La verdad sobre los ANABOLICOS

Organon

H 65

LA VERDAD SOBRE LOS ANABOLICOS

Organon

INDICE

PREFACIO ..... Pág. 1
INTRODUCCION 5
Historia y datos preliminares 5
1. Comienzo y evolución de la terapéutica anabólica..... 5
2. Disociabilidad de las diversas actividades farmacodinámicas de los anabólicos..... 6
3. Conclusiones 8
CAPITULO PRIMERO 10
Metabolismo proteíco y anabólicos 10
Las proteínas y su metabolismo 11
Causas que llevan a la depleción proteíca 12
Consecuencias de la depleción de proteínas ... 14
Ciclos degenerativos 15
Metabolismo proteíco 16
CAPITULO SEGUNDO 24
Farmacodinamia de los anabólicos 24
1. Concepto y definiciones generales 24
2. Cuestiones relativas al modo y nivel de la acción de los anabólicos..... 26
3. Efectos andrógenos de los anabólicos y orden en que aparecen 30
4. Efectos generales de los anabólicos 36
CAPITULO TERCERO 41
Terapéutica anabólica 41
Introducción 41
El problema de los efectos secundarios 42
Indicaciones generales 48
CAPITULO CUARTO
Experiencia clínica con los anabólicos Organon... 55
Anemias Refractarias y Aplásticas 55
Cáncer Mamario 57
Cirugía 59
Corticoterapia 62
Debilidad 64
Distrofias Musculares 66
Enfermedades del Hígado 68
Enfermedades Gastrointestinales 70
Enfermedades Tropicales 72
Insuficiencia Renal 74
Oftalmología 76
Osteoporosis 78
Pediatría 80
BIBLIOGRAFIA 83

LA VERDAD SOBRE LOS ANABOLICOS

En el décimo aniversario de la terapéutica anabólica

Para conmemorar el décimo aniversario de la aparición de Durabolin, hecho que señala el comienzo de la terapéutica anabólica, Organon publica este trabajo, que espera sea de utilidad a los señores médicos, a quienes muy cordialmente lo dedica.

Prefacio

La terapéutica anabólica propiamente dicha tuvo su verdadero comienzo en 1956, cuando Organon hizo asequible al uso clínico general el primer esteroide con acción proteopoyética altamente predominante: Durabolin.

En el transcurso de los 10 años que han pasado desde la introducción de Durabolin en el arsenal terapéutico, éste ha sido enriquecido con varios agentes anabólicos, entre los cuales ocupan lugar muy eminente otros dos productos de la investigación de Organon: Deca-Durabolin y Orgabolin.

Desde la aparición de Durabolin hasta la fecha se ha realizado una intensiva y amplia investigación experimental y clínica, dirigida a extender y profundizar el conocimiento farmacodinámico y terapéutico de los anabólicos. La información así reunida es inmensa y altamente ilustrativa, y es para Organon motivo de legítimo orgullo el hecho de que gran parte de la misma se haya obtenido mediante el estudio de

sus tres productos: Durabolin, Deca-Durabolin y Orgabolin. Con estos tres anabólicos, en efecto, han trabajado investigadores de más de 20 países, y los resultados obtenidos por ellos aparecen en más de un millar de artículos, publicados en las más prestigiosas revistas médicas de todo el mundo.

El valor de la terapéutica anabólica fue rápidamente reconocido desde que se dispuso de agentes adecuados. Tanta importancia se dió a esta modalidad terapéutica que, al principio, fue aplicada quizá con demasiada liberalidad y no siempre adecuadamente.

Incidentes y fracasos son inevitables en el periodo inicial del empleo clínico de todo agente realmente activo, y el caso de los anabólicos no ha sido excepción a este respecto.

Afortunadamente, pasado el entusiasmo del comienzo por una terapéutica cuya necesidad se había dejado sentir siempre, entusiasmo a veces fomentado desmesuradamente, se ha recorrido ya un buen trecho por el camino del uso prudente, justificado y mesurado de esta nueva forma de tratamiento. La extensísima experimentación clínica realizada ha llevado a conclusiones de gran utilidad práctica.

