

LOS 17-CETOSTEROIDES EN TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO DE ORIGEN HIPOFISARIO

TESIS DOCTORAL (*)

Raúl Valery Salvatierra

INTRODUCCION

Las últimas décadas de la Historia de la Medicina marcan en su evolución la aparición de una nueva etapa, por el resurgimiento y auge de una de sus ramas, que por la serie de conocimientos que aporta, deslindando cada vez más su importancia básica, podría tomarse como centro de la Medicina moderna: la Endocrinología. A ella dedica sus desvelos un destacado grupo de científicos contemporáneos de Europa y América de justa fama internacional, y les debe sus innumerables progresos actuales.

Entre estos progresos y descubrimientos hay uno tan reciente que todavía no alcanza cuatro lustros de vida: el realizado por Butenandt, Callow, Zimmermann y otros, de los 17-cetosteroides neutros en la orina del hombre normal y su significado como productos resultantes del metabolismo de las hormonas androgénicas; por consecuencia, del funcionamiento normal o patológico de las glándulas que segregan dichas hormonas o que rigen su producción.

Siendo la hipófisis el eje de la actividad de las glándulas endocrinas; siendo el bloque hipotálamo-hipofisario el sol de este sistema sideral endocrino, es obvio que sus trastornos tengan, como una de sus manifestaciones, disfunciones en la

(*) Realizada en el Instituto de Patología Médica y en el Instituto de Endocrinología Experimental del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Madrid). Dirigida por el Prof. Dr. Gregorio Marañón.

actividad hormonal de otras glándulas —suprarrenales y testículos, por ejemplo—, siendo una de esas manifestaciones la alteración de la excreción de los 17-cetosteroides. Por lo tanto, éstos se encontrarán alterados en los trastornos del crecimiento de origen hipofisario.

No queremos ser demasiado optimistas exagerando el valor de los resultados de su determinación, ni demasiado pesimistas infravalorando dichos resultados. Por sí solos no hacen un diagnóstico; pero constituyen un dato más que, unido al conjunto sintomático, radiológico y de otros datos de laboratorio, ayudan en gran parte a formar un criterio del grado de alteración funcional del organismo enfermo, e incluso, en muchos casos, a encontrar el verdadero origen de la afección que hasta ese momento apareciera oscuro.

LOS 17-CETOSTEROIDES

Los compuestos cristalizados obtenidos a partir de los extractos de la corteza suprarrenal y las hormonas sexuales masculinas y femeninas se agrupan bajo el término genérico de *esteroides*. A su vez, los esteroides entran a formar parte de una familia química mucho más amplia, cuya denominación general es la de *esteroles*, en que se incluyen también el colesterol, el estigmasterol, los ácidos biliares, las agluconas de los cardiotónicos (digital, estrofantó), las geninas de los venenos de los sapos y gran número de sustancias afines que se hallan ampliamente distribuidas en los reinos animal y vegetal.

Los esteroles poseen un núcleo químico fundamental denominado *ciclopentanoperhidrofenentreno* o *norestrano*. Esta sustancia es un hidrocarburo policíclico saturado, compuesto por átomos de hidrógeno y carbono agrupados estereoquímicamente en cuatro anillos carentes de enlaces dobles (fig. 1).

Todos los esteroides aislados a partir de la corteza suprarrenal poseen uno o dos grupos metílicos en sustitución de los átomos de hidrógeno correspondientes a los carbonos 10 y 13, dando origen a varios hidrocarburos, tres de los cuales, el *estrano*, el *androstano* y el *etiocolano* (fig. 2) pueden considerarse como precursores directos de los esteroides corticales. La mitad de los veintiocho esteroides aislados de la corteza suprarrenal tienen las valencias del núcleo policíclico total-

mente saturadas con átomos de hidrógeno o funciones cetónicas y alcohólicas. La otra mitad es capaz de admitir nuevos átomos de hidrógeno u otros radicales. Los primeros no presentan enlaces dobles en sus anillos; los segundos tienen uno o más.

Normalmente se eliminan con la orina diversos esteroides que resultan del metabolismo de las hormonas corticales, gonadales y placentarias. Gran parte de ellos posee un radical cetónico (=O) en el átomo C-17 y se designan con el nombre de 17-cetosteroides. Este término se debe a Callow (1939), quien en esa fecha aisló el esteroisómero de la androsterona: el etiocolano-3(α)-ol-17-ona. Este hecho fué confirmado por Dorfmann (1940). Por otra parte, se encuentra en la orina también la dehidroisoandrosterona (Callow, 1939), en pequeñas cantidades, siendo más elevada en la orina de los eunucos (Callow y Callow, 1940). Esto haría pensar en su origen cortical y no gonadal. Según Dorfmann (1941), la isoandrosterona aumenta después de la administración de propionato de testosterona, pero también se la encuentra en las hiperplasias de la corteza suprarrenal (Butler y Marion, 1938), y en orinas normales (Pearlman, 1940).

Según los conocimientos actuales, no son verdaderas hormonas, sino sustancias resultantes del metabolismo androgénico que tienen origen en las glándulas suprarrenales y en las gonadas. Su secreción total indicaría aproximadamente la actividad de ambas glándulas, que a su vez se encuentran bajo la dirección de la hipófisis. De esta manera, los trastornos funcionales hipofisarios se reflejarán también en el metabolismo de los 17-cetosteroides. La mayoría de los autores admite hoy que las dos terceras partes de los 17-cetosteroides encontrados en la orina provienen de las suprarrenales y la otra tercera parte de las células de Leydig de los testículos.

Los esteroides córticosuprarrenales se clasifican en tres grandes grupos, de acuerdo a su actividad fisiológica:

- 1) Unos tienen efecto predominante en el equilibrio electrolítico; son esteroides que carecen de oxígeno en el undécimo carbono de su estructura y reciben el nombre de mineralocorticoides. Presiden el metabolismo inorgánico.

- 2) Otros intervienen en el metabolismo intermediario de las proteínas y carbohidratos. Son los esteroides oxigenados

en el undécimo carbono de su estructura; se denominan glucocorticoides y presiden el metabolismo orgánico.

3) El tercer grupo tiene efecto anabólico y androgénico, de estructura química semejante a la testosterona; tienen un grupo cetónico en el carbono décimoséptimo y una molécula de oxígeno en el undécimo carbono; son esteroides con actividad sexual y son llamados 17-cetosteroides.

Aunque destinados a la eliminación y por eso se encuentran los 17-cetosteroides normalmente en la orina, hay ciertos indicios bioquímicos que tienden a demostrar que desempeñan un papel en la síntesis de los esteroides mismos; quizás recorran un ciclo metabólico análogo al de los pigmentos biliares.

Gallagher (1945), en base de las investigaciones de Callow y Callow (1940), Dorfmann (1941), Pearlman (1940) y otros, cree que la testosterona se metabolizaría en el organismo masculino, o por lo menos en parte, de acuerdo con el esquema de la figura 3.

La determinación química de los 17-cetosteroides iniciada por Zimmermann (1935) ha sido precedida de la investigación biológica de las hormonas esteroideas. En efecto, son conocidos los experimentos hechos por Berthod (1849) en testículos de gallo, repetidos por Steinach (1910). En Chicago, Koch y Moor aplican por primera vez extracto de células testiculares y encuentran el mismo efecto sobre el crecimiento de la cresta de gallo, notando Pezard (1918) que el crecimiento de la cresta está en proporción cuantitativa directa a la cantidad de extracto testicular aplicado.

Más tarde, Funk y Lowe encuentran sustancias androgénicas en la sangre y en la orina, continuando estos experimentos Gallagher, Laqueur, Freud y Fremary, aportando nuevos datos.

Pero quien logró la primera determinación de los esteroides en la orina fué Butenandt (1934); se trataba de la androsterona y de la dehidrosoandrosterona. En los años 1934 y 1935, Ruzicka y Wettstein (Zurich) consiguieron la síntesis de la androsterona y sus isómeros: isoandrosterona y etiocolanona. Luego, en 1939, Callow consigue aislar la isoandrosterona y la etiocolano-3(α)-ol-17-ona de la orina de personas normales. Más tarde, Pearlman (1940), Dobriner y colaboradores (1944), Mason y Keller (1945), Dingemans y col. (1946), Huis in't

Veld, Hartogh, Katz y otros autores logran aislar otros 17-cetosteroides en la orina de personas sanas y enfermas.

De acuerdo con los resultados de las investigaciones cromatográficas de Dingemans y col. (1946), se encontrarían en la orina del hombre normal dos grandes grupos de 17-cetosteroides; los componentes de uno de ellos poseen una agrupación fenólica: son fenolesteroides o 17-cetosteroides ácidos y el prototipo de los mismos viene representado por la estrona. Otro grupo más numeroso, sin agrupación fenólica, son los 17-cetosteroides neutros, de los cuales la androsterona es uno de los más importantes. A este grupo pertenecen los primeros que fueron aislados en la orina: androsterona (Butenandt, 1934, y Callow, 1939), isoandrosterona (Pearlman, 1940) androsterona-17 (Dobriner, 1944), eticolano-3(α)-ol-17-ona (Callow, 1939) y dehidroisoandrosterona (Butenandt y col., 1935, y Callow, 1938).

Los 17-cetosteroides neutros (no fenólicos) se dividen además en fracciones Alfa y Beta, según la posición del 3-hidroxilo (fig. 4).

Para Pasqualini, los alfa-17-cetosteroides procederían tanto del testículo como de la corteza suprarrenal, formando el 80% de la eliminación total, mientras que los beta-17-cetosteroides provienen totalmente de las suprarrenales, siendo el 20% restante.

Hasta los momentos actuales han sido aislados y demostrados en la orina del hombre normal unos diez diferentes 17-cetosteroides alfa y beta; unos con función androgénica y otros inactivos.

Los alfa-17-cetosteroides son:

1. Androsterona (andrógeno).
2. Etiocolano-3(α)-ol-17-ona (inactivo).
3. Androstano-3(α), 11 (β)-diol-17-ona (andrógeno).
4. Etiocolano-3(α), 11 (β)-diol-17-ona (inactivo).
5. Androstano-3, 17-diona (andrógeno).
6. Etiocolano-3, 17-diona (inactivo).
7. Δ^4 -androsteno-3, 17-diona (andrógeno).
8. Etiocolano-3(α)-ol-11, 17-diona (inactivo).

Los beta-17-cetosteroides son:

1. Dehidroisoandrosterona (andrógeno).
2. Isoandrosterona (andrógeno).

Desde el punto de vista de la actividad hormonal, los 17-cetosteroides pueden dividirse en estrogénicos, androgénicos e inactivos. Los 17-cetosteroides estrogénicos corresponden a los fenolesteroides (17-cetosteroides ácidos); y los 17-cetosteroides androgénicos e inactivos corresponden en su totalidad a los 17-cetosteroides neutros.

En el diagnóstico de las alteraciones funcionales de la corteza suprarrenal interesa casi en exclusivo el estudio de los 17-cetosteroides neutros. Según datos recientes, aproximadamente $\frac{3}{8}$ de los 17-cetosteroides neutros encontrados en la orina proceden del metabolismo de la testosterona, mientras que los $\frac{5}{8}$ restantes derivan de las hormonas corticales. Por ello, la excreción urinaria es bastante más elevada en el varón que en la hembra.

No se sabe de fijo el número y composición química de todos los 17-cetosteroides presentes en la orina. Desde el punto de vista cuantitativo, los más importantes son la androsterona y el eticolano-3(α)-ol-17-ona; los restantes se encuentran normalmente en una proporción más exigua, aun cuando su excreción puede hallarse bastante aumentada en casos de tumores corticales dotados de actividad funcional.

METABOLISMO NORMAL DE LOS 17-CETOSTEROIDES

La orina, sea de varón o de hembra, es androgénica, o sea, que posee propiedades masculinizantes, demostrables tanto por la presencia de los 17-cetosteroides como por ensayos biológicos. Los andrógenos aparecen en la orina, en parte bajo forma biológicamente inactiva, o bien son propiedades androgénicas claras; pueden ser liberados por medio de hidrólisis ácida.

La hormona androgénica extraída en la orina difiere en cierto modo de la extraída de los testículos. La hormona androgénica testicular es la testosterona y de su metabolismo se derivan 17-cetosteroides que se encuentran en la orina (Gallagher, 1945, fig. 3). En cambio, la hormona androgénica urinaria es la androsterona principalmente; y la androsterona es un cuerpo esteroideo que se encuentra dentro de los 17-cetosteroides de la orina.

Los esteroides son del grupo de la colessterina. Existe una cierta analogía química entre la colessterina, los ácidos bilia-

res, la testosterona, la progesterona, los corticoides, la vitamina D, etc.; todos tienen su origen en el ciclopentanoperhidrofenantreno (fig. 1); la testosterona se parece a la progesterona y ésta a la androsterona, que es un 17-cetosteroido.

Estas hormonas forman parte del metabolismo de los compuestos del grupo de la colesteroína. Es decir, a la larga, todos son derivados de una substancia base común. La colesteroína penetra en el organismo por medio de la alimentación, incorporándose a la circulación sanguínea después de determinadas transformaciones en el hígado, en forma de "esteroides básicos". Estos son utilizados por distintas glándulas productoras de hormonas esteroideas: corteza suprarrenal, testículos, ovarios, etc. En las glándulas respectivas se convierten en las substancias específicas de cada una de ellas. Los esteroides y sus productos intermedios van hacia su desintegración o hacia su retirada de la circulación.

La desintegración se lleva a cabo sobre todo en el hígado, donde en parte se transforman en ácidos biliares, eliminándose en esa forma por la bilis; en parte se convierten en 17-cetosteroides, verificándose su eliminación por el riñón. Por lo tanto, el hígado desempeña la función desintegradora y el riñón la función eliminadora de los 17-cetosteroides.

DETERMINACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES

Los 17-cetosteroides reaccionan con el metadinitrobenzoceno en solución alcalina, produciendo una substancia cromógena característica. Esta reacción fué estudiada inicialmente por Zimmermann y aplicada a la determinación de los 17-cetosteroides urinarios por Callow y col.

Zimmermann (1935) vió que las substancias provistas de un grupo metilénico activo, especialmente el $-CO-H_2-$, producen un color rojo en presencia de un álcali y del metadinitrobenzoceno. Este grupo se encuentra no sólo en el anillo D de la androsterona y otros metabolitos de la testosterona, sino también en la estrona. No obstante, las diversas modificaciones de esta prueba diferencian el testosteroide cetónico de los derivados foliculoides cetónicos, ya que es posible separar los 17-cetosteroides fenólicos de los no fenólicos (Oesting y Webster, 1938; Callow y otros, 1930). Los 17-cetosteroides fenólicos ácidos pueden eliminarse lavando con álcalis y los 17-cetoste-

roides neutros restantes representan primariamente productos de degradación de la testosterona. Sin embargo, la especificidad de las determinaciones colorimétricas de los 17-cetosteroides no es muy grande y los resultados obtenidos con ellas sólo tiene valor comparados con otros datos clínicos y de laboratorio.

Se han descrito numerosas técnicas en las que varían la cantidad de orina empleada, el método de hidrólisis y extracción, y las proporciones de los reactivos que se emplean en la valoración final. En general, los métodos propuestos para la determinación de los 17-cetosteroides pueden ser clasificados en tres grupos:

1º Métodos físicos: determinación polarográfica.

2º Métodos biológicos: medida del crecimiento de la cresta del gallo castrado.

3º Métodos químicos: a base de reacciones colorimétricas.

Estas reacciones son apropiadas para la determinación de los 17-cetosteroides neutros, a pesar de algunos inconvenientes, como es, por ejemplo, la gran sensibilidad de la reacción: en el Instituto de Endocrinología Experimental se comprobó desviación en los resultados de la reacción, únicamente porque en otro lugar del mismo laboratorio se trabajaba con reactivos fenólicos.

