biol. Chem. 223: 85, 1956.
 10. Liddle, G. W., Island D., Lance, E. M., y Harris, A. P.: *Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11 B hydroxilation*, I. Clin. Endocrinol. Metab. 18: 906, 1958.
 11. Liddle, G. W. y Island, D.: *The SU 4885 (Metopirone) test for pituitary adrenal reserve. The human adrenal Cortex*, Proc. Conf. Univer. Glasgow, London, Levinston Edit., p. 290, 1962.
 12. Liddle, G.W., Step, H.L., Kendal, J. W., Williams, W. C., Toxnes, A. M.: *Clinical application of a new test of pituitary reserve*, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19: 875, 1959.
 13. Liddle, G.W., Island, D., y Meador, C.K.: *Normal and abnormal regulation of corticotrophin secretion in man*, Rec. Prog. Horm. Res., xvii; 125, 1962.
 14. Krieger, D.T., Kolondy, H., y Krieger, H.P.: *Methopirapone test in hypothalamic-pituitary disease*, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 24: 1169, 1964.
 15. Lazarous L., George, E.P., y Stuart, M.: *Effect of vaning doses of methopirone (Metopirone) on the secretion rate of cortisol*, J. Clin. Endocrinol. & Metab. 23: 773, 1963.
 16. Dreker, I.J., Pearson, S., Bartzen, y H. McGavack, T.H.: *A rapid method for the determination of total 17-ketosteroids*, I. Clin. Endocrinol. & Metab. 7: 795, 1947.
 17. Silber, R. H., y Porter, C. C.: *Determination of the 17, 21-dihydroxi-20 ketosteroids in urine and plasma*, J. Biol. Chem. 210: 923, 1958.
 18. Danowski, T. S., Bonessi, J. V., Sabeh, C., Sutton, R. D., Webster M. W., y Sarve, E.: *Probabilities of pituitary adrenal responsiveness after steroid therapy*, Ann. Int. Med. 61: 11, 1964.
 19. Gold, A.M., Kend, J. R., y Forsham, P.H.: *Clinical use of a new diagnostic agent: metopirone (SU 4885) in pituitary and adrenal disorders*, Ann. Int. Med. 54: 175, 1961.
 20. Kaplan, N.N.: *Assessment of pituitary ACTH secretory capacity with metopirone, I. Interpretation*, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 23: 945, 1964.
 21. Kaplan, N.N.: *Assessment of pituitary ACTH secretory capacity with metopirone, II. Comparison with other tests*, J. Clin. Endocrinol. & Metab. 23: 960, 1964.
 22. Oppenheimer, J.H., Fisher, L. V., y Jailer, J.W.: *Disturbance of pituitary-adrenal interrelation ships in disease of the central nervous system*, J. Clin. Endocrinol. & Metab. 21: 1023, 1961.
 23. Reed, P. H., Chayman, B.L., y Pulmer, L.W.: *Adrenocortical and pituitary responsiveness following long term high dosage corticotrophin administration*, Ann. Int. Med. 61: 1, 1964.
 24. Marks, V. y Summers, M.: *Pituitary-adrenal function of pituitary tumor*, Brit. Med. J., 2: 155, 1963.
 25. Krieger, D.T.: *Effect of diphenylhydantoin on the pituitary adrenal interrelation*, J. Clin. Endocrinol. & Metab. 22: 490, 1962.