Los anabólicos son un recurso terapéutico poderoso e insustituible y, al igual que ocurre con cualquiera otro agente medicinal realmente activo, su uso clínico está regido por principios y normas insoslayables. Como es lógico, el conocimiento y respeto de tales principios y normas son las condiciones cuyo cumplimiento lleva al éxito terapéutico. En consecuencia, parte importante de este folleto estará dedicada a la exposición y justificación de tales requisitos esenciales.

En este folleto no se intenta dar noticia cabal de los conocimientos hasta ahora acumulados respecto a los anabólicos y su aplicación terapéutica; el objetivo que se pretende alcanzar queda limitado a ofrecer una visión de conjunto del estado actual de la terapéutica anabólica, haciendo hincapié, principalmente, en los aspectos relacionados con su aplicación práctica.

El contenido del presente folleto se ha ordenado en cinco partes: En la introducción se hace una breve recapitulación

histórica y se pasa directamente a formular las conclusiones que se deducen de la información que se expondrá en el resto del trabajo. El capítulo primero contiene algunos informes sobre el metabolismo de las proteínas y las causas que lo alteran, así como de las consecuencias que tienen los trastornos de dicho metabolismo. El capítulo segundo está dedicado a definir el concepto de anabólico y al estudio farmacodinámico de los esteroides que ejercen acción anabólica. En el capítulo tercero se exponen los principios y normas a que debe atenerse la terapéutica anabólica. El capítulo cuarto ofrece un resumen de los resultados logrados con los anabólicos Organon en las diversas indicaciones.

INTRODUCCION

HISTORIA Y DATOS PRELIMINARES

1. *Comienzo y evolución de la terapéutica anabólica*

En 1934, Kochakian y Murlin (48 bis) observaron que la administración de extractos de orina de animales machos a perros sometidos a regímenes de alimentación bien equilibrados hacía que estos últimos animales retuvieran nitrógeno y que, en consecuencia, el balance nitrogenado se hiciera positivo. Fue ésta la primera comprobación experimental de un hecho que ulteriormente habría de tener trascendentales consecuencias: las hormonas masculinas ejercen acción retentora sobre el nitrógeno. En 1938, Kenyon (46 bis) averiguó que, además de favorecer la retención de nitrógeno, la testosterona hace positivo el balance del calcio, potasio, fósforo y azufre; en consecuencia, aconsejó usar la hormona masculina con propósito terapéutico cuandoquiera que se considerase necesario intensar el anabolismo proteico. Foss (24), en 1939, empleó con tal fin la metiltestosterona, hormona andrógena activa por la vía oral. Habría de quedar para fecha ulterior averiguar con certeza si la retención del nitrógeno que consiguen las hormonas andrógenas se debe a la incitación de la función proteopoyética de las células (*acción proteoanabólica*) o, por el contrario, a que disminuyen la intensidad de los procesos proteocatabólicos o los hacen más lentos (*acción anticatabólica*), o a ambos mecanismos fisiológicos.

Lo que sí empezó a verse en seguida es que la función metabólica de la hormona masculina es hasta cierto grado disociable de su acción sexual específica. No obstante, pronto se demostró que la aplicación clínica de los andrógenos a la mujer o el niño, con el fin de estimular la retención de nitrógeno, implica provocar la aparición de alteraciones por masculinización o virilización*.

2. *Disociabilidad de las diversas actividades farmacodinámicas de los andrógenos*

En vista de que el uso clínico de los andrógenos con fines anabólicos está seriamente limitado por su actividad sexual específica y predominante, que implica la producción de alteraciones de índole masculinizante o virilizante, no pasó mucho tiempo sin que se intentara averiguar si las actividades andrógena y proteometabólica eran inseparables o, por el contrario, disociables; como es lógico, si este último fuera el caso, la obtención de un esteroide que ejerciese exclusiva o predominantemente la actividad proteometabólica de los andrógenos significaría un progreso considerable y haría posible aplicar al niño y a la mujer una terapéutica que obtiene efecto benéfico en gran número de casos, que es necesaria en otros muchos y que, en un tercer grupo de indicaciones, constituye el único e insustituible recurso curativo o paliativo.