En el Instituto de Endocrinología Experimental, donde se han llevado a cabo las determinaciones de 17-cetosteroides, base de este trabajo, el método empleado es el de Marenzi y Braegger, que, a nuestro juicio, es el más práctico y corto, y, por lo tanto, de mayor utilidad clínica. Además, en su eficacia y confianza en nada difiere de otros métodos.

El método de Marenzi y Braegger puede dividirse en tres tiempos:

1º Hidrólisis.

2º Extracción.

3º Caracterización.

El modo de proceder es el siguiente:

Se toma la orina total de 24 horas y se la guarda en sitio frío para evitar la fermentación. El mismo efecto se consigue añadiendo unas gotas de toluol o de formaldehído. De la cantidad total de orina, que se mide cuidadosamente, se recoge una muestra de 5 cc. que nos bastarán para determinar los 17-cetosteroides totales de la orina.

Primera etapa: Hidrólisis.—Es una hidrólisis clorhídrica para liberar los 17-cetosteroides conjugados, ya que gran parte de ellos se encuentran en la orina en esta forma, como ésteres glucorónicos o como ésteres del ácido sulfúrico; sin hidrólisis pueden extraerse en muy poca cantidad. Hay que añadir a la orina algún ácido y calentarla. Para una recuperación total de los 17-cetosteroides hace falta acudir a una hidrólisis fuerte; pero ésta, a su vez, tiene el inconveniente de formar artefactos y hasta puede transformar un esteroide en otro; por ejemplo, un 21-cetosteroide en 17-cetosteroide, o bien una hormona de acción progestógena en otra de acción andrógena.

Entonces, a los 5 cc. de orina tomados se añaden 1,5 cc. de ácido clorhídrico, calentando a continuación a una temperatura de 80-85° C. en baño de aceite, durante 10 minutos. Inmediatamente se enfría con rapidez en baño de agua fría corriente.

Segunda etapa: Extracción.—Es una extracción etérea. Para esto, al producto obtenido en la etapa anterior se añaden 25 cc. de éter en matraces de decantación, agitándose la mezcla durante 30 segundos. Se deja decantar, eliminándose la capa inferior, acuosa, que no contiene 17-cetosteroides. A continuación, para separar los 17-cetosteroides ácidos (fenólicos) de los nuevos neutros (no fenólicos) se hace un lavado con álcalis, procediendo así: en la capa etérea que quedó en el matraz de decantación se añaden 10 cc. de sosa cáustica al 10%; se agita durante 30 segundos y se decanta, eliminándose, como en la fase anterior, la capa inferior. Los 17-cetosteroides neutros restantes representan primariamente productos de desintegración de las hormonas androgénicas (testoides).

Luego se hacen tres lavados sucesivos con agua bidestilada, añadiendo 10 cc. de ésta cada vez, agitando en cada operación durante 30 segundos. Entonces, como en las operaciones anteriores, se decanta siempre, eliminándose la capa inferior.

Terminada esta operación, se añaden 1 ó 2 pequeños cristales de sulfato sódico anhidro para eliminar las posibles gotas de agua que hayan quedado dentro del matraz de decantación.

El extracto etéreo restante se vierte en un pequeño tubo de ensayos ancho, llevándose a un baño maría a temperatura de 45° C., dejándose allí hasta obtener evaporación completa.

Tercera etapa: Caracterización.—Mediante la reacción de Zimmermann con el metadinitrobenceno. Al residuo seco obtenido en la etapa anterior se añaden 1,6 cc. de metadinitrobenceno al 1%, más 1,2 cc. de potasa 8N; se mezcla bien todo ello y se coloca en baño maría a temperatura de 25: C. durante 20 minutos. Luego añadimos 4 cc. de alcohol de 75: Ya tenemos los 17-cetosteroides listos para ser determinados en el colorímetro.

De esta manera se obtiene el número de transmisión y mediante unas operaciones en la tabla patrón, trazada a base de dehidrosoandrosterona, obtenemos la cifra de los 17-cetosteroides por 1.000 cc. de orina. Multiplicando la cifra así obtenida por la cantidad de orina recogida en 24 horas, obtendremos la cifra total de los 17-cetosteroides neutros, expresados en miligramos por 24 horas (mg./24 h.).

Para valorar correctamente los resultados obtenidos no debe olvidarse que la reacción de Zimmermann no es específica para los 17-cetosteroides, sino que por ella se determinan además los 20-cetosteroides que aparecen en la orina hacia la segunda mitad del embarazo; además, no pueden eliminarse los "artefactos", compuestos que aparecen en la orina por la hidrólisis por los ácidos inorgánicos, cuya formación no se puede impedir.

Además, los 17-cetosteroides no sólo reflejan el metabolismo androgénico, sino también el de otras hormonas esteroideas, punto éste muy poco conocido del metabolismo de los cetosteroides.

Sin embargo, según afirma la mayoría de los autores, no se puede quitar a la determinación de los 17-cetosteroides la importancia que tiene como indicadora del metabolismo de los esteroides y, por ende, del funcionalismo fisiológico o patológico de algunas glándulas endocrinas.

VALOR CLINICO DE LOS 17-CETOSTEROIDES

Los 17-cetosteroides urinarios constituyen un índice de la actividad hormonal de los testículos y de la corteza suprarrenal; una ínfima proporción de los mismos, de acuerdo con Friedgood, procede de los ovarios, pero desde el punto de vista clínico este tercer origen carece de toda importancia.

Desde que fueron descubiertos en la orina, muchos han sido los autores que han seguido su investigación, determinando los

valores normales de eliminación y siguiendo sus variaciones en multitud de enfermedades, así como en estados fisiológicos especiales.

El mismo Zimmermann siguió el curso de las variaciones en su eliminación, tras diferentes causas patógenas, encontrando los resultados expresados en la tabla 1.

Numerosos investigadores han publicado los resultados normales de los 17-cetosteroides urinarios por ellos encontrados. Así, Cañadell da para el hombre adulto normal las cifras de 12 a 18 mg./24 h. (valor medio, 15 mg./24 h.); para la mujer, la excreción oscila entre 6 y 12 mg./24 h. (valor medio, 9 mg./24 h.). Para los niños, la excreción normal de los 17-cetosteroides guarda una cierta relación con su masa corporal y con la edad; hasta los 5 años se eliminan de 0,5 a 2 mg./24 h.; después de los 5 y hasta los 10 años, la eliminación puede alcanzar hasta 4 mg./24 h., y a partir de esta edad comienza un aumento progresivo hasta llegar a los valores del adulto, poco después de completada la pubertad. En el recién nacido, la cetosteroiduria es más elevada, guardando relación el fenómeno con la hiperplasia fisiológica de la zona transitoria.

Según Talbot y col. (1940), los valores promedios de la eliminación diaria de los 17-cetosteroides son los siguientes: 1,3 mg./24 h. en niños de 4 a 7 años de edad; 4 mg./24 h. en niños de 7 a 12 años; 8,2 mg./24 h. en niños de 12 a 15 años; en hombres de más de 15 años, la eliminación sería de 15 mg./24 h. Para Fraser y col. (1941), es de 13,8 mg./24 h. entre los 20 y 40 años de edad.

Soskin da como cifra media normal diaria para el hombre adulto 8 a 18 mg./24 h., y de 5 a 15 mg./24 h. para la mujer adulta normal. Por debajo de los 20 y por encima de los 40 años, las cifras medias disminuyen progresivamente. En los niños menores de 7 años, la excreción media normal es alrededor de 1,5 mg./24 h. A partir de esta edad hay aumento gradual hasta alcanzar valores de la edad adulta.

Para Wilkins, la excreción normal diaria del hombre adulto es de 8 a 22 mg./24 h., con un promedio de 14 mg./24 h. De ellos, 9 mg. se cree que provengan de las suprarrenales y los otros 5 mg., de los testículos. Los niños menores de 8 años tienen una excreción normal pequeña, o no la tienen. De los 8 a los 15 años de edad, aproximadamente, hay una

Excreción de 17-cetosteroides neutros por la orina

AUMENTADA

DISMINUIDA

A.—Primariamente condicionada por:

Hiperfunción

Hipofunción

1º: de la corteza suprarrenal;

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Pubertad precoz (sólo ciertas formas). — Pseudohermafroditismo femenino. — Hirsutismo y virilismo. — Síndrome de Cushing adrenocortical. | <ul style="list-style-type: none"> — Insuficiencia suprarrenal. — Enfermedad de Addison. |
|---|--|

2º: de las gonadas;

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — Pubertad precoz por tumores del testículo. | <ul style="list-style-type: none"> — Castración. |
|--|---|

B.—Secundariamente condicionada por:

Hiperfunción

Hipofunción

1º: de la hipófisis;

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Acromegalia. | <ul style="list-style-type: none"> — Infantilismo hipofisario. — Caquexia de Simmonds. |
|--|--|

2º: de otras glándulas de secreción interna;

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — Embarazo (sólo aumento inicial moderado). | <ul style="list-style-type: none"> — Distrofia adiposogenital. — Eunucoidismo. — Ginecomastia. — Mixedema. — Diabetes. |
|---|---|

3º: por fenómenos alérgicos;

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Artritis reumática. | <ul style="list-style-type: none"> — Asma grave. — Gota. |
|---|--|

4º: por fenómenos no específicos;

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — Esfuerzo. — Trauma agudo; operaciones grandes. — Factores meteorotropos. | <ul style="list-style-type: none"> — Tranquilidad; noche. — Hambre. — Enfermedades consuntivas crónicas. |
|--|---|

Tabla I

EXCRECION DE 17-CETOSTEROIDES NEUTROS POR LA ORINA
(de Zimmermann, W.; "Die 17-ketosteroide")

elevación gradual en su eliminación. Los niños mayores tienden a excretar más que las niñas de edad correspondiente.

Según Cuyler (1942), el máximo de eliminación se encontraría entre los 35 y 40 años.

Para Grollmann, la eliminación normal de los 17-cetosteroides en la orina del adulto es de unos 15 mg./24 h.; de éstos, unos 9 mg. derivan de la suprarrenal, y el resto, del testículo.

Las cifras medias normales consideradas en el Instituto de Patología Médica, que dirige el Prof. Dr. Marañón (donde ha sido realizado este trabajo), son las siguientes: desde 1 hasta 15 años de edad, las cifras son iguales para ambos sexos: 0 mg./24 h. para los de 1 año; 1 mg./24 h. para los de 2 años, aumentando progresivamente 0,5 mg./24 h. cada año, hasta llegar a los 14 años (7 mg./24 h.); 8 mg./24 h. a los 15 años y luego cifras diferentes según el sexo: de 8 a 18 mg./24 h. para los hombres de 16 a 40 años; de 6 a 15 mg./24 h. para las mujeres en la misma edad, y de 5 a 12 mg./24 h. para los hombres de más de 40 años (gráfica 1).

Como podemos comprobar, las cifras medias normales dadas por diferentes autores en distintos lugares, son sensiblemente iguales, con pequeñas variaciones insignificantes.

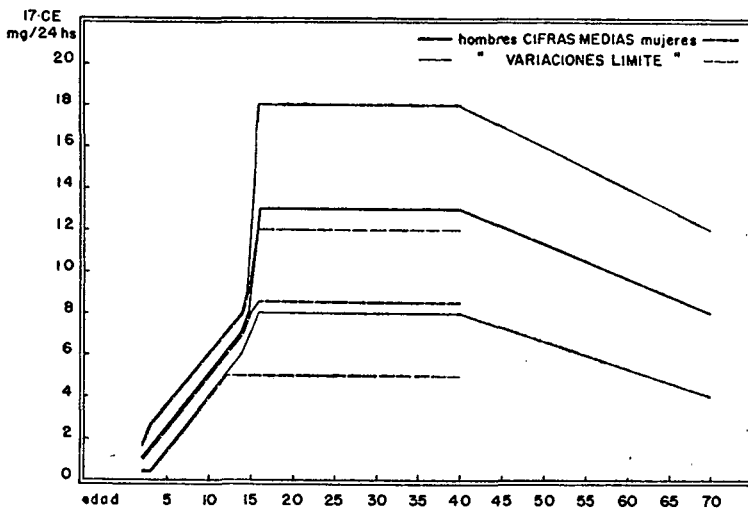
Pasqualini afirma que los alfa-17-cetosteroides proceden tanto del testículo como de la corteza suprarrenal y constituyen el 80% de la eliminación total, en tanto que los beta-17-cetosteroides provienen en su totalidad de la suprarrenal, siendo solamente el 20% de las cifras totales normales, por lo que en muchos casos es conveniente buscar las cifras de las fracciones alfa y beta como diferenciación de lesiones testiculares o suprarrenales.

VARIACIONES NORMALES EN LA ELIMINACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES

Como se dijo antes, diferentes autores han estudiado las variaciones en la eliminación de los 17-cetosteroides en estados normales, patológicos y fisiológicos especiales.

Son evidentes los cinco factores que intervienen en el metabolismo de los 17-cetosteroides:

GRAFICA 4



EXCRECIÓN NORMAL DE 17-CE NEUTROS POR LA ORINA
INSTITUTO DE PATOLOGÍA MÉDICA DE MADRID.

- 1º Actividad de las glándulas formadoras de esteroides;
- 2º Función hepática, desintegradora de esteroides;
- 3º Función renal, eliminadora;
- 4º Sexo; y
- 5º Edad.

Estos dos últimos condicionan en parte la función de las glándulas productoras de esteroides.

En consecuencia, las diferentes variaciones de los factores anteriores se traducirá en modificaciones en la eliminación de los 17-cetosteroides.

Pincus ha estudiado el ritmo diario de la excreción en varones jóvenes, encontrando que el máximo de eliminación ocurre en las horas de la mañana.

Cañadell ha encontrado que en los niños la eliminación varía proporcionalmente, además de la edad, con la masa corporal.

Con respecto de la diuresis, hay división de opiniones entre los diferentes autores: desde los que niegan totalmente la influencia de la diuresis en la eliminación de los 17-cetosteroides, hasta los que admiten indiscutiblemente tal relación,

pasando por los ecléticos, admitiendo tal dependencia para los casos extremos de franca oliguria o marcada poliuria. Porovne, en su tesis doctoral "Los 17-cetosteroides en la diabetes insípida", realizada el pasado año en este mismo Instituto, encontró franca relación entre diuresis alta y eliminación elevada de los 17-cetosteroides; nosotros, en la revisión de casos donde hay trastornos de la diuresis, para la ejecución de este trabajo, hemos encontrado también estrecha relación entre la oliguria o la poliuria y la eliminación baja o alta de los 17-cetosteroides.

Los autores franceses y suizos: Guinet, De Gennes, Laroche, Neukomm y Reymond, sostienen que existe una verdadera, estrecha y directa relación entre el volumen de orina y la eliminación de 17-cetosteroides. Este punto ha sido menos estudiado por autores americanos.

S. Neukomm da una proporción logarítmica entre la diuresis y los 17-cetosteroides, expresada en la siguiente fórmula:

$$\log. T = A \times \log. V$$

en donde: T = 17-cetosteroides en mg./24 h.

A = Coeficiente de proporcionalidad, variable con la edad.

V = Volumen de orina en cc./24 h.

Bongiovani también hizo notar la relación entre el volumen urinario y la cantidad de 17-cetosteroides en determinadas circunstancias. Ha visto que en los casos de marcada oliguria o de clara poliuria varían las cifras de los 17-cetosteroides. Por eso sostiene que las variaciones del volumen de la orina constituyen una objeción seria en la interpretación exacta de la tasa urinaria de los 17-cetosteroides, como "test" para valorar la función de las suprarrenales.

