

# LA EXCRECION URINARIA DE 17-CETOESTEROIDES Y 17-21 DIHIDROXI-20-CETOESTEROIDES EN NATIVOS DEL NIVEL DEL MAR Y DE LA ALTURA \*

EDUARDO PRETELL ZÁRATE

## INTRODUCCION

Pese a los progresos alcanzados en los últimos años en la investigación relacionada con el sistema endocrino, quedan aún muchos puntos cuyo conocimiento es impreciso u obscuro. El desarrollo de métodos químicos y biológicos que han permitido el aislamiento y determinación cuantitativa de las sustancias hormonales, han permitido que en la actualidad puedan practicarse estudios funcionales de las glándulas de secreción interna, que no hubieran podido ser concebidas hace muy pocos años.

Es de interés el conocimiento comparativo de la función endocrina entre sujetos nacidos y residentes en el nivel del mar y sujetos nacidos y residentes en las grandes alturas, debido al particular comportamiento orgánico y fisiológico de estos últimos en relación con las condiciones ambientales ocasionadas por la baja presión del oxígeno.

Dentro de las glándulas endocrinas, ha sido postulado por Weiss (1), que la suprarrenal podría jugar un papel importante en el proceso adaptativo de los nativos de altura, de acuerdo con el síndrome general de adaptación.

En la literatura nacional y en relación con la fisiología de la corteza suprarrenal de nativos de la altura destacan los trabajos de Correa y col. (2), Subauste y col. (3) y San Martín y col. (4), de los cuales los dos primeros se refieren a la respuesta de la corteza suprarrenal a la

---

\* Tesis presentada por el autor para optar el título de Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 1961.

corticotrofina y el último a un estudio cuantitativo y cualitativo de los llamados 17-cetoesteroides.

Es nuestra intención el cubrir sólo un aspecto del problema que representa el estudio de la fisiología de la corteza suprarrenal del nativo de la altura: problema que enfocamos desde el punto de vista de la producción y el catabolismo de la hidrocortisona, que es la principal hormona de la corteza suprarrenal.

El presente trabajo forma parte del plan de investigación del Instituto de Biología y Patología Andina.

## MATERIAL Y METODOS

*Sujetos.*—Se han estudiado dos grupos de hombres jóvenes y adultos, cuya edad oscilaba entre los 18 y 30 años. El primer grupo estaba formado por estudiantes de medicina nacidos a nivel del mar y que han vivido todo el tiempo a dicho nivel. El otro grupo lo constituyen hombres que han nacido por encima de los 3,000 metros de altura y que residían en Morococha (4,540 metros), por un tiempo mayor de un año. Todos los sujetos, tanto los del nivel del mar, como los de la altura, eran clínicamente normales y no registraban ningún antecedente patológico reciente de importancia. El número de sujetos está consignado en las Tablas I, II y III.

*Protocolo de las condiciones experimentales.*—La orina de los sujetos de ambos grupos fue coleccionada en las tres condiciones siguientes:

1. Un período basal de 24 horas, durante el cual los sujetos no recibieron ninguna medicación.
2. Durante dos períodos consecutivos de 12 horas cada uno, que comenzaron a las 8 a.m. con la inyección endovenosa de 10 cc. de una solución que contenía 100 miligramos de hidrocortisona, en forma de succinato sódico (Solu-Cortef, Upjohn).
3. Durante dos períodos consecutivos, de 24 horas cada uno, en los que se inyectaban endovenosamente, cada 12 horas, 2 mgr. de dexametasona (Decadron, Merck Sharp y Dohme).