Afortunadamente, pronto se descubrió que *los efectos sexual y metabólico consecuentes a la administración de los andrógenos son disociables*. En efecto, la introducción de ciertos cambios en la molécula de la testosterona u otros esteroides ha permitido obtener fármacos cuyo efecto proteometabólico predomina tanto sobre el efecto sexual específico, que hace posible su aplicación clínica a la mujer o al niño, con la seguridad o con muchas probabilidades de no causar efectos indeseables.

---

*A fin de evitar confusiones, hay que aclarar que las palabras masculinización y virilización se emplean en el siguiente sentido: *masculinización*, para designar la aparición en la hembra de caracteres sexuales propios del macho; *virilización*, para significar la aparición precoz de caracteres propios del hombre adulto en niños del sexo masculino.

El primer paso práctico lo dio Organon, quien, en 1956, introdujo Durabolin, el producto inyectable bien conocido, cuyo principio activo es el fenilpropionato de nor-androstenolona o, abreviadamente, nandrolona. En efecto, Durabolin fue el primer agente terapéutico cuya actividad proteometabólica predomina en grado tal que permite su aplicación terapéutica a sujetos de uno u otro sexo y de todas las edades, con la seguridad de lograr el beneficio clínico buscado y, en la gran mayor parte de los casos, sin causar efectos accesorios indeseables o calculando de antemano la probabilidad de producirlos y la posibilidad o imposibilidad de evitarlos o corregirlos.

Hoy por hoy, Durabolin es, entre todos sus congéneres, el que ha sido más amplia y profundamente estudiado experimental y clínicamente, hasta el punto de haberse constituido en el prototipo de los anabólicos inyectables de acción enérgica, pronta en su comienzo y de duración mediana.

A la aparición de Durabolin siguió la de varios otros esteroides con actividad proteometabólica, casi todos administrables por la boca, y algunos de ellos realmente estimables. Sin embargo, nuevamente correspondió a Organon dar un paso decisivo y plantar un nuevo hito en el camino del progreso terapéutico: el descubrimiento del decanoato de nandrolona, el cual, con el nombre de Deca-Durabolin, fue puesto a disposición del médico en 1959. Deca-Durabolin es un preparado inyectable cuyo efecto se prolonga unas cuatro semanas. Hoy por hoy es el anabólico de acción más intensa entre todos los productos de esta clase, sean de administración inyectable o peroral, y el más inocuo entre todos los que se aplican por la vía parenteral.

Por último, la más reciente contribución de Organon a la terapéutica anabólica ha sido el etilestrenol, bien conocido ahora con el nombre de Orgabolin. De este preparado cabe decir que es el de acción proteopoyética más intensa entre todos los anabólicos perorales, con la ventaja de que puede utilizarse con plena seguridad, siempre que no se sobrepasen las dosis cuya inocuidad ha sido rigurosa y reiteradamente confirmada, las cuales, por lo demás, son terapéuticamente

eficaces y suficientes, casi sin excepción. Orgabolin cubre todas las indicaciones generales de los anabólicos, y ha de considerarse el sustituto eficaz de los tradicionales reconstituyentes y tónicos, en su mayor parte, simples placebos.

3. *Conclusiones*

En las páginas que siguen encontrará el lector la justificación de las conclusiones que se exponen a continuación, en las cuales se resume el estado actual de la terapéutica anabólica:

1. Se cuenta con ciertos esteroides que ejercen acción proteoanabólica en forma muy diferenciada, predominante sobre cualquiera otra de sus eventuales actividades. A estos esteroides se los llama anabólicos o anabolizantes.
2. La aplicación terapéutica de los anabólicos está sólidamente fundamentada en conocimientos fisiológicos y patológicos, y su utilidad ha sido avalada por los resultados de una amplia experimentación clínica, llevada al cabo con estricto rigor científico.
3. La terapéutica anabólica tiene numerosas indicaciones, en muchas de las cuales es insustituible por ninguna otra forma de tratamiento.
4. La inmensa cantidad de conocimientos adquiridos permite formular ciertas normas por las que debe regirse la terapéutica anabólica; estas normas, debidamente aplicadas, hacen posible al médico alcanzar los siguientes objetivos:

   I. Obtener beneficio terapéutico definido, inasequible con ninguna otra medicación, en todos los casos en que está indicado modificar favorablemente el metabolismo proteico.

