La eliminación de los 17-cetoesteroides neutros en la fiebre tifoidea

por Osvaldo M. Repetto y Gerónimo Pandolfo

Con el nombre de 17-cetoesteroides, se incluye un grupo de sustancias naturales formadas por C, H, y O, derivadas del ciclopentane-perhidrofenantreno y que poseen una función cetónica en el C 17. Los 17-cetoesteroides neutros, o sea los insolubles en álcalis, poseen en general, actividad androgénica.

La determinación de estos cuerpos, se basa comúnmente, en la reacción de Zimmermann, ésto es formación de una coloración roja cuando son tratados en presencia de álcali con m-dinitrobenceno. Responden a este ensayo, las sustancias que contienen un grupo —C H2 — C O —, desarrollando una intensa y amplia banda de absorción, con máximo en el verde (5.200 A), los esteroides con el grupo cetónico en el C 17. No ocurre lo mismo con los esteroides cetónicos en el C 3, 6 ó 20.

En las condiciones en las que se lleva a cabo el ensayo, se dosan los 17-cetoesteroides neutros (la estrona, si bien es un 17-cetoesteroide no se mide porque se elimina en el lavado con álcali), habiéndose aislado de la orina normal y patológica los siguientes: (Dobrimer y col. 1948):

△ 3,5-Androstadienona-17
△ 2 (o 3)-Androstenona-17
3-Cl △ 5-Androstenona-17
Etiocolanol-3-α-ona-17
△ 11 (?)-Androstenol 3-α-ona-17
Androsterona
Androstanediona-3,17
Etiocolanediona-3,17
△ 1 Androstenediona-3,17
△ 9 Androstenol 3-α-ona 17
△ 9 Etiocolenol 3-α-ona 17
Etiocolanol 3-α-ona 17
Androstanediol-3-α-11-β-ona 17
Etiocolanol 3-α-diona 11, 17.
Isoandrosterona
Dehidroisoandrosterona

Con excepción de los dos últimos, todos los demás esteroides mencionados presentan la configuración alfa en el carbono 3.

Este ensayo, constituye más que una medida, un índice de la actividad combinada de la corteza suprarrenal y de las gonadas en el hombre, mientras que en la mujer, de la corteza suprarrenal solamente. De los valores encontrados por diversos autores en individuos sanos

de ambos sexos, se deduce, que las dos terceras partes de la cantidad eliminada, corresponden a la corteza suprarrenal y la tercera parte restante a las gonadas masculinas.

DISMINUCIÓN DE LA ELIMINACIÓN DE LOS 17-CETOESTEROIDES

La eliminación de los 17-cetoesteroides, se encuentra disminuída en el transcurso de diversos trastornos, a saber:

La hipofunción córticosuprarrenal, se traduce en una neta disminución en los valores de los 17-cetoesteroides eliminados. Así, en la enfermedad de Addison, la eliminación disminuye notablemente: 5 mg o menos por día en el hombre y en la mujer la eliminación es casi nula.

La tercera parte de la eliminación normal, corresponde a las gonadas masculinas; toda hipofunción de dichos órganos, origina una disminución de los 17-cetoesteroides eliminados.

Los trastornos hipofisiarios, pueden disminuir la cantidad eliminada de dichos esteroides; es muy escasa o nula en el hipopituitarismo.

Las disfunciones de origen tiroideo, pueden dar lugar a una disminución en la eliminación de los 17-cetoesteroides.

Las afecciones hepáticas, se traducen en una disminución de los valores (Tepperman y Engel, 1942; Morató Manaro, 1945).

Durante el estado de desnutrición, se encuentra una disminución de los valores (anorexia, anemia, alteraciones gastro intestinales, traumatismo).

En el curso de las infecciones, se presenta una disminución hasta del 30 % de los valores (Morató Manaro, 1945).

La fiebre tifoidea, enfermedad infecciosa aguda, origina meiopragias viscerales y dentro de éstas, lesiones suprarrenales que por su importancia, imprimen modalidades propias en la evolución, pronóstico y tratamiento. La sintomatología en la tifoidea, nos muestra al máximo la presencia de los signos que coinciden con los de la insuficiencia suprarrenal, ésto es: la astenia, adinamia o fatigabilidad exagerada; la hipotensión, signo cardinal que es precoz y sostenido; el adelgazamiento que es muy grande; las alteraciones gastrointestinales, siempre presentes. El signo o maniobra de Rogoff (1928-32-42) es positivo (Friedmann, 1937).