*Métodos químicos empleados para la determinación de esteroides en orina.*—Los 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides se determinaron en orina, tanto en su forma libre como en su forma conjugada al ácido gluco-

rónico, siguiendo el método de Silber y Porter (5), con las modificaciones usadas por Romanoff y col. (6) y que consisten en emplear, para la extracción, acetato de etilo en lugar de cloroformo, evaporar a sequedad el extracto de orina y redissolver en alcohol etílico al momento de llevar a cabo la reacción colorimétrica. La enzima usada para hidrolizar los esteroides conjugados al ácido glucorónico, fue una beta glucoronidasa obtenida del hígado de ganado vacuno y que en su forma comercial recibe el nombre de Ketodase, de los Laboratorios Warner Chilcott.

Los 17-cetoesteroides urinarios se determinaron por el método de Vestergaard (7), que consiste en hidrólisis ácida en baño de agua hirviente, extracción con éter etílico, purificación por medio de lavados alcalinos con hidróxido de sodio y finalmente reacción colorimétrica con metadinitrobenzono en medio fuertemente alcalino.

En ambos métodos se recurrió a la corrección propuesta por Allen (8), para obviar la presencia de cromógenos interferentes.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos en ambos grupos, durante las tres condiciones experimentales, están resumidos en las Tablas I, II y III.

En ningún caso las diferencias entre las medias tuvieron significado estadístico.

**TABLA I.—Excreción urinaria de 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides y de 17-cetoesteroides en sujetos nacidos a nivel del mar y en sujetos nacidos en las grandes alturas. Condiciones basales.**

	NIVEL DEL MAR 27 sujetos		GRANDES ALTURAS 27 sujetos		Valor de P
	Media $\pm$ E.S.	Desviación standard.	Media $\pm$ E.S.	Desviación standard.	
<b>17-cetoesteroides</b>					
mg./24 hrs.	12.89 $\pm$ 0.80	4.09	11.56 $\pm$ 0.60	3.03	<0.2> 0.1
Porcentaje del valor medio normal (*).	94.02 $\pm$ 6.75	33.77	100.17 $\pm$ 8.63	43.17	>0.5
<b>17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides.</b>					
Libres mg./24 hrs.	0.52 $\pm$ 0.05	0.25	0.50 $\pm$ 0.04	0.20	>0.5
Conjugados mg. /24 hrs.	5.05 $\pm$ 0.45	2.28	5.09 $\pm$ 0.30	1.53	>0.5
Porcentaje conjugados	90.70 $\pm$ 0.62	3.16	91.20 $\pm$ 0.49	2.50	>0.5

(\*) Los valores medios dados por Hamburger (10) se toman como 100 %.

**TABLA II.—Excreción urinaria de 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides (17-OHCS) y 17-cetoesteroides (17-KS) en sujetos nativos de las grandes alturas y del nivel del mar. Siguiendo a la administración endovenosa de 100 mg. de hidrocortisona.**

	NIVEL DEL MAR 10 sujetos		GRANDES ALTURAS 7 sujetos		Valor de P
	Media ± E.S.	Desviación standard.	Media ± E.S.	Desviación standard.	
0 - 12 hrs. después de la inyección de hidrocortisona.					
17-KS mg.	7.69 ± 1.22	3.66	8.11 ± 0.81	1.99	>0.5
17-OHCS libres mg.	3.76 ± 0.25	0.75	3.74 ± 0.33	0.81	>0.5
17-OHCS conjugados mg.	24.82 ± 1.73	5.19	24.16 ± 1.84	4.51	>0.5
Porcentaje conjugados	86.40 ± 1.20	3.60	86.50 ± 1.72	4.20	>0.5
12-24 hrs. después de la inyección de hidrocortisona.					
17-KS mg.	6.73 ± 0.92	2.76	6.49 ± 1.14	2.79	>0.5
17-OHCS libres mg.	0.18 ± 0.03	0.09	0.19 ± 0.01	0.02	>0.5
17-OHCS conjugados mg.	2.71 ± 0.25	0.75	2.21 ± 0.36	0.88	<0.3>0.2
Porcentaje conjugados	93.70 ± 0.46	1.39	93.20 ± 0.61	1.50	>0.5