VARIACIONES DE LOS 17-CETOSTEROIDES EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS ESPECIALES

Biget ha encontrado un aumento en la eliminación urinaria de los 17-cetosteroides en 4 personas sometidas a una presión atmosférica baja, correspondiente a una altitud de 8.000 metros sobre el nivel del mar.

Durante la menstruación no se han encontrado modificaciones de importancia.

Pincus y Hoagland han intentado adoptar la investigación de los 17-cetosteroides en la orina como "test" de la fatiga muscular y nerviosa, en particular de los aviadores. Hicieron el estudio correspondiente en pilotos varones sanos, de 18 a 25 años de edad, comprobando en sujetos sometidos a determinadas pruebas de fatigabilidad y tensión nerviosa un aumento hasta del 20% en la eliminación de los 17-cetosteroides. Sin embargo, en conjunto, los resultados estadísticos no permiten adoptar este método como índice de fatiga.

En el embarazo, Selye ha encontrado una ligera elevación, pero continua, de la excreción de 17-cetosteroides.

VARIACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES EN ESTADOS PATOLOGICOS

Muchos investigadores han estudiado las variaciones que se producen en la eliminación de los 17-cetosteroides en diversos estados patológicos.

Wilkins encontró una disminución en su eliminación en personas bajo un régimen nutricional deficiente.

En condiciones patológicas que implican fenómenos de *shock* era de presumir que la intervención de las suprarrenales acarrearía una variación más o menos acentuada de la eliminación de los 17-cetosteroides. En este sentido son interesantes las investigaciones llevadas a cabo en el Hospital General de Massachussetts (1943) por Cope, Nathanson, Rourke y Wilson en 29 pacientes víctimas del fuego, con quemaduras graves. Los resultados parecen indicar que hay una disminución, a veces repentina, en la eliminación de los 17-cetosteroides durante la segunda semana, cuando comienza el proceso de reabsorción de las lesiones de quemaduras, siempre en ausencia de infecciones secundarias.

Cañadell cita que en la *insuficiencia cortical primaria*, o secundaria, la excreción de 17-cetosteroides está notablemente disminuída, pudiendo llegar a ser nula en la mujer, o llegar sólo a 4 mg./24 h. o menos en el varón. Existe una relación entre el grado de insuficiencia suprarrenal y la excreción de los 17-cetosteroides; los casos más graves corresponden a excreciones más bajas.

En los síndromes hipercorticales, la eliminación de 17-cetosteroides está sensiblemente aumentada, habiéndose llegado a encontrar hasta 500 mg. y aun más en pacientes con tumores hiperfuncionales de la corteza suprarrenal (síndrome adrenogenital).

Wilkins encuentra los valores más bajos y ausencia completa de los 17-cetosteroides en procesos de panhipopituitarismo, acompañados de deficiencia de ambas suprarrenales y gonadas, así como en mujeres addisonianas. En estados de hipogonadismo primario, en los cuales las suprarrenales continúan produciendo andrógenos, la eliminación de los 17-cetosteroides puede no estar muy disminuida. Tales condiciones son la agenesia ovárica y la degeneración hialina de los tubos seminíferos.

Una marcada eliminación de los 17-cetosteroides sugiere un tumor o una hiperplasia suprarrenal. Hay a menudo elevación marcada en el síndrome adrenogenital y una menos marcada en el de Cushing. En casos de hirsutismo en mujeres, son otros signos de virilización; algunas veces se encuentran un poco elevados. En estados de precocidad sexual de tipo constitucional o neurogénico, la excreción de los 17-cetosteroides puede encontrarse en los niveles de los adolescentes o de adultos en edad temprana, pero no sobrepasa esta cifra; mientras, en pseudohermafroditismo o macrogenitosomía acompañados de hiperplasia suprarrenal congénita, la eliminación puede exceder bastante sobre estos límites.

Encuentra además valores bajos de 17-cetosteroides en casos de enanismo hipofisario, de agenesia ovárica, infantilismo hipofisario, eunucoidismo, tumor virilizante de la suprarrenal, castración y otras lesiones testiculares primarias.

En cambio, encuentra valores superiores a los normales en el síndrome de Cushing, hirsutismo, tumores virilizantes de las suprarrenales, macrogenitosomía precoz, tumores testiculares.

Según Grollman, tras atrofia testicular siguen presentándose una parte considerable de estos 17-cetosteroides; en cambio, llegan a desaparecer en casos de insuficiencia hipofisaria. En la insuficiencia cortical grave descenderían hasta 5 mg. diarios. Por el contrario, están elevados en el síndrome de Cushing y en casos de hiperfunción cortical.

Según Pasqualini, la reducción en el hombre significa dis-

minución de la función testicular o suprarrenal, pero una excreción dentro de los límites normales puede significar una disminución de la actividad intersticial del testículo, con aumento de actividad de la corteza suprarrenal. En estos casos puede ser útil la determinación de los 17-cetosteroides alfa y beta, pues como estos últimos proceden sólo de la suprarrenal, si están aumentados, significa que la actividad de esta última glándula está por encima de lo normal. En la mujer, la disminución significa reducción de la función suprarrenal.

Selye los encuentra elevados en casos de hiperfunción de la corteza suprarrenal, de hirsutismo, tumores testiculares de las células de Leydig, tumores ováricos virilizantes, acromegalia y síndrome de Cushing. Encuentra disminución en los eunucos, enfermedad de Addison, enfermedad de Simmonds, hipertensión, diabetes, mixedema y tirotoxicosis.

Por último, los trabajos de Botelho y Puchol y los de la tesis doctoral de Porovne (1952) los han encontrado elevados en la diabetes insípida.

En general, los diversos autores que han investigado sobre estos puntos han encontrado siempre resultados similares, los que resumimos en la tabla II.

También se han practicado determinaciones de los 17-cetosteroides como índice de aprovechamiento terapéutico o únicamente se han estudiado sus variaciones después de la aplicación de ciertas hormonas; así, Selye ha observado que las gonadotrofinas producen un aumento moderado de su excreción; en cambio, es bastante grande este aumento tras la administración de corticoides, especialmente de desoxicorticosterona, y esto especialmente en los addisonianos.

Soskin encuentra un aumento notable en la eliminación de los 17-cetosteroides tras la administración de ACTH. En cambio, los encuentra reducidos por la administración de testosterona, posiblemente por el efecto inhibitor que esta hormona produce en las suprarrenales del hombre.

Tras la realización de trabajos al efecto, Hamburger y Sprechler encontraron que las sustancias estrogénicas bajan la eliminación de los 17-cetosteroides: la progesterona causó una marcada disminución en un hombre normal; la pregnanolona causó disminución tanto en mujeres como en hombres; los ésteres de la testosterona causaron una ligera baja en dos hombres; y el acetato de cortisona produjo una marcada disminución en un caso.

West, Tyler y Brown encontraron, después de una inyección intravenosa de 162 mg. de testosterona en 25% de albúminas séricas humanas, a un hombre normal de 24 años, altos valores de 17-cetosteroides en la orina dos horas después de la inyección, los cuales bajaron luego rápidamente, sufriendo ligera elevación secundaria entre el 5º y 7º días.

Lederer y Devis refieren cuatro casos de hirsutismo con manifestaciones concomitantes de hipertiroidismo, en los que se encontraron altos niveles de 17-cetosteroides, los cuales regresaron a niveles normales después de inhibir la función anterohipofisaria mediante administración de tiroidina (1951).

Dingemans y Huis in t'Veld observaron que después de una administración prolongada de ACTH la excreción urinaria de los 17-cetosteroides aumentó hasta cierto nivel y después decayó; este aumento es más marcado cuando se administra la misma cantidad de ACTH fraccionada en varias dosis que cuando se da en una sola inyección (1950).

Por último, Kinsell y col. (1951) pudieron observar que la excreción elevada de los 17-cetosteroides después de administrar ACTH es significativamente menor con una dieta rica en grasas que con una normal o elevada en hidratos de carbono, debido seguramente a que una dieta rica en hidratos de carbono acentúa los efectos tóxicos resultantes de la administración de ACTH.

17-CETOSTEROIDES

AUMENTADOS

DISMINUIDOS

EN AMBOS SEXOS:

Acromegalia (?).
 Actividad física intensa.
 Administración de ACTH.
 Idem de corticoides.
 Idem de gonadotrofinas.
 Idem de testosterona (?) (Pasqualini).
 Artritis reumática (?) (Zimmermann).
 Carcinoma de la corteza suprarrenal.
 Diabetes insípida.
 Esfuerzo.
 Espondiloartrosis anquilosante.
 Esquizofrenia.
 Factores meteorotropos.
 Fatiga muscular y nerviosa.
 Hiperplasia de la corteza suprarrenal.
 Hipercorticalismo.
 Iniciación de enfermedades febriles.
 Presión atmosférica baja.
 Seudopubertad precoz.
 Síndrome adrenogenital.
 Síndrome de Cushing.
 Traumatismos y operaciones (inmediato).

Administración de acetato de cortisona.
 Idem de estrógenos en general.
 Idem de metiltestosterona.
 Idem de pregnanolona.
 Idem de tiroidina.
 Anemia.
 Anorexia nerviosa.
 Artritis reumatoide (?) (Zaffarta, Ide y Losada).
 Asma grave.
 Caquexia.
 Carencias alimenticias.
 Cirrosis hepática.
 Convalecencia.
 Diabetes melitus.
 Distrofia muscular pseudomiopática.
 Enanismo hipofisario.
 Enfermedad de Addison.
 Enfermedad de Basedow.
 Enfermedad de Simmonds.
 Enfermedades depauperantes.
 Esclerodactilia.
 Esclerodermia.
 Esclerosis en placa.
 Estados precirróticos.
 Gota.
 Hambre.
 Hepatopatías graves.
 Hipertensión.
 Hipertiroidismo.
 Hipoalimentación.
 Hiposuprarrenalismo.
 Hipotiroidismo.
 Ictiosis.
 Inanición.
 Infantilismo hipofisario.
 Infecciones prolongadas.
 Insuficiencia cortical (primaria o secundaria).
 Insuficiencia hepática.
 Insuficiencia hipofisaria.
 (Concluye en la página siguiente)

Tabla II

VARIACIONES EN ELIMINACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES

17-CETOSTEROIDES

AUMENTADOS	DISMINUIDOS
EN AMBOS SEXOS:	
(Viene de la página anterior)	
<p>Macrogenitosomía precoz. Tumores de las células de Leydig.</p>	<p>Leucemia. Lupus eritematoso. Miotonia distrófica familiar. Mixedema. Nefritis crónica. Panhipopituitarismo. Paraplejía. Polineuritis. Precocidad sexual (?) (Engstrom y Munson). Psicoptías en general. Quemaduras (2ª semana). Senectud. Síndrome de Frölich. Tirotoxicosis. Tranquilidad. Trastornos de la absorción intestinal. Traumatismos y operaciones (convalecencia). Tuberculosis pulmonar crónica (sin afección suprarrenal). Úlcera gástrica.</p>
EN HOMBRES:	
<p>Embarazo. Hirsutismo. Seudohermafroditismo femenino. Tumores virilizantes del ovario. Virilismo.</p>	<p>Administración de estrógenos. Idem de progesterona. Idem de testosterona. Degeneración hialina de los tubos seminíferos (poco). Eunucoidismo o castración. Ginecomastia. Impotencia sexual. Seudohermafroditismo masculino. Síndromes hipoandrogénicos.</p>
EN MUJERES:	
<p>Agenesia ovárica (poco). Castración. Hipogonadismo. Menstruación. Prurito vulvar. Tumor virilizante de la suprarrenal (?) (Wilkins).</p>	<p>Agenesia ovárica (poco). Castración. Hipogonadismo. Menstruación. Prurito vulvar. Tumor virilizante de la suprarrenal (?) (Wilkins).</p>

Tabla II

VARIACIONES EN ELIMINACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES

LOS TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO DE ORIGEN HIPOFISARIO

Concepto de crecimiento.—Biológicamente, se entiende por crecimiento la fase de la evolución que comprende desde el momento en que el óvulo recién fecundado empieza a aumentar de tamaño hasta que se cumple el auge de la talla en edad un tanto imprecisa, que generalmente se fija en los 18 años en la mujer y los 20 en el hombre, pero que casi siempre se prolonga más, quizás, hasta los 22 años en la mujer y los 24 en el hombre (Marañón).

En este vasto periodo hay que distinguir dos fases: la intrauterina y la extrauterina, que es la que se comprende en lenguaje clínico y la que nos interesa en el desarrollo de este trabajo, por ser en ella cuando aparecen trastornos causados por alteraciones hipofisarias.

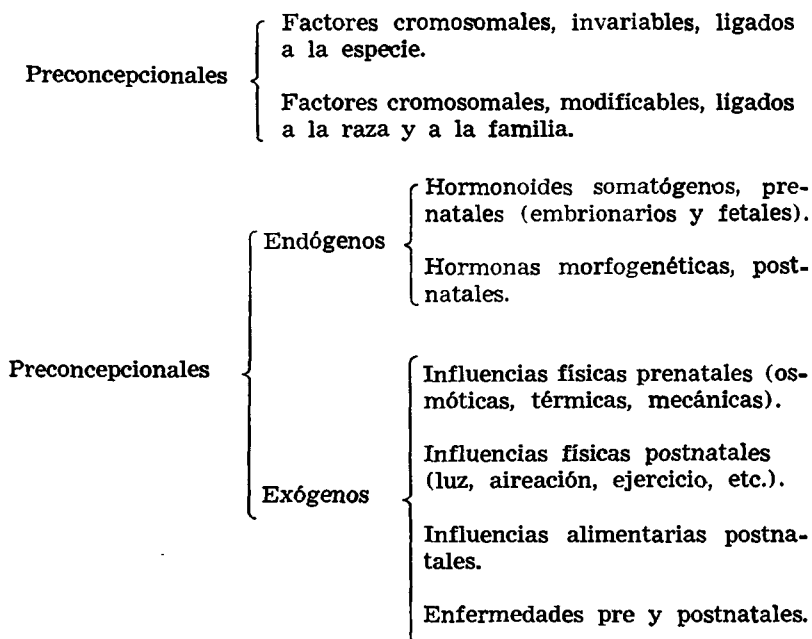
Por medio del crecimiento, el organismo consigue llegar a la talla, el volumen y la forma definitivos, a la vez que adquiere el desarrollo sexual y aparecen las aptitudes físicas, psíquicas y caracterológicas; conjunto que tiende a hacer a cada individuo distinto de los demás.

Siguiendo a Beer, el crecimiento pasa por las tres fases siguientes:

1. a) Formación de protoplasma nuevo.
b) Acumulación de sustancias de sostén y nutrición.
c) Acumulación de agua en los tejidos.
2. a) Aumento de tamaño de las células.
b) Aumento de número de las células (crecimiento auténtico).
c) Aumento del plasma intercelular.
3. a) Aumento del organismo en masa.
b) Aumento especial de ciertas partes del organismo (diferenciación morfológica).

Durante el crecimiento pueden aparecer modificaciones variables, según multitud de circunstancias endógenas, dependientes del tipo constitucional, y exógenas, dependientes de la alimentación, clima vital, grado de salud, etc.

Hay multitud de factores que impulsan, regulan o interceptan el crecimiento. Estos factores reguladores del crecimiento pueden dividirse según el cuadro siguiente:



A veces, una alteración endocrina hipofisaria o tiroidea, que en principio cause una reacción patológica, puede fijarse después con carácter constitucional: así, en países donde hubo epidemia cretínica, hoy sus individuos presentan, dentro de su normalidad, predominio de talla baja; lo mismo ocurre en poblaciones normales que rodean a focos bociosos.