PARTE EXPERIMENTAL

Para nuestras determinaciones, se trabajó siempre sobre el total de la orina emitida en las 24 horas, recogidas en frascos conteniendo 50 ml. de ácido clorhídrico 1 : 1; llevadas luego con ácido clorhídrico concentrado hasta alcanzar una concentración del 10 %; calentadas rápidamente con agitación y mantenidas en ebullición durante 10 minutos, al cabo de los cuales se enfriaban bajo el chorro de agua.

Previo el agregado de unos 10 gramos de cloruro de sodio, se extraen las muestras con tetracloruro de carbono durante una hora y

cuarto, en el extractor continuo con agitación mecánica propuesto por Repetto y Drewes (1947).

El extracto obtenido se lava tres veces con porciones de 25 ml. de hidróxido de sodio al 4 %. En el último lavado alcalino, se añade 2 ó 3 gramos de hidrosulfito de sodio y se agita persistentemente la ampolla cerrada, hasta lograr la decoloración o alcanzar un color amarillento sucio débil de la solución en tetracloruro de carbono; la solución acuosa se colorea en pardo. En la gran mayoría de los extractos, llamó la atención la falta de coloración de los mismos, debiendo recurrirse sólo en algunos a la decoloración por el hidrosulfito.

Se lava luego con 2 ó 3 porciones de ácido clorhídrico diluído al 2 % y luego con abundante agua. Se deja reposar el extracto para facilitar la separación del agua, eliminándose la opacidad que ella comunica a algunos extractos por filtración por papel seco.

Se concentra al vacío, calentando en baño de agua hasta sequedad, completando el secado en desecador de vacío sobre ácido sulfúrico y soda cáustica.

Sobre el residuo disuelto en alcohol purificado, se practica la reacción de Zimmermann, siguiendo las indicaciones de Holtorff y

RESULTADOS OBTENIDOS

CASO	F. Clínica	Tratamiento	mg. 17 - cetoesteroides elim. en 24 horas		
			Período estado	Convalescenc.	Alta
1. — H. N. V. 5 años	Común	Sintomático	1	—	1,5
2. — A. F. 4 años	Común	Sintomático Ac. ascorbico	1,3	—	1,8
3. — R. B. 11 años	Común Recrudescencia	Sintomático Ac. ascórbico Cortina 24 ml.	1,4	—	2,5
4. — V. del A. 14 años	Común	Sintomático	1,4	—	2,6
5. — R. B. 14 años	Severa	Sintomático Ac. ascórbico Cortina 26 ml.	1,2	—	1,9
6. — R. U. 19 años	Común Recrudescencia Flebitis	Sintomático Ac. ascórbico Cortina 26 ml.	1,5	2,8	—
7. — O. O. K. 17 años	Severa. Insuficiencia hepatorrenal Fallece	Sintomático Ac. ascórbico Cortina 34 ml.	3,1	—	—
8. — J. A. C. 21 años	Severa Recrudescencia	Sintomático	3,1	3,8	—

CASO	F. Clínica	Tratamiento	mg. 17 : cetoesteroides e im. en 24 horas		
			Per. estado	Convalescenc.	Alta
9. — F. I. 19 años	Severa Recrudescencia	Sintomático Ac. ascórbico Cortina 16 ml.	1,7	4,3	6,5
10. — H. A. 33 años	Severa	Sintomático Ac. ascórbico Cortina 14 ml.	3,4	—	4,9
11. — S. F. 52 años	Severa. Insuficiencia hepática Fallece	Sintomático	4,8	—	—
12. — R. M. 33 años	Común	Sintomático	3,8	4,3	—
13. — J. B. 46 años	Severa Fallece	Sintomático	4		—
14. — D. D. M. 27 años	Común. Síndrome seudoperitoneal	Sintomático	4	5,6	—
15. — J. A. G. 30 años	Común. Perforación intestinal Peritonitis Fallece	Sintomático	4,6 Operación 3,1	—	—
16. — A. D. 51 años	Severa Fallece	Sintomático Ac. ascórbico DOCA 110 mg.	6,1	—	—
17. — C. B. 31 años	Severa. Perforación intestinal. Peritonitis. Fallece	Sintomático Ac. ascórbico DOCA 70 mg.	3,6	—	—
18. — C. B. 23 años	Severa. Perforación intestinal Peritonitis Fallece	Sintomático	3,7	—	—
19. — F. F. 34 años	Severa. Perforación intestinal Peritonitis Fallece	Sintomático	3,9	—	—
20. — E. S. 39 años	Común	Sintomático	3,6	—	—
21. — R. M. 19 años	Común	Sintomático	2,4	3,9	—
22. — E. M. 17 años	Severa. Perforación vesicular Peritonitis Recuperado	Sintomático Ac. ascórbico DOCA 45 mg.	1,4 antes perf. 1,5 desp. perf. y operación	2,7	4,4

Koch (1940). Las lecturas fueron hechas en el fluorofotómetro de Pfaltz y Bauer modelo "B", calibrado con una solución standard de dehidroisoandrosterona. Para ponerse a cubierto de errores por variaciones en los reactivos, conviene hacer también además del blanco, un testigo con solución standard de dehidroisoandrosterona (Repetto y Drewes (1947).