**TABLA III.—Excreción urinaria de 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides (17-OHCS) y 17-cetoesteroides (17-KS) en sujetos nativos de las grandes alturas y del nivel del mar. Durante la administración de dexametasona.**

	NIVEL DEL MAR 10 sujetos		GRANDES ALTURAS 13 sujetos		Valor de P
	Media ± E.S.	Desviación standard.	Media ± E.S.	Desviación standard.	
1º día de la administración de la dexametasona.					
17-KS mg.	8.72 ± 0.61	1.84	7.31 ± 0.64	2.31	<0.2>0.1
17-OHCS conjugados mg.	2.84 ± 0.20	0.60	2.67 ± 0.17	0.61	>0.5
2º día de la administración de la dexametasona.					
17-KS mg.	6.19 ± 0.52	1.55	5.88 ± 0.65	2.36	>0.5
17-OHCS conjugados mg.	1.37 ± 0.14	0.42	1.21 ± 0.54	0.14	<0.5>0.4

Solamente los valores de 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides son dados, porque la dexametasona es principalmente excretada en la forma libre (11).

## DISCUSION

El hecho de que no existan, entre los dos grupos, diferencias significativas en condiciones basales, ha sido previamente encontrado en lo que respecta a los 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides por Correa, Alicia y Moncloa (2), por Silva (9) y por Subauste y col. (3). En cuanto a nuestro hallazgo de que la diferencia en los 17-cetoesteroides no tiene valor estadístico, está de acuerdo con el trabajo de San Martín, Prato y Fernández (4). En los resultados obtenidos por Correa y col. (2) y por Subauste y col. (3), las diferencias que se observan en dichos trabajos se deben, a nuestro juicio y de acuerdo con Correa y col. (2), a que normalmente los valores de 17-cetoesteroides varían considerablemente con respecto a la edad; así Hamburger (10) da como valor medio normal para 25 años 16. mgr. y para 20 años 10. mgr. Es entonces posible que si el grupo de altura está formado por sujetos en los cuales la excreción de 17-cetoesteroides es normalmente más baja, como sucede en los trabajos antes citados (2, 3), las medias reflejen una diferencia cuya única explicación es la diferencia en la edad. Nosotros creemos tener una confirmación de esta interpretación en el hecho de que si consideramos los 17-cetoesteroides excretados en miligramos por 24 horas, el grupo del nivel del mar nos da una media de 12.87 y el grupo de las grandes alturas una media de 11.56. Esta diferencia existente, que es algo mayor al 10 %, y que no tiene significado estadístico (Tabla I), desaparece y aún se invierte si los resultados se calculan como porcentaje del valor medio normal para la edad del sujeto; y así tenemos que en el grupo del nivel del mar la media es de 94.02 % y en las grandes alturas de 100.2 %. Se toma como 100 % el valor medio normal para la edad según Hamburger (10).

Es posible plantear la siguiente ecuación :

$$\begin{array}{rcccl}
 \text{Producción de} & & \text{Catabolismo de} & & \text{Excreción urinaria de 17,21-} \\
 \text{hidrocortisona} & \pm & \text{hidrocortisona} & = & \text{dihidroxi-20-cetoesteroides} \\
 \\ 
 \text{"A"} & \pm & \text{"B"} & = & \text{"C"}
 \end{array}$$

La similitud cuantitativa que existe entre los dos grupos, en la excreción urinaria de los 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides (que están formados en casi su totalidad por los catabolitos de la cortisona y de la hidrocortisona indica únicamente que la cantidad de estos catabolitos ex-

cretada en la orina es casi idéntica entre los nativos del nivel del mar y los nativos de las grandes alturas, sin darnos ninguna información sobre la producción y el catabolismo de la hidrocortisona. O, en otras palabras, que "C" de nuestra ecuación es igual en ambos grupos.