Experimentalmente se ha demostrado que la raza de ratones enanos de tinte plateado posee una pre-hipófisis pequeña, sin células eosinófilas y sin hormona del crecimiento, cuyo extracto no acelera el crecimiento de otros animales; en cambio, los extractos hipofisarios de estos otros animales hacen crecer a los ratones enanos. Esto es calificado como una "deficiencia hipofisaria hereditaria del ratón".

La trayectoria post-concepcional del crecimiento se cumplirá o modificará según sea normal o anormal la influencia de los factores reguladores: endógenos y exógenos. Los endógenos son las influencias hormonales emanadas de las glándulas morfogenéticas: hipófisis, tiroides, gonadas, corteza suprarrenal.

El ciclo del crecimiento ocurre dentro de la primera parte del ciclo vital (concepción a muerte), y se desarrolla según

una curva erizada de ondas, aproximadamente fijas, terminando bruscamente en el momento en que alcanza su madurez la totalidad del desarrollo orgánico. En el "desarrollo natural" del hombre hay seis crisis de intensificación del crecimiento:

- 1ª crisis: primer mes de la gestación.
- 2ª " quinto a sexto mes de la gestación.
- 3ª " semanas que preceden al nacimiento.
- 4ª " primero a segundo año de la vida postnatal (paso de la 1ª a la 2ª infancia).
- 5ª " quinto a séptimo año (comienzo de la 3ª infancia).
- 6ª " 12 a 13 años (comienzo de la pubertad).

GRAFICA 2

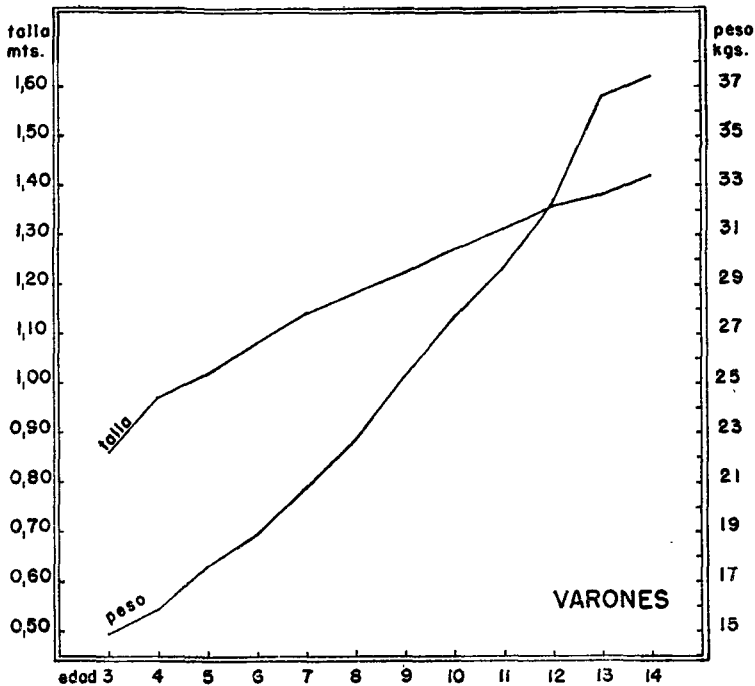


Tabla de peso y talla de los niños madrileños asistentes a las escuelas públicas del Estado, deducida de la observación sobre 8000 niños de ambos sexos. Dr. M. Jiménez Quesada.

Clinicamente puede valorarse el crecimiento normal o anormal de un individuo por comparación a patrones normales. Estos patrones se refieren a la talla, peso (gráficas 2 y 3), desarrollo sexual, examen radiográfico de las zonas de crecimiento de determinadas regiones esqueléticas, incluida la erupción dentaria, y finalmente el desarrollo mental.

GRAFICA 3

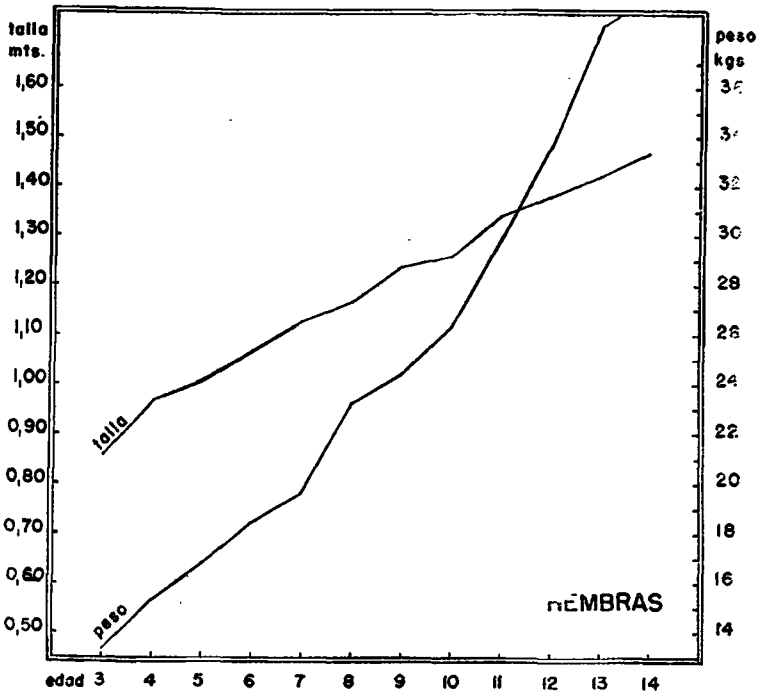


Tabla de peso y talla de los niños madrileños asistiendo a las escuelas públicas del Estado, deducido de la observación sobre 8000 niños de ambos sexos. Dr. M. Jiménez Quesada.

Desde el punto de vista clínico, tiene interés la división del crecimiento en etapas que corresponden, poco más o menos, a las crisis de desarrollo indicadas anteriormente. El criterio clásico considera cuatro períodos:

Primera infancia.—Desde el nacimiento hasta el final de la primera dentición: 0 a 2 ó 2½ años.

Segunda infancia.—Durante la primera dentición: 2 ó 2½ a 5 ó 6 años.

Tercera infancia o edad escolar.—Desde el comienzo de la segunda dentición hasta el comienzo de la pubertad: 5 ó 6 a 12 ó 14 años.

Adolescencia.—Desde la iniciación de la pubertad hasta la terminación del crecimiento: 12 ó 14 a 18 ó 20 años.

De todos los factores que influyen en el crecimiento, el más portante es, sin duda, el hipofisario, mediante la llamada hormona del crecimiento o somatotropa, elaborada en el lóbulo anterior o *pars distalis* de esta glándula, y en relación, probablemente, con las células eosinófilas; es una de las seis que hoy se conocen en la prehipófisis (las otras cinco son: gonadotrofina folicular, gonadotrofina luteínica, lactogénica, tirotrófina y corticotrofina); es insoluble en agua y su constitución es la siguiente:

Caracteres fisicoquímicos de la hormona del crecimiento

(Ly y Evans)

Carbono, %	46,35
Hidrógeno, %	7,07
Azufre, %	1,30
Nitrógeno (Dumas), %	15,65
Nitrógeno (Kjeldahl), %	15,50
N. amínico, %	0,76
N. amídico, %	1,20
Número grupos ácidos por 10 g. proteína	9,80
Número grupos bases por 10 g. proteína	13,40
Tirosina, %	4,30
Triptófano, %	0,92
Cisteína, %	0,00
Cistina, %	2,25
Metionina, %	3,06
Acido glutámico, %	13,40
Peso molecular	44 250
Presión osmótica	44 250
Datos analíticos	43 575
Difusión, viscosidad	39 300
Punto isoelectrico, pH	6,85
Constante difusión, $D_{20}^{\circ} \times 10^7$	7,15

Volumen específico parcial, V_1	0,76
Coefficiente viscosidad, $(\frac{n}{n_0} - 1) \frac{1000}{cv_1}$	7,64
Constante disimétrica (f/f_0)	1,31

Esta hormona produce un verdadero crecimiento, dando lugar a la formación de células nuevas de estructura normal; esta acción se ejerce sobre todos los tejidos del organismo: piel, músculos, vísceras, etc., y principalmente sobre el esqueleto, en los cartílagos epifisarios, a cuya costa se hace la osificación endocondral.

Por la hipofisectomía se disminuye la condrogénesis y después la osteogénesis; en cambio, la administración de la hormona del crecimiento supera la actividad normal de la condrogénesis y osteogénesis. Esta hormona actúa además sobre la osificación periosteal, merced a la cual los huesos crecen en anchura, lo cual rectifica la antigua idea de que esta acción es únicamente regulada por el tiroides. Sobre los huesos craneales, la deficiencia de la hormona de crecimiento produce una inhibición en su desarrollo, desapareciendo los senos frontales y las celdas mastoideas; en el hiperpituitarismo hay aumento craneal debido al crecimiento en espesor de los huesos y el gran desarrollo de los senos y las células mastoideas.

Muchas veces, las alteraciones en hiperfunción o hipofunción de la hipófisis van acompañadas de hiper o hipogenitalismo, quizás por coexistir alteraciones de las hormonas gonadotropas.

La hormona del crecimiento actúa sobre el metabolismo proteico, mas hoy se sabe que también lo hace sobre el graso, hidrocarbonado, hidrico y salino. Así sabemos que las fases de intenso crecimiento se acompañan de adelgazamiento; y en casos de lesión de hipófisis, la inhibición del crecimiento va unida a una tendencia a la adiposidad. Con respecto a los hidratos de carbono, se ha comprobado la frecuencia de glucosuria en estados hiperpituitarios (acromegalia y gigantismo). Asimismo, Maraón ha comprobado hiperfosforemia en la acromegalia y su disminución en los enanismos e infantilismos.

Además, la hipófisis segrega otras hormonas que excitan la secreción de las demás glándulas morfogenéticas: tiroides, genitales, corteza suprarrenal.

Respecto al tiroides, se sabe que actúa principalmente sobre el metabolismo proteico, siendo esta acción esencialmente catabólica, concluyendo Maraón, así como Martin y Courvoisier, que la hormona tiroidea no es necesaria directamente y por sí sola para el crecimiento esquelético, pero sí para que actúe la hormona de la hipófisis.

Las hormonas gonadales inhiben el desarrollo de la talla; en efecto, el crecimiento esquelético se suspende al madurar el sexo; si la pubertad se acelera, el crecimiento se inhibe y la talla queda exigua; si, por el contrario, la pubertad se retarda, el auge de la estatura continúa hasta fechas anormales. Es lo probable que estas acciones se ejerzan a través de la hipófisis, es decir, que las hormonas gonadales a grandes dosis inhiben la secreción de la hormona del crecimiento, segregándose indefinidamente, en cambio, al faltar el freno gonadal. Las hormonas gonadotropas actúan notoriamente sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios.

Las suprarrenales actúan principalmente sobre la madurez sexual, produciendo pubertad precoz en los estados de hiper-corticalismo, y pubertad retrasada y débil en los casos de insuficiencia suprarrenal juvenil. En el sentido de la diferenciación sexual ejerce una acción primitivamente virilógena. Por otra parte, la ausencia o disminución de las hormonas corticales disminuye la secreción de la hormona somatotrópica hipofisaria: en este sentido, la acción de las hormonas corticales sería análoga a la del tiroides.

Respecto al hipotálamo, se ha visto que sus lesiones o alteraciones producen trastornos en el crecimiento, hablándose de centros hipotalámicos de crecimiento, pero las relaciones entre hipófisis o hipotálamo se descubre cada día que son más estrechas y, por lo tanto, estos centros hipotalámicos actuarían por intermedio de la hipófisis.

Sobre otras glándulas a las que se ha atribuido producción de trastornos del crecimiento, como el timo, la epífisis, el páncreas y el bazo, son puntos que no han podido ser aclarados completamente, coincidiendo generalmente los autores de estos trabajos en que, si se producen, siempre hay intervención de la hipófisis.

Clasificación de los trastornos del crecimiento.—Los trastornos del crecimiento pueden ser clasificados como sigue:

- a) Trastornos del crecimiento total: infantilismo; tallas

bajas y enanismo; acondroplasia y otras, discondroosteosis; tallas altas y gigantismo.

- b) Trastornos de la sexualidad: pubertad precoz; pubertad retrasada; intersexualidad.
- c) Trastornos del metabolismo; trastornos del apetito y de la sed; trastornos del peso (obesidad, delgadez); trastornos del metabolismo hidrocarbonado (diabetes, hipoglucemia).
- d) Trastornos del sistema nervioso: encefalopatías congénitas; mongolismo; trastornos psíquicos y del carácter relacionados con el crecimiento.
- e) Anomalías congénitas y trastornos del crecimiento.

Infantilismo.—Entendemos por infantilismo la inhibición en su totalidad del desarrollo del organismo en cualquiera de las etapas de la edad infantil, abarcando la talla, el peso, el desarrollo sexual, el sistema visceral, la psicología, etc. Se diferencia del enanismo en que en éste predomina la cortedad de la talla o es su único síntoma.

Según la fase en que sea inhibido el crecimiento, puede clasificarse el infantilismo como grave si ocurre en la tercera infancia (6 a 12 años), y moderado si es en la adolescencia (12 a 18 años); para este segundo grupo se han propuesto los nombres de *adolescentismo* y *juvenilismo*.

Hoy se consideran algunas variedades clínico-patogénicas del infantilismo: infantilismo transitorio puberal; infantilismo hipofisario; infantilismo tiroideo; infantilismo cretínico; infantilismos neurógenos; infantilismo ovárico primario; infantilismos alimentarios; infantilismos asociados a lesiones viscerales (cardiopatía, lipoidosis, nefropatía, diabetes, enteropatías, esplenopatías, hepatopatías).

Entre ellas, la más frecuente es la forma hipofisaria, descrita por primera vez por Lorain en 1871. En este grupo se pueden considerar tres variedades clínicas:

- 1ª Infantilismo hipofisario puro;
- 2ª Infantilismo con otros síntomas generales o locales hipofisarios; y
- 3ª Los casos con síndrome hipófiso-tiroideo (mixedema hipofisario).

En estos casos de infantilismo de origen hipofisario, la exploración radiográfica de la Silla Turca pone en relieve, en un pequeño número de casos, alteraciones típicas de lesiones hi-

pofisarias tumorales, congénitas, principalmente cráneofaringomas, y en muchas observaciones más, signos de hipoplasia hipofisaria: Silla Turca pequeña, de bordes muy netos, generalmente con tendencia circular, a veces en forma de dedo de guante, y en algunas ocasiones, prolongación de la cavidad en forma de divertículo por debajo de las alas menores del esfenoides; casi siempre hay gran hipoplasia o ausencia de los senos frontales y paranasales, singularmente del esfenoides con la imagen de "esfenoides macizo".

Enanismo.—Por enanismo entendemos la talla anormalmente baja, menor a 1,25 m. como suele aceptarse, siendo generalmente normal el desarrollo de los órganos, de la psicología, etc., del individuo, cosa que lo diferencia del infantilismo.

Se comprenden dentro del enanismo las siguientes modalidades clínicas: retrasos transitorios de la talla; enanismo constitucional; enanismo hipergenital; enanismos con infantilismos; enanismo acondroplásico; enanismo y otras discondroosterosis; enanismo raquítrico; enanismo pódico.