   II. En la gran mayor parte de los casos, lograr el efecto terapéutico pretendido sin tener que pagar por él efectos secundarios o complicaciones de clase alguna.

   III. En ciertos casos, bien definidos, prever con exactitud la posibilidad de que ocurra algún efecto secundario, calcular el grado de probabilidad y tomar con antelación las medidas oportunas para evitar la complicación o hacerla de severidad mínima.

   IV. En un reducido número de indicaciones, saber por adelantado que el logro de la finalidad terapéutica implica inevitablemente la producción de efectos secundarios y, en consecuencia, decidir, mediante el habitual juicio terapéutico, lo que más convenga en cada caso; es decir: si el beneficio previsible vale o no más que el perjuicio que se va a causar.

CAPITULO PRIMERO

METABOLISMO PROTEICO Y ANABOLICOS

No es factible, ni siquiera en grado de tentativa, tratar de la actividad farmacodinámica y la aplicación terapéutica de los anabólicos sin hacer continuas referencias al metabolismo de las proteínas.

Por otro lado, los conceptos sobre los cuales se estructuraba la doctrina fisiológica tradicional, en lo concerniente a dicha función vital, han perdido en gran parte su validez, como consecuencia de investigaciones realizadas en años recientes.

Una y otra razones justifican la inclusión en este folleto de un capítulo dedicado al metabolismo proteico. En este trabajo no se intenta hacer una exposición completa de tema tan complejo; su alcance es más modesto, por cuanto sólo se discutirán ciertos temas que se consideran indispensables al logro de la finalidad que persigue.

El propósito de este capítulo no es tanto dar noticia de conocimientos nuevos como integrar éstos con aquéllos de los antiguos que conservan su vigencia, en forma tal que los anabólicos dejen de aparecer como fármacos que, por alguna incógnita virtud, influyen benéficamente sobre entidades morbosas tan disímiles en todos los aspectos como el cáncer mamario metatástico y la anorexia; la detención del crecimiento y la retinopatía diabética; la osteoporosis y la colitis ulcerativa; la anemia aplástica y las miodistrofias.

Las proteínas y su metabolismo

Importancia esencial de las proteínas

Es bien sabido que las proteínas son los constituyentes esenciales de todos los seres vivos, desde el virus más sencillo hasta el hombre. Sin proteínas es inconcebible la vida, de la misma manera que no existe sustancia proteica alguna que no sea producto de la actividad de algún organismo viviente.

Es tan esencial el papel que representan las proteínas en los organismos vivientes que, por mucho que sobre su importancia se insista, nunca se incurrirá en el pecado de la exageración. En consecuencia, la adquisición de los anabólicos, fármacos que influyen favorablemente sobre el metabolismo de tan esenciales substancias, significa uno de los más considerables adelantos de la terapéutica moderna.

Las proteínas constituyen unas tres cuartas partes del peso total del cuerpo humano, excluída el agua, y no sólo son la principal materia estructural, sino también instrumentos funcionales indispensables de los cuales dependen las más importantes actividades vitales.

Al grupo de las sustancias proteicas pertenecen; por ejemplo: todas las enzimas o fermentos que rigen las funciones metabólicas; todas las hormonas, con excepción de las esteroides, o sea las corticosuprarrenales y las gonadales; los anticuerpos inmunitarios que defienden contra las infecciones; la sustancia contráctil de los músculos liso y estriado; ciertos vehículos que transportan sustancias de importancia vital, como la hemoglobina (portadora del oxígeno) o la ferritina (portadora del hierro). En rigor, es justo decir que son pocas o ninguna las actividades vitales que se realizan sin el soporte estructural y la intervención funcional de alguna proteína.

Estructura química de las proteínas: aminoácidos

Cada organismo viviente sintetiza sus propias proteínas estructurales y funcionales. Todos lo hacen partiendo de ciertas piezas constitutivas inmediatas, que son los aminoácidos. De éstos, el organismo humano es capaz de sintetizar algunos (*aminoácidos no esenciales*); no puede, en cambio, sintetizar

otros (*aminoácidos esenciales o indispensables*), los cuales, por consiguiente, ha de adquirir ya formados, con las proteínas de los alimentos. En total, los aminoácidos son 23, pero de ellos sólo ocho son esenciales para el ser humano adulto; a saber: isoleucina, leucina, metionina, lisina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina; durante el crecimiento, el niño parece necesitar otros dos más: arginina e histidina.