La cantidad que aparece en orina, después de la inyección endovenosa de hidrocortisona, como 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides es prácticamente la misma en los dos grupos de sujetos estudiados. Estos resultados y la equivalencia en el porcentaje de conjugación con el ácido glucurónico (Tabla I y II) sugieren que el catabolismo de la hidrocortisona es cuantitativamente similar en ambos grupos; es decir, que "B" de la ecuación antes planteada es también igual en ambos grupos y que, por consiguiente, la similar excreción de esteroides observada en condiciones basales refleja una igual producción de hidrocortisona por ambos grupos ("A" también debe ser igual, al ser "B" y "C" iguales). Sin embargo debemos dejar constancia que al hacer esta interpretación estamos considerando que el catabolismo de la hidrocortisona inyectada es igual al de la hidrocortisona endógena.

Ante una producción igual de hidrocortisona, caben las siguientes posibilidades teóricas :

- a) A C T H ++ -/- Suprarrenal ++ = Producción de ++++ hidrocortisona
- b) A C T H + -/- Suprarrenal +++ = Producción de ++++ hidrocortisona
- c) A C T H +++ -/- Suprarrenal + = Producción de ++++ hidrocortisona

La inyección endovenosa de dexametasona produjo una disminución en la excreción urinaria de esteroides. Disminución que fue de igual magnitud en ambos grupos. Esto demuestra que la producción de hidrocortisona de ambos grupos es también idéntica cuando la corticotrofina endógena es inhibida y que, por consiguiente, la similitud existente entre los nativos de las grandes alturas y los nativos del nivel del mar, no es promovida por la corticotrofina, sino que depende intrínsecamente de la corteza suprarrenal. Es decir la posibilidad "a" de nuestro esquema.

## SUMARIO Y CONCLUSIONES

No hemos encontrado diferencias entre nativos de las grandes alturas y nativos del nivel del mar en la excreción urinaria de 17-cetoesteroides y de 17,21-dihidroxi-20-cetoesteroides, en condiciones basales.

Después de la administración endovenosa de hidrocortisona, la cantidad de esteroides urinarios que aparecen en orina durante las siguientes 24 horas, es igual en nativos de las grandes alturas y en nativos del nivel del mar. Este resultado se interpreta en el sentido de que el catabolismo de la hidrocortisona es también similar y de que la igual excreción urinaria en condiciones basales refleja una igual producción de hidrocortisona por la corteza suprarrenal.

Al inhibir la corticotrofina endógena, por medio de la dexametasona, la excreción urinaria de esteroides decrece en igual magnitud en los dos grupos estudiados. Este resultado se interpreta en el sentido de que la igualdad en la producción de hidrocortisona depende intrínsecamente de la corteza suprarrenal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Weiss, P.—Rev. Méd. del Hosp. Obrero, Lima, 6:1, 1957.
2. Correa, J., Aliaga, R., y Moncloa, F.—Air University School of Aviation Medicine, USAF, Randolph AFB, Texas. 56-101, 1956.
3. Subauste, C., Aliaga, R., Silva, C., Correa, J., y Moncloa, F.—Air University School of Aviation Medicine, USAF, Randolph AFB, Texas. 58-95, 1958.
4. San Martín, M., Prato Y., y Fernández, C.—An. Fac. Med., Lima, 37:736, 1954.
5. Silber, R. H., y Porter, C. C.—J. Biol. Chem. 210:923, 1954.
6. Romanoff, L. P., Rodríguez, R. M., Seelye, J. M., y Pincus, G.—J. Clin. Endocrinol. & Metab. 17:777, 1957.
7. Vestergaard, P.—Acta Endocrinológica 8:193, 1951.
8. Allen, W. M.—J. Clin. Endocrinol. 10:71, 1950.
9. Silva, C.—An. Fac. Med., Lima, 41:251, 1958.
10. Hamburger, C.—Acta Endocrinológica 1:19, 1948.
11. Sandberg, A. A., y Slaunwhite, W. R., J.—J. Clin. Endocrinol. & Metab. 17:1040, 1957.