Dentro de la variedad hipergenital, individuos de tallas cortas con pubertad precoz y desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios muy vigorosos, pueden considerarse tres factores patógenos esenciales:

- 1º Hipergenitalismo primitivo, constitucional, cromosomal, que son individuos con tallas bajas e hipergenitalismo únicamente, sin otra alteración endocrina o de otro orden.
- 2º Hipergenitalismo hipofisario, generalmente por adenoma basófilo de esta glándula, con cuadro que se inicia en la niñez, inhibiendo la talla y acompañado de los otros síntomas del adenoma basófilo (síndrome de Cushing): adiposidad superior muy acentuada en la cara y en el cuello, vientre con estrias vinosas, extremidades enjutas, virilización precoz e intensa, plétora, somnolencia, tendencia a la hipertensión, a la osteoporosis, a la glucosuria, etc.
- 3º Hipergenitalismo corticosuprarrenal, que presenta talla baja, pubertad precoz y virilización.

De enanismo con infantilismo, o viceversa, se habla cuando en el infantilismo predomina la talla baja sobre el resto de los caracteres morfológicos.

El enanismo acondroplásico lo trataremos al hablar de las condrodistrofias.

Gigantismo.—Se habla de gigantismo cuando el organismo adquiere una talla superior a los dos metros. Se debe posiblemente a una función exagerada de la hormona del crecimiento de la hipófisis, en coordinación con el tiroides, la cual no es frenada o sólo lo es parcialmente por las hormonas gonadales.

Las tallas altas pueden producirse transitoriamente en la edad prepuberal; o bien prolongarse, constituyendo el gigantismo permanente de la edad adulta.

El gigantismo transitorio de la pubertad suele aparecer entre los 12 y 13 años y acompañarse a veces de pubertad precoz y morfología displásica acreomegalóide, o bien de insuficiencia gonadal. Generalmente se acompaña de cefalea (cefalea del crecimiento), astenia nerviosa y circulatoria, dolores articulares del crecimiento, manifestaciones de debilidad ligamentaria y muscular y glucosa y diabetes del crecimiento.

En el gigantismo permanente se pueden describir tres formas clínicas: gigantismo armónico o eurítmico; gigantismo hiperpituitario o acromegaloide; y gigantismo hipogonadal o eunucoide.

El primero puede ser debido a una hiperproducción de la hormona somatotropa hipofisaria, posiblemente asociada a hipersensibilidad de los cartílagos del crecimiento.

El gigantismo hiperpituitario o acromegaloide se caracteriza por pubertad precoz, hábito hiperviril en ambos sexos y displasia acromegaloide de los huesos de la cara y las extremidades. Casi siempre hay aumento de tamaño de la hipófisis.

El gigantismo hipogonadal es el que presenta talla más elevada, acompañada de genitales pequeños, a veces infantiles.

Se debe a una falta de actividad gonadal que suprime el tope fisiológico a la acción de la hormona hipofisaria del crecimiento.

Acromegalia.—Aunque puede presentarse durante el crecimiento, lo clásico es que se diagnostique solamente después de los 25 años. Pero es probable que se trate de manifestaciones clínicas tardías de un proceso muy temprano. Por eso no he vacilado en incluirla en este trabajo.

Su sintomatología y patogenia son similares al gigantismo acromegálico, considerando Marañón que es el grado mayor de este síndrome.

Pubertad precoz e hipergenitalismo.—La pubertad precoz consiste en la aparición, en edades prepuberales, de todos o parte de los signos que caracterizan a la maduración sexual. Puede considerarse como precoz la pubertad si aparece antes de los 10 años en la hembra y los 12 años en el varón.

Este síndrome puede tener varios orígenes: constitucional, neurógeno (hipotalámico), corticosuprarrenal y gonada.

La pubertad precoz de origen neurógeno (hipotalámico) se acompaña generalmente de macrogenitosomía. Su patogenia gira alrededor de la existencia en el hipotálamo de centros reguladores de la sexualidad, que a su vez regulan la actividad de la hipófisis, acentuando la función de esta última.

La pubertad precoz de origen suprarrenal se caracteriza por intensidad de la virilización, hipertricosis y acné; robustez del tejido muscular y a veces adiposidad y apetito voraz. Es debida a actividad excesiva o extemporánea de las hormonas de la corteza suprarrenal, que quizás a veces pueda ser debida a una función de la corticotrofina hipofisaria.

Pubertad retrasada e hipogonadismo. — La pubertad se puede considerar retrasada a partir de los 15 años en la mujer y de los 16 en el hombre, y prácticamente equivale al hipogonadismo, que se manifiesta muchas veces antes de la pubertad. Como la pubertad precoz, puede ser transitoria o el comienzo de una enfermedad. Así, encontraremos las siguientes variedades clínicas: pubertad retrasada constitucional, transitoria; síndrome adiposo-hipogenital permanente; síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas; eunucoidismo; criptorquidia, y pubertad retrasada que acompaña a los enanismos e infantilismos.

El síndrome adiposo-hipogenital transitorio se caracteriza por un retraso de la morfología genital y adiposidad feminoide; probablemente se deba a una premiosidad funcional transitoria de la hipófisis, tan discreta, que apenas es significativa.

En el síndrome adiposo-hipogenital permanente, la adiposidad y el hipogenitalismo son iguales al caso anterior, salvo que se deben a una lesión glandular permanente que puede ser hipotálamo-hipofisaria o gonadal. La forma hipotálamo-hipofisaria corresponde a las descripciones clásicas de Babinski y de Frölich, se debe a lesiones hipofuncionales de la hipófisis o de bloque hipotálamo-hipofisario: adenoma cro-

mófobo, craneofaringoma, hidrocefalia interna, etc. Sus síntomas son los del síndrome adiposo-hipogenital más los signos de la lesión hipotálamo-hipofisaria. La forma gonadal presenta una sintomatología parecida a la anterior, pero su etiología es primitivamente gonadal por hipoplasia congénita, por infecciones adquiridas o por traumatismo de las gonadas. Aunque ambos cuadros son muy parecidos, pueden diferenciarse por un examen clínico atento.

El síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas (Marañón) fué descubierto con caracteres similares, aunque con algunas variaciones, por Laurence, Moon, Rozabal, Bield y Bardet, por lo que muchos autores le dan estos nombres propios. Se caracteriza además de la adiposidad y del hipogenitalismo por acompañarse de una serie de malformaciones congénitas, entre las cuales las más frecuentes son: retinosis pigmentada, polidactilia o sindactilia y oligofrenia. La anatomía patológica ha aclarado en la patogenia de este síndrome normalidad de la hipófisis, pero presencia de alteraciones constitucionales, verdaderas malformaciones hipoplásicas del hipotálamo.

Eunucoïdismo. — También denominado hipogonadismo no adiposo, debido a lesiones hipogonadales constitucionales (hipoplasia) o adquiridas (infecciosas, traumáticas). A diferencia del síndrome adiposo-hipogenital de origen gonada, en éste no se presenta adiposidad. Su patogenia es primitivamente hipogonadal, aunque en algunos casos se presentan secundariamente síntomas de insuficiencia pluriglandular. Algunos autores, basándose en este hecho, sugieren que este síndrome se debería a una insuficiencia hipofisaria primitiva que originaría el cuadro por falta de las hormonas gonadotropas y luego de las otras hormonas: tirotrópa, corticotrópa, pancreotrópa.

Criptorquidia. — Se llama criptorquidia o ectopia testicular a la situación extraescrotal del testículo. Como la migración del testículo es una parte del desarrollo genital, la criptorquidia tiene un sentido hipogonadal. Puede ser debida a motivos mecánicos (malformaciones, bridas, etc.), o endocrinos, siendo en estos casos permanente o verdadera; o bien deberse a una intensidad anormal del reflejo cremastérico, siendo entonces funcional o pasajera.

Los casos de criptorquidia endocrina se deben a debilidad o inhibición de los factores que regulan el crecimiento; sería

una forma más de pubertad retrasada, de origen hipofisario o hipotálamo-hipofisario. Estos tipos de criptorquidia se acompañan muchas veces de otros síntomas endocrinos: infantilismo, eunucoidismo, síndrome adiposo-hipogenital; pero otras veces se presenta como síntoma único.

Obesidad pletórica hipofisocortical (basofilismo pletórico o síndrome de Cushing).—Es excepcional en el niño y algo más frecuente alrededor de la pubertad; se caracteriza por obesidad de distribución superior: cara, cuello, tórax y vientre, con brazos y piernas delgadas; presenta estrias de dilatación de la piel, especialmente localizadas a ambos lados del vientre, de color cianótico, purpúrico, de gran valor diagnóstico; el desarrollo puede ser precoz, y el vello sexual y corporal, abundante; la talla suele inhibirse. Es debida a una lesión hipofisaria: adenoma basófilo o hialinización de estas células basófilas. Además, casi siempre hay lesiones hiperplásicas de la corteza suprarrenal.

Debe ser diferenciada de la obesidad hipercortical, o síndrome adrenogenital o síndrome de Gallais, cuyo origen es suprarrenal, pero sus síntomas se enlazan muchas veces con el síndrome anterior, haciendo difícil el diagnóstico.

Adelgazamiento o caquexia hipofisarios.—Constituye el clásico síndrome descrito por Simmonds, caracterizado por gran adelgazamiento, manifestaciones digestivas variables, retardo de la pubertad, atrofia muscular y astenia, hipotensión e hipotermia. Es producida por una insuficiencia total y profunda de la pre-hipófisis, faltando, por lo tanto, todas las hormonas que ella elabora.

Mongolismo.—Es una embriopatía con malformaciones congénitas y oligofrenia. Sus síntomas pueden ser divididos en cuatro grupos: signos mongoloides, otras malformaciones congénitas; alteraciones endocrinas, y rasgos psíquicos.

Signos mongoloides: son los que primero llaman la atención y consisten en ojos excesivamente oblicuos y con epicanthus, parecidos, aunque no iguales, a los de ciertas razas asiáticas.

Las otras malformaciones congénitas pueden o no presentarse, pero algunas de ellas son casi constantes, como la lengua escrotal y grande que frecuentemente pende fuera de la boca. Pueden aparecer también algunas malformaciones del cráneo, siendo la más corriente hiperbraquicefalia. Con mucha

frecuencia se presenta hipotonía muscular y articular que contribuye a la aparición de deformidades esqueléticas. También se presentan con frecuencia malformaciones cardíacas.

De los signos endocrinos, el más constante es el infantilismo morfológico y sexual, que indica la intervención de factores hipotálamo-hipofisarios. También es frecuente la insuficiencia tiroidea en ciertos grados.

Respecto a los signos psíquicos, se reducen a un retraso mental que puede presentarse en distinto grado, hablándose entonces de oligofrenia o de idjocia mongoloide.

Patogenia: en el mongolismo, como en todas las embriopatías, diversas etiologías actúan sobre el embrión en las diversas fases del desarrollo; pueden ser infecciones agudas o crónicas, intoxicaciones, traumatismos; emociones de la madre durante el embarazo, privaciones y trabajos excesivos, falta de madurez o cansancio sexual, siendo esta última la más importante. La herencia en el mongolismo está todavía discutida.

Acondroplasia.—Es la más frecuente y la mejor limitada de las discondroosteosis. Es una condrodistrofia o malformación congénita de los cartilagos del crecimiento, a veces familiar y hereditaria, de causa desconocida.

Se caracteriza por: talla baja, debida a incurvación y cortedad de las piernas, que contrasta con la gran corpulencia de la cabeza y del tronco; los brazos son también muy cortos. La cabeza es muy voluminosa, deformada por la frente abultada, gran ensilladura nasal e hipertelorismo. El tronco es de desarrollo normal, pero con lordosis lumbar muy marcada y pelvis estrecha. El sistema muscular es normal. El desarrollo sexual es normal y la pubertad aparece a su tiempo, o bien precozmente. La psicología suele ser normal.

Es una embriopatía, a veces hereditaria, que hace pensar en una lesión hipotalámica, tal vez secundaria a la frecuente hidrocefalia interna de estos pacientes. Es difícil a veces diferenciar las formas leves acondroplásicas, de los casos de hipergenitalismo intenso, con talla baja, a expensas de las piernas cortas. La exploración radiográfica del esqueleto no resuelve la duda.

LOS 17-CETOSTEROIDES EN TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO DE ORIGEN HIPOFISARIO

En los campos clínico y experimental de la endocrinología, cada día se demuestra mejor la importante correlación funcional de las diversas glándulas endocrinas: excitaciones e inhibiciones recíprocas; y cada vez se conoce mejor el papel que juega la hipófisis, mejor dicho, el bloque hipotálamo-hipofisario, como glándula o sistema eje, director, del sistema endocrino. Una pequeña porción de tejido glandular, cuyo peso no alcanza a medio gramo, y que sólo contiene tres tipos bien diferenciados de células, produce por lo menos seis principios hormonales bien caracterizados, con los cuales regula todo el equilibrio hormonal del organismo. En efecto, el lóbulo anterior de la hipófisis con sus seis hormonas: somatotropa, gonadotrofina folicular, gonadotrofina luteínica, lactogénica, tirotrófina y corticotrofina, ejerce acción jerárquica sobre las gonadas, mamas, suprarrenales y tiroides, y sobre el crecimiento del organismo.

Sobre las suprarrenales ejerce su acción por medio de la corticotrofina (ACTH) principalmente; sobre los testículos ejerce acción directa por medio de las gonadotrofinas.

Sabemos que suprarrenales y testículos son las principales fuentes de producción de andrógenos, y que los 17-cetosteroides no son más que el resultado del metabolismo de los andrógenos, cuyo dosaje está a nuestro alcance. O sea, que los 17-cetosteroides neutros que encontramos en la orina son un índice de la actividad de suprarrenales y testículos. Las alteraciones funcionales de estas glándulas traerán como consecuencia una alteración en la excreción de estos 17-cetosteroides. Y como estas dos glándulas están bajo el control de la hipófisis, las modificaciones en la función de ésta alterarán indirectamente las cifras de eliminación de los 17-cetosteroides. Por lo tanto, su dosaje tiene valor no sólo en el diagnóstico y pronóstico de afecciones del testículo y la suprarrenal, sino también de la hipófisis.

Pero es conveniente recordar el papel de otros órganos en el metabolismo de los 17-cetosteroides y evitar así posibles errores: el hígado y el riñón. Sabemos que en el hígado es donde principalmente son desintegrados los esteroides y, por lo tanto, las lesiones hepáticas influirán de manera decisiva

sobre su eliminación. Por el riñón son eliminados y en casos de alteraciones de la función renal, los resultados pueden modificarse. No olvidemos que cuando encontramos gran poliuria o marcada oliguria, los 17-cetosteroides guardan relación directa y estrecha con la diuresis; aunque estos trastornos de la diuresis no sean siempre de origen propiamente renal, nos sirven de ejemplo.

Pero en un organismo con hígado y riñones sanos, los 17-cetosteroides determinados en la orina darán una imagen bastante fiel de la producción de esteroides y del estado funcional de las glándulas que los originan.

Resumiendo, la determinación de los 17-cetosteroides urinarios dará una noción de cómo está el funcionalismo de la corteza suprarrenal, de los testículos e indirectamente de la hipófisis, teniendo de este modo valor en el diagnóstico y en el pronóstico de distintas enfermedades endocrinas. En el caso que nos ocupa, de endocrinopatías de origen hipofisario.