Diversidad estructural y especificidad de las proteínas

La totalidad o parte de los 23 aminoácidos integran todas las proteínas de todos los seres vivos. Una molécula de proteína está constituída por muchas moléculas de distintos aminoácidos, ligados entre sí por enlaces peptídicos (véase fig. 1) El número de moléculas de aminoácidos que integran la molécula de las distintas proteínas fluctúa entre algunos centenares y muchos millares. Las cualidades químicas, físicas y fisiológicas de las diferentes proteínas varían según cuántos y cuáles sean los aminoácidos que las integran y el orden en que éstos están encadenados.

La digestión desintegra las proteínas de los alimentos en sus aminoácidos constitutivos. Las células del organismo reagrupan y unen estos aminoácidos para formar las proteínas todas del cuerpo, las cuales tienen especificidad de especie; es decir: son distintas de las proteínas de cualquiera otro ser viviente. La especificidad de muchas de las proteínas no se limita a la especie; en una determinada especie cada individuo posee sus propias y diferentes proteínas, distintas de las de todos los demás. En el hombre, sólo son idénticas las proteínas de los hermanos univitelinos (gemelos idénticos).

Causas que llevan a la depleción proteica

1. *Ingreso insuficiente por*:
   a) Hipoalimentación proteínica.
   b) Hipoalimentación calórica, aunque ingrese suficiente proteína.
   c) Trastorno digestivo que:
      1. dificulta la digestión de las proteínas y la consecuente liberación de los aminoácidos de las mismas;

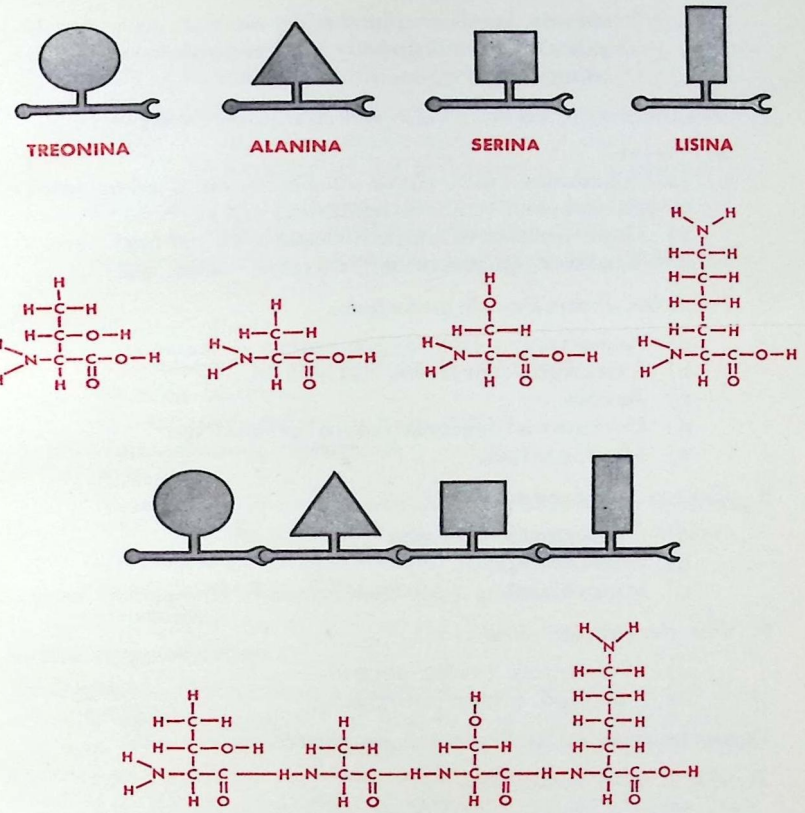


Fig. 1

Las figuras de la parte superior representan imaginariamente los cuatro aminoácidos mencionados. La diferente forma de la porción superior de estas figuras señala la diferencia de la estructura química de los respectivos núcleos centrales de dichos aminoácidos; esta diferencia se ve bien en las correspondientes fórmulas estructurales de la segunda fila. La barrita inferior es igual en todos estos aminoácidos; su extremo redondeado representa al grupo amínico; el extremo opuesto, en forma de pinza, corresponde al grupo ácido (carboxílico). En la fila tercera se representan gráficamente los tres enlaces peptídicos, cuya expresión química real puede observarse en la fórmula de la cuarta fila, correspondiente al tetrapéptido treonina-alanina-serina-lisina.