Los valores informados, son los promedios obtenidos en tres lecturas con distintas cantidades de extracto.

Como se ha detallado en el cuadro con los resultados, además del tratamiento sintomático, se ha inyectado Cortina, Doca (acetato de desoxicorticosterona) y Acido ascórbico. La importancia del ácido ascórbico en la función suprarrenal, ha sido estudiada por Giroud (1940) quien demuestra que la formación de las hormonas corticales, depende de la presencia de ácido ascórbico en las suprarrenales, hecho confirmado por G. Sayers (1944).

En todos estos enfermos hemos dosado el contenido en ácido ascórbico, en sangre y en orina (método del 2-6 diclorofenolindofenol). En todos los casos se halló un franca hipoavitaminosis C; en las formas severas fueron encontrados valores de 0,17 mg. por 100 ml. de plasma.

Las dósis suministradas a nuestros enfermos, tanto de cortina como de doca, no han producido aumento en la eliminación de los 17-cetoesteroides neutros urinarios. Cuyler y col. (1942) demuestran que la doca no aumenta dicha eliminación.

RESUMEN

Se estudian 22 casos de fiebre tifoidea (todos varones), realizándose 40 dosajes de la eliminación de los 17-cetoesteroides neutros urinarios, durante el período de estado, convalescencia y alta de los enfermos.

Los resultados obtenidos muestran una disminución grande en la eliminación de los 17-cetoesteroides neutros urinarios. De aquí deducimos que estamos en presencia de una grave hipofunción suprarrenal, que en los casos recuperados muestra ser reversible.

La dosis de DOCA administrada (110 mg.), de cortina (34 ml.) y dosis diarias de 500 mg. de ACIDO ASCORBICO no aumentan la eliminación de los 17-cetoesteroides.

Sección *Organoterapia*
Instituto Bacteriológico "Malbrán"
Secretaría de Salud Pública

Clínica de *Enfermedades Infecciosas*
Sala 29
Hospital Muñiz de Buenos Aires

BIBLIOGRAFÍA

BAUMANN y METZGER (1940. — *Endocrinol.* **27**, 664.
CALLOW y col. (1939). — *J. Endocrin.* **1**, 76.
CHOU y WANG (1939). — *Chinese J. Physiol.* **14**, 151.
CUYLER y col. (1942). — *J. Clin. Endocrin.* **2**, 373.
DOBRINER y col. (1948). — *J. Biol. Chem.* **172**, 241.
DOBRINER y col. (1942). — *Science.* **95**, 534.
FRASER y col. (1941). — *J. Clin. Endocrin.* **1**, 234.
FRIEDGOOD y GARGILL (1938). — *J. Clin. Invest.* **17**, 504.
FRIEDMANN y col. (1937). — *New York J. Med.* **37**, 1131.
GIROUD y LEBOLND (1934). — *Comp. Rend. Soc. Biol.* **115**, 705.
GIROUD *y col.* (1940). — *Comp. Rend. Soc. Biol.* **134**, 100.
HOLTORFF y KOCH (1940). — *J. Biol. Chem.* **135**, 377.
MORATÓ MANARO (1945). — *Arch. Urug. Med. Cirug. y Esp.* (Montevideo) **26**, 227.
MORATÓ MANARO (1946). — *Sao Paulo Médico,* Nº. de Enero, 40.
RAICES (1944-45). — *Medicina,* **5**, 152.
REPETTO y DREWES (1947). — *Anales Asoc. Quím. Argentina.* **35**, 5.
ROGOFF y col. (1926). — *Am. J. Physiol.* **78**, 711.
ROGOFF y col. (1932). — *J. Am. Med. Assoc.* **99**, 1309.
ROGOFF y col. (1942). — *J. Clin. Endocrinol.* **2**, 36.
SAYERS y col. (1944). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **55**, 238.
TALBOT y col. (1940). — *New England J. Med.* **223**, 369.
TEPPERMAN y ENGEL (1942). — *Metabolic Determinants of Adrenal Size and Funtion, Josiah Macy Jr. Foundation.*
WU y CHOU (1937). — *Chinese J. Physiol.* **11**, 413.