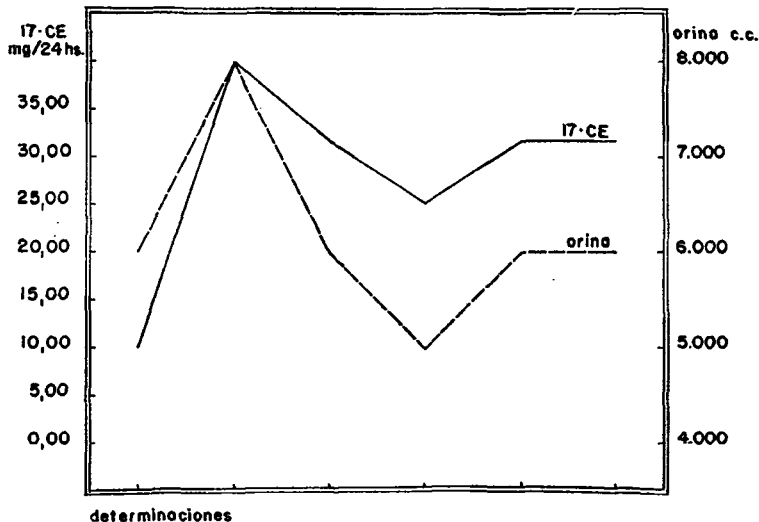
Infantilismo y enanismo.—Hemos visto la diferencia entre infantilismo y enanismo, que es puramente clínica; en el infantilismo hay inhibición de la totalidad del desarrollo del organismo, mientras que en el enanismo sólo hay inhibición en el desarrollo de la talla.

Como en ambas entidades clínicas encontramos talla baja y ambos son de origen hipofisario principalmente, podemos estudiar en conjunto las alteraciones en la excreción de los 17-cetosteroides en los dos cuadros.

En 68 casos de infantilismo hipofisario revisados se encontró que es la regla una disminución de la eliminación de los 17-cetosteroides. Se encuentran bajos en ambos sexos y sin relación con la edad. Las cifras más bajas se encontraron en los casos que presentaban una oliguria acentuada. En los casos de infantilismo acompañados a malformaciones congénitas, también se encuentran disminuídos, pero con valores similares a los descritos anteriormente, sin que dichas malformaciones produzcan nuevas alteraciones en su eliminación.

Solamente se encontraron muy elevados estos 17-cetosteroides en tres casos revisados de infantilismo con diabetes insípida, donde más bien notamos una relación entre su excreción y la intensa poliuria existente (gráfica 4).

GRAFICA 4



17-CETOSTEROIDES Y DIURESIS
infantilismo y diabetes insípida

Como vemos, ya en el infantilismo tenemos ejemplo de la marcada relación existente entre las cifras de 17-cetosteroides y los extremos de la diuresis: intensa poliuria o marcada oliguria.

En los casos de enanismo hay más variación en la excreción de los 17-cetosteroides, en relación con su modalidad; así, en cuatro casos revisados de enanismo con infantilismo, donde hay predominio de la talla baja, están disminuidos, con valores similares a los del infantilismo puro.

- Caso A) varón, 15 años, 17-CE: 2,84 mg./24 h.
- Caso B) varón, 17 años, 17-CE: 6,45 mg./24 h.
- Caso C) hembra, 15 años, 17-CE: 3,91 mg./24 h.
- Caso D) hembra, 8 años, 17-CE: 1,56 mg./24 h.

En un caso de enanismo raquíptico, los valores de los 17-cetosteroides estaban dentro de las cifras normales: varón, 11 años, 17-CE: 4,93 mg./24 h.

En los casos de enanismo acondroplásico, los 17-cetosteroides se han encontrado normales o algo elevados, como veremos más adelante, al hablar de la acondroplasia.

Estos resultados son lógicos, ya que en el infantilismo puro hay inhibición del desarrollo de la talla y de los órganos; por lo tanto, suprarrenales y testículos permanecen infantiles, con una actividad funcional menor a la que les correspondería por la edad real. Esta disminución de la actividad funcional de estas glándulas se refleja en la excreción baja de los 17-cetosteroides.

En cambio, en los casos de enanismo, estas condiciones varían según la modalidad de que se trate. Así, en los casos de enanismo con infantilismo, la afección es similar al infantilismo puro, y los resultados en la eliminación de los 17-cetosteroides son iguales. No pasa lo mismo en otros casos de enanismo, pues en muchos de éstos hay desarrollo normal o excesivo de otros órganos, por ejemplo, en el enanismo acompañado de macrogenitosomía precoz. Como se comprende, en casos de este tipo, la eliminación de los 17-cetosteroides estará normal o también elevada, según como se encuentre la actividad de las glándulas androgénicas.

Gigantismo. — Diversos autores consultados en este tema, prácticamente no mencionan los 17-cetosteroides en relación con el gigantismo puro, generalmente por la poca frecuencia con que se presenta. Solamente Pasqualini presume un aumento de su excreción en las formas puras y acromegálicas, y disminución en el gigantismo hipogonadal.

Para este trabajo solamente ha podido ser revisado un caso de gigantismo puro, en un varón de 15 años, encontrando los 17-cetosteroides ligeramente disminuidos: 6,46 mg./24 h., con una diuresis algo elevada (2.230 cc.).

Hace falta reunir un mayor número de casos de las distintas variedades para establecer conclusiones.

Acromegalia. — Existe cierta disparidad de opiniones en cuanto a los resultados de los 17-cetosteroides en este síndrome. Pasqualini los encuentra elevados. Soskin da valores normales o a veces elevados en casos precoces.

Finkler y Cohn, en un estudio sobre siete casos de diversas edades (uno de 19 años, cinco entre 30 y 40 años y uno de 62 años), también los encuentran elevados, habiendo bajado después de una terapéutica por irradiación.

Nosotros, en el estudio realizado sobre once casos, incluyendo dos jóvenes, hemos encontrado los 17-cetosteroides dentro de los niveles normales, aunque es cierto que en la mayoría

de los casos estaban muy cerca de los límites normales máximos de eliminación:

Caso A)	mujer,	13 años,	17-CE:	4,31 mg./24 h.
Caso B)	mujer,	14 años,	17-CE:	6,28 mg./24 h.
Caso C)	mujer,	29 años,	17-CE:	5,84 mg./24 h.
Caso D)	hombre,	33 años,	17-CE:	8,63 mg./24 h.
Caso E)	hombre,	41 años,	17-CE:	12,83 mg./24 h.
Caso F)	mujer,	43 años,	17-CE:	5,89 mg./24 h.
Caso G)	mujer,	43 años,	17-CE:	7,64 mg./24 h.
Caso H)	mujer,	45 años,	17-CE:	4,44 mg./24 h.
Caso I)	hombre,	46 años,	17-CE:	12,69 mg./24 h.
Caso J)	hombre,	67 años,	17-CE:	12,18 mg./24 h.
Caso K)	hombre,		17-CE:	12,79 mg./24 h.

Como se ve, estas cifras se encuentran dentro de los niveles normales de eliminación (gráfica 1), notándose que los valores más altos corresponden a los hombres, pero siempre dentro de las cifras normales.

En un caso (caso C) se hicieron 14 determinaciones durante su tratamiento, observándose siempre la cetosteroiduria dentro de los niveles normales, y muchas veces cerca del límite máximo (12 mg./24 h.), salvo en cuatro oportunidades en que se vieron algo elevados, correspondiendo a una diuresis, también algo elevada (sobre 1.500 cc.).

El tratamiento, a base de roentgenoterapia, aunque mejoró el caso, no modificó las cifras de los 17-cetosteroides.

Síndrome adiposo-hipogenital.—Como vimos anteriormente, casi siempre es debido a lesiones hipotálamo-hipofisarias, correspondiendo a la forma clásica descrita por Babinski y Frölich; pero a veces su etiología es primitivamente gonadal. Puede ser transitorio, por disfunciones pasajeras que aparecen generalmente poco antes de la pubertad; o permanente, por lesiones hipotálamo-hipofisarias o gonadales. En el primer caso el pronóstico es benigno. La excreción de los 17-cetosteroides se encuentra por lo general poco alterada. Hemos examinado 10 de estos casos, encontrando la cetosteroiduria en tres de ellos dentro de los límites normales; en otros tres se encontraban apenas disminuídos (en décimas de miligramo); en uno, ligeramente elevados; en otros dos, francamente elevados; y solamente en un caso, francamente disminuídos.

- Caso A) hembra, 9 años, 17-CE: 4,80 mg./24 h. (normal).
Caso B) varón, 10 años, 17-CE: 4,18 mg./24 h. (normal).
Caso C) varón, 14 años, 17-CE: 7,79 mg./24 h. (normal).
Caso D) varón, 9 años, 17-CE: 3,43 mg./24 h. (disminuidos en 0,02 mg.).
Caso E) varón, 11 años, 17-CE: 4,41 mg./24 h. (disminuidos en 0,09 mg.).
Caso F) varón, 10 años, 17-CE: 3,81 mg./24 h. (disminuidos en 0,19 mg.).
Caso G) varón, 11 años, 17-CE: 7,17 mg./24 h. (aumentados en 0,67 mg.).
Caso H) varón, 8 años, 17-CE: 7,31 mg./24 h. (francamente aumentados).
Caso I) varón, 13 años, 17-CE: 9,96 mg./24 h. (francamente aumentados).
Caso J) varón, 9 años, 17-CE: 3,12 y 2,30 mg./24 h. en dos determinaciones (francamente disminuidos).

O sea que, en general, se pueden dar como normales los 17-cetosteroides en el síndrome adiposo-hipogenital transitorio.

En casos permanentes es prácticamente imposible diferenciar su origen hipotálamo-hipofisario o gonadal, por la cetosteroiduria, ya que en ambos casos la hemos encontrado muy disminuida, con cifras similares para los dos.

Mussio Fournier ha encontrado a veces una función tan escasa de la corteza suprarrenal, que los 17-cetosteroides no alcanzaban siquiera a 1 mg./24 h. Nosotros, como dije, hemos encontrado valores muy bajos en la revisión de siete casos: 3,87 mg./24 h. en un varón de 11 años, la más alta, y 1,4 mg./24 h. en otro varón, de 8 años, la más baja.

En el síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas (de Laurence, Moon, Rozabal, Bield, Bardet), además de la adiposidad y el estado de hipogenitalismo, se presenta acompañado de malformaciones congénitas variables, según los casos descritos por diferentes autores, siendo las más consistentes la retinosis pigmentada y la polidactilia.

En la casuística recogida para este trabajo sólo hemos podido encontrar tres pacientes de esta enfermedad, con resultados inconstantes de la cetosteroiduria: a veces aumentados (6,31 y 16,45 mg./24 h., en dos hembras de 8 y 17 años, respectivamente), y bajos, en otro caso (2,33 mg./24 h. en hembra

de 14 años). Por consiguiente, es imposible establecer conclusiones con estos resultados.

En la bibliografía revisada sólo hemos encontrado un estudio especial, por parte de Keifer, Wortham, Zanartu y Hamblen, de Duke University, realizado sobre dos hombres, pacientes de esta enfermedad, encontrando en su orina valores normales de 17-cetosteroides y gonadotrofinas.

Obesidad pleórica hipofisocortical (síndrome de Cushing). Debido a una lesión hipofisaria (adenoma basófilo o hialinización de estas células), pero que se acompañan muchas veces de lesiones hiperplásicas de la corteza suprarrenal. Puede confundirse con la obesidad hipercortical o síndrome de Gallais, cuyo origen es suprarrenal, pero con sintomatología muy parecida al anterior.

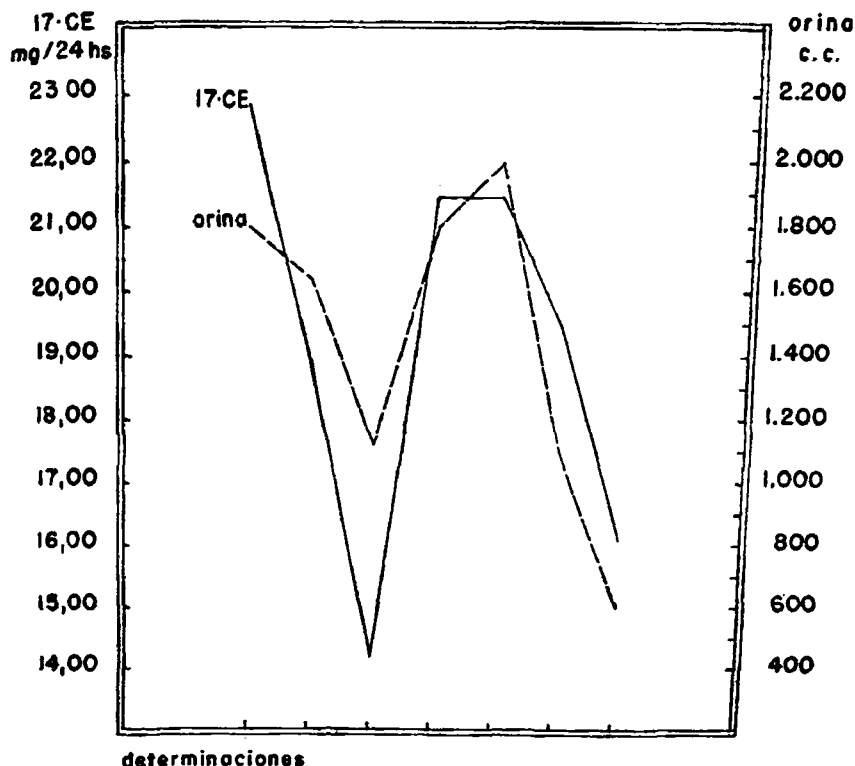
Soskin encuentra los 17-cetosteroides dentro de los límites normales, o algo elevados, en el síndrome de Cushing; pero muy elevados en el síndrome adrenogenital de Gallais. Pasqualini da los mismos resultados, así como Kepler y Locke; los casos de excreción más elevada corresponden a hiperplasia o tumor suprarrenal.

En un trabajo de Tambert, Horn, Tissier, Roisin y Bernard, realizado en París en 1950, sobre un caso de síndrome de Cushing, con desarrollo de un tumor suprarrenal, encontraron que la eliminación diaria de los 17-cetosteroides era 22 veces más alta que lo normal, la cual bajó a las cifras normales después de la extirpación del tumor, remitiendo todos los síntomas menos la impotencia.

Nosotros, en la observación de 29 casos de obesidad pleórica hipofisocortical, encontramos la excreción de los 17-cetosteroides dentro de las cifras normales en diecinueve casos; en siete estaban ligeramente elevados y en los tres restantes algo disminuidos. O sea que en el síndrome de Cushing no hay modificaciones importantes en la eliminación de los 17-cetosteroides.

En cambio, en cuatro casos revisados de síndrome adrenogenital la excreción de los 17-cetosteroides estaba francamente elevada. En uno de ellos, mujer de 20 años, a la que se hicieron siete determinaciones sucesivas, se pudo observar la estrecha relación entre la diuresis, elevada a veces, y las variaciones de los 17-cetosteroides (gráfica 5).

Adelgazamiento o caquexia hipofisarios (enfermedad de Simmonds).—Es una enfermedad generalmente de las per-

GRAFICA 5

17-CETOSTEROIDES Y DIURESIS
síndrome de Gollais

sonas adultas, pero puede presentarse desde edades tempranas. De los casos revisados para este trabajo, tres corresponden a muchachas jóvenes, de 14, 16 y 17 años, respectivamente.

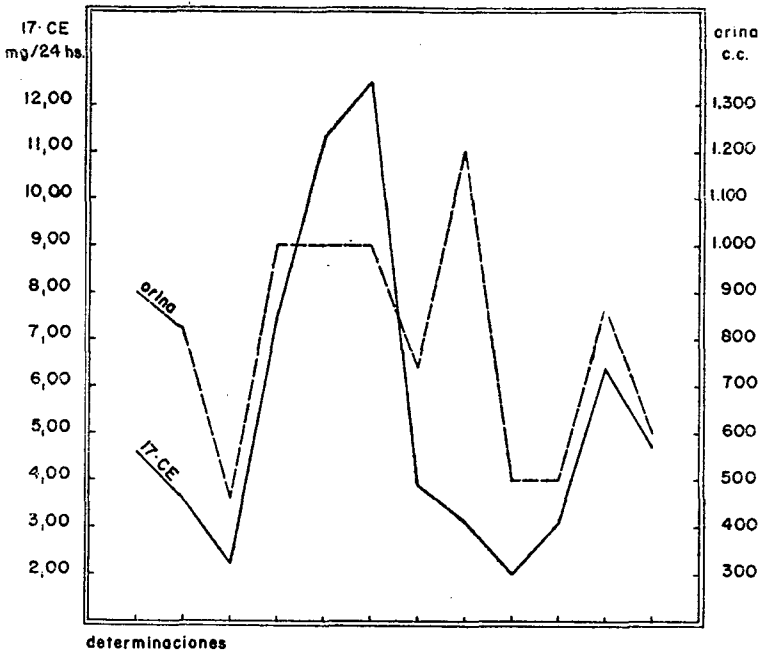
Como es debido a una insuficiencia global y crónica del lóbulo anterior de la hipófisis, es de esperarse que la función androgénica, suprarrenal y testicular estén, por consecuencia, disminuídos.

En efecto, para Pasqualini, los 17-cetosteroides están ausentes o muy bajos. Soskin los encuentra también muy disminuídos, así como Sleye; para Zondek, hay ausencia total en su excreción.

Nosotros, en la revisión de cuatro casos, también los encontramos bastante bajos, aunque nunca dejaron de aparecer

en la orina; en dos de ellos se repitió varias veces su determinación, pudiendo apreciar en uno de ellos la relación entre las variaciones de la excreción de los 17-cetosteroides en relación a la diuresis (gráfica 6), y en el otro, variaciones con el tratamiento hasta su normalización (gráfica 7).

GRAFICA 6



17-CETOSTEROIDES Y DIURESIS

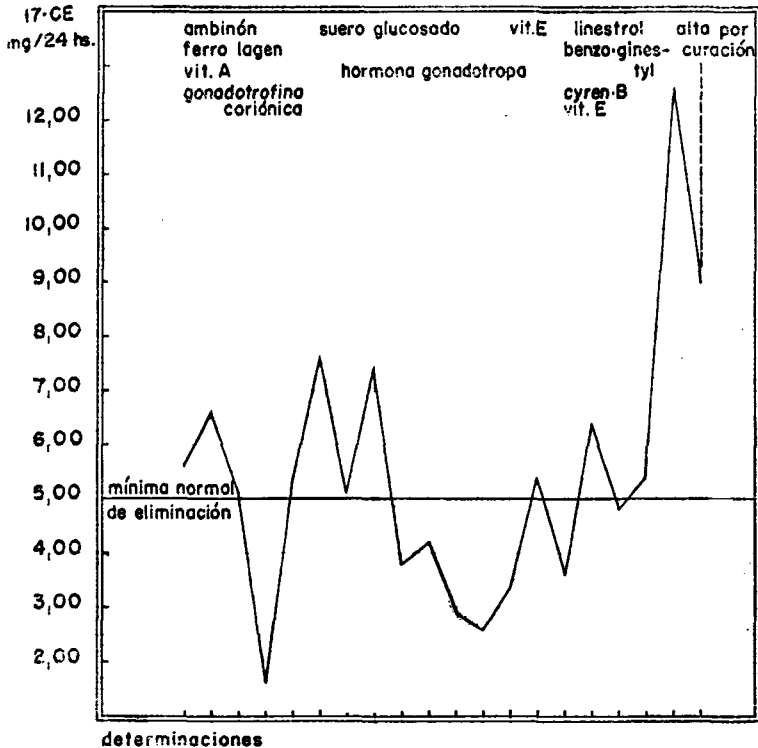
caquexia hipofisaria

En los otros dos casos, en el primero, mujer de 16 años, la cifra encontrada fué de 2,37 mg./24 h. en 200 cc. de orina; y en el segundo, también mujer, de 14 años, los 17-cetosteroides fueron 2,27 mg./24 h. en 1.750 cc. de orina.

Eunuoidismo.—Como dije anteriormente, es un hipogonadismo en el cual no se presenta adiposidad.

Wilkins habla del eunuoidismo hipofisario, refiriéndolo a una insuficiencia de las hormonas gonadotróficas de la hipófisis, que no se acompaña de enanismo u otra evidencia de

GRAFICA 7



17-CETOSTEROIDES Y TRATAMIENTO

caquexia hipofisaria

deficiencia de otras hormonas hipofisarias. Por eso, la eliminación de 17-cetosteroides no la encuentra tan baja como en los casos de infantilismo, e incluso puede estar en las hembras dentro de las cifras normales.

Selye los encuentra disminuídos en ambos sexos, haciendo resaltar el hecho de que la eliminación de los 17-cetosteroides del hombre castrado es igual a la de la mujer, por lo que se deduce que la corteza suprarrenal produce cantidades de 17-cetosteroides sensiblemente iguales en ambos sexos.

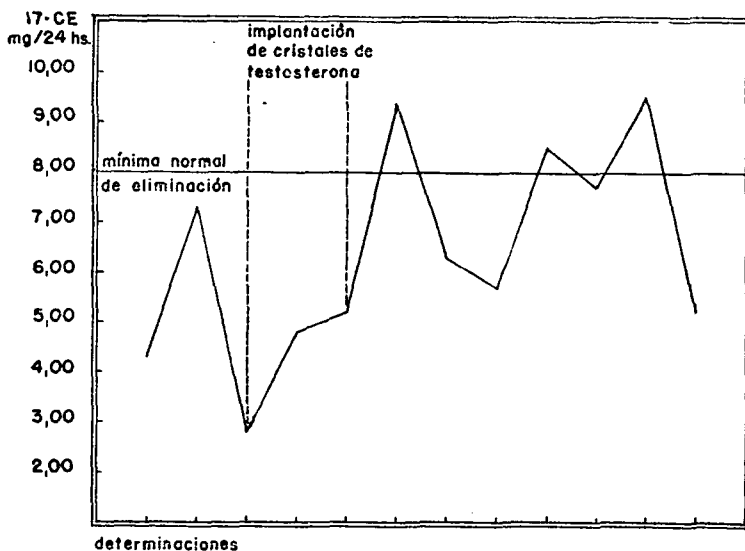
Pasqualini los encuentra disminuídos, pero casi nunca faltan del todo, siendo sus niveles más altos que en casos de castración prepuberal.

En la revisión de seis casos para este trabajo los encontramos disminuídos en cinco de ellos, y en el sexto, dentro de las cifras normales, pero muy cerca de los valores mínimos normales (caso F).

- Caso A) 29 años, 17-CE: 1,34 mg./24 h.
- Caso B) 19 años, 17-CE: 4,30 mg./24 h.
- Caso C) 13 años, 17-CE: 5,90 mg./24 h.
- Caso D) 26 años, 17-CE: 2,29 mg./24 h.
- Caso E) 24 años, 17-CE: 5,98 mg./24 h.
- Caso F) 29 años, 17-CE: 6,66 mg./24 h.

En uno de estos casos (caso B) se hicieron sucesivas determinaciones durante el tratamiento de implantación de cristales de testosterona, pudiéndose apreciar el aumento que produjo en la excreción de los 17-cetosteroides, hasta llegar a las cifras normales (gráfica 8).

GRAFICA 8



17-CETOSTEROIDES Y TRATAMIENTO
eunucoïdismo

Criptorquidia.—Como hemos visto, la criptorquidia puede tener un origen hipofisario o bien ser mecánica, por malformaciones del conducto, bridas, etc. Además, existe la criptor-

quidia falsa, debida únicamente a una gran intensidad del reflejo cremastérico.

Para este trabajo han sido revisados seis casos, pero los resultados obtenidos son similares a los dados por Wilkins, quien los encuentra normales en la mecánica y disminuidos en las hipofisarias.

En efecto, sólo encontramos un caso de criptorquidia mecánica en un niño de 5 años, cuyos 17-cetosteroides eran de 2,52 mg. por 24 horas; en cambio, en tres casos de criptorquidia verdadera hipofisaria, los 17-cetosteroides se encontraban disminuidos:

Caso A) 10 años, 17-CE: 2,90 mg./24 h.

Caso B) 14 años, 17-CE: 4,81 mg./24 h.

Caso C) 11 años, 17-CE: 1,92 mg./24 h.

Otro caso era de criptorquidia falsa, con los 17-cetosteroides ligeramente disminuidos: 3,30 mg./24 h. en un niño de 10 años; y el último caso presentaba normales los 17-cetosteroides, pero se acompañaba de macrogenitosomía precoz, lo que hace pensar en una hiperfunción androgénica.

En los casos de criptorquidia mecánica no hay lesión testicular ni de otra glándula. Sólo se debe a una malformación congénita que impide el descenso normal de los testículos al escroto; por lo tanto, no tiene por qué haber ningún trastorno en el metabolismo hormonal. En cambio, en las de origen hipofisario hay una disminución de gonadotrofinas hipofisarias, reflejadas en una disminución del metabolismo de los esteroides androgénicos.

Acondroplasia.—Como recordaremos, es una enfermedad caracterizada por trastornos óseos, principalmente cortedad e incurvación de las piernas, cortedad de los brazos y lordosis lumbar; este conjunto produce una talla baja, pero el resto del desarrollo del tronco y de los músculos es normal; también los desarrollos sexual y psíquicos son normales. En esta enfermedad no se manifiesta ningún trastorno de las funciones androgénicas; solamente en algunos casos, la pubertad aparece precozmente. Por lo tanto, la excreción de los 17-cetosteroides no debe estar modificada.

En efecto, hemos revisado cinco casos en los cuales se encontraban normales o ligeramente elevados:

- Caso A) varón, 5 años, 17-CE: 4,46 mg./24 h. (aumento de 0,96 mg.).
 Caso B) varón, 6 años, 17-CE: 4,72 mg./24 h. (aumento de 0,72 mg.).
 Caso C) varón, 10 años, 17-CE: 4,62 mg./24 h. (normal).
 Caso D) hembra, 6 años, 17-CE: 3,00 mg./24 h. (normal).
 Caso E) varón, 9 años, 17-CE: 5,19 mg./24 h. (normal).

Mongolismo.—Es evidente en esta enfermedad la presencia de una insuficiencia hipofisaria, suprarrenal y testicular, por los datos clínicos y anatomopatológicos que han sido aclarados. Clínicamente, estos enfermos tienen una talla baja, menor a la correspondiente por su edad, infantilismo sexual y retraso puberal. Anatomopatológicamente se encuentra una hipófisis hipoplásica; las suprarrenales conservan sus caracteres fetales e insuficiente desarrollo de la corteza, y los testículos presentan hipoplasia, epitelio germinativo atrófico o falta de maduración y disminución o falta de las células de Leydig (Pasqualini).

Sin embargo, este mismo autor ha observado valores normales de los 17-cetosteroides en ambos sexos, y ocasionalmente altos en la mujer.

En el estudio de nueve casos de mongolismo hemos encontrado también valores normales en ambos sexos, de diferentes edades, en seis casos; en dos más, varones, estaban ligeramente altos; y en el restante, mujer, francamente elevados.

- Caso A) hembra, 4 años, 17-CE: 2,98 mg./24 h. (normal).
 Caso B) varón, 8 años, 17-CE: 4,58 mg./24 h. (normal).
 Caso C) hembra, 4 años, 17-CE: 2,00 mg./24 h. (normal).
 Caso D) varón, 10 años, 17-CE: 4,90 mg./24 h. (normal).
 Caso E) hembra, 21 años, 17-CE: 10,03 mg./24 h. (normal).
 Caso F) varón, 7 años, 17-CE: 2,69 mg./24 h. (normal).
 Caso G) varón, 10 años, 17-CE: 6,42 mg./24 h. (aumentados en 0,42 mg.).
 Caso H) varón, 8 años, 17-CE: 6,03 mg./24 h. (aumentados en 1,03 mg.).
 Caso I) hembra, 4 años, 17-CE: 8,11 mg./24 h. (aumentados en 5,11 mg.).

CONCLUSIONES

1ª—La excreción urinaria de los 17-cetosteroides es un índice de la actividad hormonal, normal o patológica, del lóbulo anterior de la hipófisis.

2ª—En algunas endocrinopatías de origen hipofisario, la excreción de los 17-cetosteroides se encuentra dentro de los límites normales; en otras se encuentran ligeramente disminuidos; en otras, ligeramente aumentados; en otras, francamente bajos; y en otras, francamente altos:

- a) En el infantilismo están *muy bajos*.
- b) En el enanismo varían de acuerdo con su modalidad; así, en el enanismo con infantilismo están *muy bajos*; en el enanismo raquíptico están *normales*, y en el enanismo acondroplásico están *normales o ligeramente elevados*.
- c) En la acromegalia se encuentran dentro de los límites *normales*, pero muy cerca de la máxima normal de eliminación.
- d) En el síndrome adiposo-hipogenital permanente están *francamente disminuidos*.
- e) En la obesidad pletórica hipofisocortical están dentro de los límites *normales o ligeramente aumentados, o levemente disminuidos*.
- f) En el adelgazamiento o caquexia hipofisarios están *francamente bajos*.
- g) En el eunucoidismo están *disminuidos*.
- h) En la criptorquidia hipofisaria están *disminuidos*.
- i) En la acondroplasia están dentro de los límites *normales*; y
- j) En el mongolismo se encuentran *normales o ligeramente elevados*.

3ª—En algunas enfermedades ayudan a establecer un diagnóstico diferencial entre dos síndromes que, teniendo un cuadro clínico muy parecido, tienen diferentes etiologías:

- a) En el síndrome adiposo-hipogenital, entre el transitorio y el permanente. En el transitorio se encuentran dentro de los límites *normales o ligeramente disminuidos o discretamente aumentados*; en el permanente están *francamente disminuidos*.

- b) En la obesidad pletórica hipofisocortical (Cushing) se encuentran *normales o muy poco elevados o apenas disminuidos*; en cambio, en el síndrome adrenogenital (Gallais) están *francamente elevados*.
- c) En la criptorquidia mecánica están *normales*; mientras que en la criptorquidia hipofisaria se encuentran *disminuidos*.

4^a—En los casos de diuresis extrema: intensa poliuria o marcada oliguria, las cifras de los 17-cetosteroides *oscilan de acuerdo a las variaciones de la diuresis*. Este hecho debe ser tomado en cuenta en la interpretación de los resultados de los 17-cetosteroides en estos casos.

5^a—La excreción urinaria de los 17-cetosteroides puede tomarse en algunos casos como *índice de aprovechamiento terapéutico* de ciertos enfermos.

RESUMEN

Los 17-cetosteroides son esteroides que poseen un radical cetónico (=O) en el carbono 17. Su estructura química proviene del núcleo fundamental de los esteroides: ciclopentano-perhidrofenentreno o norestrano. El término de 17-cetosteroides se debe a Callow (1939). En la orina del hombre normal se encuentran dos grandes grupos de 17-cetosteroides: unos poseen una agrupación fenólica, son los fenolesteroides o 17-cetosteroides ácidos (estrona); el otro grupo, más numeroso, no tiene agrupación fenólica, son los 17-cetosteroides neutros (androsterona). Desde el punto de vista de la actividad hormonal, los fenolesteroides son estrogénicos, mientras que los 17-cetosteroides neutros son androgénicos o inactivos. Este grupo es el que nos interesa. Pueden ser divididos en alfa o beta-17-cetosteroides, según la posición del 3-hidroxilo.

Según los conocimientos actuales, no son verdaderas hormonas, sino sustancias resultantes del metabolismo androgénico que tienen origen en las glándulas suprarrenales y en las gonadas. Las dos terceras partes de los 17-cetosteroides neutros encontrados en la orina provienen de las suprarrenales, y una tercera parte, de las células de Leydig de los testículos. Los alfa-17-cetosteroides proceden tanto del testículo como de la corteza suprarrenal, siendo el 20% restante. Hasta los momentos actuales han sido aislados en la orina del

hombre normal unos 10 diferentes 17-cetosteroides alfa y beta; unos androgénicos y otros inactivos.

Los esteroides son del grupo de la colessterina, que penetra en el organismo por medio de la alimentación, y después de algunas transformaciones en el hígado se incorpora a la circulación sanguínea en forma de "esteroides básicos", los cuales son utilizados por distintas glándulas productoras de hormonas esteroideas: suprarrenales, testículos y ovarios. Los esteroides van hacia su desintegración, que se lleva a cabo en el hígado, donde en parte se transforman en ácidos biliares, eliminándose por la bilis; en parte se convierten en 17-cetosteroides, eliminándose por el riñón.

Los 17-cetosteroides constituyen, pues, un índice de la actividad hormonal, de los testículos y de la corteza suprarrenal; una ínfima proporción procedería de los ovarios, pero carece de importancia desde el punto de vista clínico.

O sea, que los 17-cetosteroides son indirectamente un índice de la actividad hormonal de la hipófisis, ya que, como es sabido, esta glándula regula por medio de sus hormonas gonadotropas y adrenocorticotropas la actividad funcional de las suprarrenales y las gonadas.

Desde que fueron descubiertos en la orina, muchos han sido los autores que han seguido su investigación, determinando los valores normales de eliminación y siguiendo sus variaciones en multitud de enfermedades, así como en estados fisiológicos especiales; también se han determinado para valorarlos como índice de aprovechamiento terapéutico o únicamente se han estudiado sus variaciones tras la aplicación de ciertas hormonas.

Nosotros hemos estudiado las variaciones de la excreción urinaria de los 17-cetosteroides en trastornos del crecimiento de origen hipofisario. Hemos encontrado que en el infantilismo hipofisario, donde hay disminución total de la actividad hipofisaria, los 17-cetosteroides están muy bajos. En el enanismo hipofisario, de igual etiología, están asimismo muy bajos; en cambio, en casos de enanismo acompañado evidentemente de una hiperactividad androgénica, gonadal o suprarrenal, como sucede en el enanismo acondroglásico, que generalmente se acompaña de macrogenitosomía o de pubertad precoz, los 17-cetosteroides están normales o ligeramente aumentados.

En el gigantismo acromegálico, como sólo hay hiperfunción de la hormona hipofisaria del crecimiento, los 17-cetosteroides se encuentran dentro de las cifras normales, aunque muy cerca de la máxima normal de eliminación.

En el síndrome adiposo hipogenital permanente, como existe una lesión hipotálamo-hipofisaria o gonadal, con funciones disminuidas, los 17-cetosteroides están muy bajos. En cambio, en el síndrome adiposo-hipogenital transitorio, como sólo hay una premiosidad funcional discreta de la hipófisis, los 17-cetosteroides se encuentran normales, o ligeramente aumentados, o disminuidos levemente.

En la obesidad pletórica hipofiso-cortical existe una lesión de la hipófisis y a la vez una hiperplasia suprarrenal, estando los 17-cetosteroides normales o ligeramente aumentados o disminuidos. En el síndrome adrenogenital, con integridad funcional hipofisaria, pero con hiperfunción suprarrenal, los 17-cetosteroides están francamente aumentados.

En el adelgazamiento o caquexia hipofisarios, producido por insuficiencia total y profunda de la hipófisis, los 17-cetosteroides se encuentran francamente disminuidos.

En el eunucoidismo, producido por una insuficiencia primitiva gonadal o hipofisaria, los 17-cetosteroides están bajos.

En la criptorquidia, si es mecánica, o sea sin disfunción hormonal, los 17-cetosteroides están normales; si es debida a insuficiencia hipofisaria o de origen hipotálamo-hipofisario, se encuentran disminuidos.

En la acondroplasia, como sólo hay manifestaciones de insuficiencia de la hormona somatotropa de la hipófisis, pero muchas veces acompañada de ligera hiperactividad androgénica, los 17-cetosteroides se encuentran dentro de los límites normales.

En el mongolismo, aunque existe apariencia de insuficiencia pluriglandular (talla baja, infantilismo sexual, pubertad retrasada, etc.), los 17-cetosteroides se encuentran normales o ligeramente elevados.

Además, hemos encontrado que en casos de poliuria o de oliguria las variaciones en la excreción de los 17-cetosteroides guardan estrecha relación con las modificaciones de la diuresis.

RAÚL VALERY SALVATIERRA

Madrid, 30 de abril de 1953.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bergman, G.; Staehelin, R., y Salle, V.—Tratado de Medicina Interna (tomo VII: Endocrinología, Obesidad, etc.). Ed. Labor, Barcelona, Madrid, 1945.
- 2.—Bergouignan, M.; Arne, L.; Guerin, A., y Texier, L.—“Schlerodermie Progressive; Distrophie Musculaire; Syndrome Endocrinien”. Rev. Neurol., 1950, 83/2 (126-130).
- 3.—Bernard, H.; Rambert, P.; Horn, A.; Tissier, M., y Roisin, R.—“Tumeur Maligne du Cortex Surrenal et Syndrome de Cushing”. Bull. Soc. Méd. Hpo., Paris, 1950, 66/7-8 (306-323).
- 4.—Biget, P.—“Action de la depression atmosphérique sur l'élimination urinaire des ceto-17-stéroïdes chez l'homme”. C. R. Soc. Biol., Paris, 1950, 144/15-16 (1.091-1.092).
- 5.—Bongiovani, A. M.—J. of Pediatr. 39, 606, 1951.
- 6.—Bongiovani, A. M., y Eisenmenger, W. J.—J. Clin. Endocrin. 11, 152, 1951.
- 7.—Botelho, L., y Puchol, J. R.—Act. Endocrin. Ibérica, 1, 4, 236, 1951.
- 8.—Botella-Llusia, J.—Fisiología Femenina. Científico Médica. Barcelona, Madrid, 1949.
- 9.—Butenandt, A., y col.—M. Ztschr., Physiol. Chem., 229, 185, 192, 1934.
- 10.—Callow, N. H.—The Lancet, 2, 565, 1936.
- 11.—Callow, N. H.; Callow, R. K., y Emmens, C. W.—J. Endocrinol., 1, 76, 1939. — 2, 188, 1940. — Biochem. J., 33, 559, 1939.
- 12.—Cañadell, J. M.—Trastornos del crecimiento y del desarrollo sexual. J. Janes, editor, Barcelona, 1949.
- 13.—Cañadell, J. M.—Suprarrenales. Ed. Científico Médica, Barcelona, Madrid, 1953.
- 14.—Cooper, I. S.; Mac Carty, C. S., y Rynearson, E. H.—“Gynecomastia in paraplegic males”. J. Neurosurg., 1950, 7/4 (364-367).
- 15.—De Gennes, L.; Deltour, G.—Presse Medical, 36, 754, 1951.
- 16.—Dingemanse, E., y Huis in't Veld, L. G.—“De vitscheiding van neutrale 17-ketosteroiden in de urine tijdens de behandeling met ACTH”. Med. Tijdschr. Geneesk., 1950, 3/30 (2.182-2.187), Amsterdam.
- 17.—Dobriner, K.; Lieberman, S., y col.—Sciences, 95, 534, 1942 — 99, 494, 1944.
- 18.—Dorfmann, R. I.—“The hormones”, Academic Press, New York, 1948.
- 19.—Finkler, R. S., y Cohn, G. M.—“Acromegaly”, J. Newark Beth Israel Hosp., 1952, 3/1 (26-47).
- 20.—Grollman, Arthur.—Endocrinología. Ed. Seix Barral, Barcelona, 1951.
- 21.—Goldzieher, Max.—Endocrinología Práctica. Ed. Miguel Servet, Barcelona, Madrid, 1936.
- 22.—Hamlen, E. C.; Carter, F. B.; Wortham, J. T., y Zanartu, J.—“Male pseudohermaphroditism: some endocrinological and psychosexual aspects”. Amer. J. Obstet. Gynec. 1951, 61/1 (1-19).
- 23.—Hamburger, Chr., y Sprechler, N.—“The influence of steroid hormones on the hormonal activity of the adenohipophysis in men. Acta Endocrinol. Kbh., 1951, 7/1-4 (167-195), Copenhagen.

- 24.—Haslam, R. M., y Kline, W.—“Micro-method for determination of urinary alfa-ketosteroids by digitonin fractionation and colorimetric estimation”, *Lancet*, 1952, 1/6 (285-288), London.
- 25.—Houssay, Héctor E. J.—*Hipófoso y Crecimiento*. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1947.
- 26.—Huppe, J., y Mellinghoff, K.—“Über die Beziehungen zwischen vitamin E und männlichem sexualhormon (17-ketosteroidausscheidung nach peroraler Zufuhr von alfa-tocopherol-acetat beim gesunden Mann)”. *Excerpta Médica*, vol. 6, N° 10 (p. 461, N° 2.079), Amsterdam, 1952.
- 27.—Keifer, W. S.; Worham, J. T.; Zanartu, J., y Hamblen, E. C.—“The Laurence-Moon-Bield's Syndrome: a confused symptom complex”. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1950, 60/4 (721-730).
- 28.—Kepler, E. J., y Locke, W.—*Hiperfunción Suprarrenal Crónica*. Tratado de Endocrinología Clínica (J. C. Mussio Fournier). Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.
- 29.—Kinsell, L. W.; Olson, F.; Boling, L.; Partridge, J., y Margen, S. “Modification of the clinical and metabolic effects of ACTH by dietary means”. *J. Clin. Endocrinol.*, 1951, 11/9 (1.039-1.033), U.S.A.
- 30.—Kowalewski, K.—“Les variations quotidiens d'élimination de 17-cetosteroides urinaires neutres chez l'homme”. *Ann. Endocrinol.*, París, 1950, 11/1 (82-87).
- 31.—Landan, R. L.; Knowlton, K.; Lugibihl, K.; Brandt, M., y Kenyon, A. T.—“The anabolic effects of chorionic gonadotropin in normal young men”. *J. Clin. Invest.*, 1950, 29/5 (619-639), U.S.A.
- 32.—Laroche, G.; Coteel, A., y Delor, J.—*Annales d'endocrinol.*
- 33.—Lederer, J.; Devis, R.—“Esquisse d'une pathologie des relations thirocortici-surréaliennes”. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1951, 81/41 (1.020-1.023).
- 34.—Marafión, Gregorio.—“Anomalías Congénitas y Enfermedades Endocrinas”. Publicaciones de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Madrid, con motivo de su Centenario. Tomo 1, pág. 1 a 13, 1949.
- 35.—Marafión, Gregorio.—*Manual de diagnóstico etiológico*. Ed. Espasa-Calpe, Madrid, 1952.
- 36.—Marafión, Gregorio.—“Concepto Actual del Síndrome Adiposo-Hipogenital con Malformaciones Congénitas”. *Simposium de Problemas Actuales de Medicina Interna (Libro Homenaje al Doctor Rozabal)*, Marbán, editor, Madrid, 1953.
- 37.—Marafión, Gregorio.—*El Crecimiento y sus Trastornos*. Edit. Espasa-Calpe, Madrid, 1953.
- 38.—Marenzi, A. D.; Cardini, C. E.; Banfi, R. S.; Velallonga, F. A. S.—*Bioquímica Analítica Cuantitativa*. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1947.
- 39.—Mason, H. L., y Kepler, E. J.—*J. Biol. Chem.*, 160-225, 1945.
- 40.—Merivale, W. H. H.—“The excretion of pregnadiol and 17-ketosteroids during the menstrual cycle in benign hirsutism”. *J. Clin. Path.*, 1951, 4/1 (78-84).
- 41.—Molinar, J., y Szendroi.—“Az adnwxmirigyek szerepe a sperma 17-letosteroid képzésében”. *Magyar Szóbeszt*, 1950, 3/4 (325-328).

- 42.—Morgano, G., y Liverato, E.—“L'eliminazione urinario dei 17-chetosteroidi in giovani donne sanne ed euriniche nelle varie fasi del ciclo menstruale”, Arch. “E. Maraglisno”, Pat. Clin. 1950, 5/1 (109-116).
- 43.—Mussio Fournier, J. C.—Síndrome Adiposogenital. Tratado de Endocrinología Clínica. Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.
- 44.—Mussio Fournier, J. C., y Albrieux, A. S.—Fisiología del Testículo. Tratado de Endocrinología Clínica (J. C. Mussio Fournier). Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.
- 45.—Mussio Fournier, J. C.—La Pubertad. Tratado de Endocrinología Clínica. Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.
- 46.—Newkom, S., y Relmond, A.—Experimentia, 6, 62, 1950.
- 47.—Newkom, S.—Schweitz. Med. Wochem., 81, 35, 833, 1951.
- 48.—Pasqualini, Rodolfo.—Endocrinología. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1951 (2ª edición).
- 49.—Pearlman, W. H.—J. Biol. Chem., 136, 807, 1940. — Endocrinology, 30, 270, 1942.
- 50.—Pincus, G., y Hoagland, H.—“Steroid excretion and Stress of flying”. Aviation Med., 173, agosto 1943.
- 51.—Pittaluga, Gustavo.—Clínica y Laboratorio. Ed. Fresneda, La Habana, 1947.
- 52.—Porovne Vomberger, F.—Los 17-cetosteroides en la diabetes insípida. Tesis doctoral. Instituto de Patología Médica, Madrid, 1952.
- 53.—Ruzica, B., y col.—Helv. Clin. Acta, 17, 1934. — Naturwissenshafen, 23, 46, 1935.
- 54.—Santos Ruiz, A.; Gómez Maestro, D. V., y Botella-Llusia, J.—“Excreción de los 17-cetosteroides neutros tras la inyección de gonadotrofina coriógona”. Acta Ginec., Madrid, 1951, 2/2 (103-108).
- 55.—Scotti, G.—“La determinazione dei 17-chetosteroidi urinari in dermatosi a sfondo endocrino”. G. Ital. Derm. Sif. 1950, 91/5 (365-367).
- 56.—Selye, Hans.—Endocrinología. Salvat Editores, Barcelona, Madrid, 1952.
- 57.—Soskin, Samuel.—Progresos de la Endocrinología Clínica. Ed. Científico-Médica, Barcelona, Madrid, 1951.
- 58.—Sposito, M., y Pelosio, C.—“Comportamento della eliminazione dei 17-chetosteroidi nelle endocrinopatie”. Med. Internaz., 1950, 58/5 (212-216).
- 59.—Sprechler, M.—“Investigations on the urinary excretion of corticoids and 17-ketosteroids during the administration of adrenocorticoitrophic hormones (ACTH)”. Acta Endocrinol., Kbh., 1950, 5/2 (101-142), Copenhagen.
- 60.—Wenner, R., y Eichenberger, E.—“Die Ausscheidung von 17-detosteroiden nach cerschiender medikation von androgenem hormon bei der Frau achweiz”, De. Wschr., 1950, 80/7 (177-178).
- 61.—West, C. D.; Tyler, F. H., y Brown, H.—“The effects of intravenous testosterone on nitrogen and electrolite metabolism”. J. Clin. Endocrinol., 1951, 11/8 (833-842), U.S.A.

- 62.—Wilkins, Lawson.—“The diagnosis and treatment of endocrin disorders in childhood and adolescence”. Ed. Ch. C. Thomas, Ill., U.S.A., 1950.
- 63.—Zimmermann, W.—“Die 17-ketosteroide”. Dtsch. Med. Wschr., S., 1.363, 1951.
- 64.—Zondek, Hermann.—“Caquexia Hipofisaria”. Tratado de Endocrinología Clínica (J. C. Mussio Fournier), Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.