2. impide la absorción de los aminoácidos, producidos por la digestión de las proteínas de los alimentos.

2. *Predomino proteocatabólico por cualquier causa*:

a) Fiebre.
b) Enfermedadas consuntivas (tuberculosis y otras infecciones crónicas; tumores malignos, etc.)
c) Hipertiroidismo, hipercorticismo (Cushing), etc.
d) Traumas, quemaduras, fracturas óseas, etc.

3. *Pérdidas anormales de proteínas*:

a) Hemorragias (de sangre entera o plasma).
b) Proteinuria (nefrosis, nefritis, etc.).
c) Ascitis.
d) Dermatosis descamativas o exfoliativas.
e) Miodistrofias.

4. *Causas yatrógenas*

a) Operaciones mayores.
b) Corticoterapia.
c) Inmovilización (por enfermedad, enyesados, etc.).

5. *Por declinación vital*

a) Senescencia (vejez normal).
b) Senilidad (vejez patológica).

Consecuencias de la depleción de proteínas

A. *En el nivel metabólico*

Negativización del equilibrio nitrogenado (pérdida de nitrógeno).

Pérdida de potasio, calcio, fósforo y azufre.

Reducción de las reservas de grasa e hidrocarbonados.

B. *En los niveles estructural y funcional*

Detención del crecimiento.

Pérdida de proteínas celulares y extracelulares, estructurales y funcionales, con hipoproteinemia, anemia, atrofia o alteraciones del músculo.

liso y estriado, mucosa intestinal, hígado y riñón; deterioro de la matriz ósea y descalcificación del esquelto, etc.

Disminución de las proteínas activas, como hormonas, enzimas, anticuerpos, etc. y consecuente alteración de las funciones en que intervienen.

Deterioro de las funciones intestinal, hepática, renal y de las glándulas digestivas, etc.

Reducción de la eficiencia muscular, miocardio inclusive.

C. *En el nivel clínico*

Anorexia y alteraciones de la digestión.
Pérdida de peso.
Disminución del vigor y la fuerza.
Fatigabilidad, cansancio.
Edema.
Retardo de la cicatrización de las heridas y quemaduras y de la consolidación de las fracturas.
Propensión a la infección.
Poca resistencia a los estrés.
Caquexia.

Ciclos degenerativos

La depleción de proteínas repercute con especial intensidad sobre la mucosa intestinal, el hígado y el riñón, cuyas proteínas son muy lábiles y disminuyen con rapidez. Como estos órganos contribuyen en forma importante al metabolismo general y al de las proteínas, el trastorno de su eficacia funcional, causado por la pérdida de proteínas, influye nocivamente sobre la digestión y el metabolismo de estos nutrimentos. En consecuencia, se agrava la carencia proteica.

Se establece así un *"ciclo degenerativo"*, que conduce al progresivo trastorno de todas las funciones orgánicas, y en el que los mismos trastornos van sucediéndose en el mismo orden, y cada vez más graves, en un ciclo cerrado. Estos "ciclos degenerativos" van haciéndose cada vez más difíciles de invertir, hasta que, en último término, ya no es posible romperlos.

Una vez instituido el ciclo degenerativo, resultan ineficaces las medidas dietéticas, y sólo puede romperse proporcionando un enérgico estímulo proteopoyético y anticatabólico.

Metabolismo proteico

El estudio del metabolismo proteico proporciona el fundamento para las aplicaciones terapéuticas de los anabólicos. El conocimiento de las nociones que siguen facilitará en muchas ocasiones la decisión de emplear estos fármacos, aun cuando se trate de una indicación no señalada concretamente todavía.

Embalse de aminoácidos (fondo metabólico de nitrógeno)

Una vez digeridas las proteínas de los alimentos, los aminoácidos resultantes son absorbidos en el intestino, pasan a la circulación e inician su ciclo metabólico.

La doctrina bioquímica tradicional admitía dos vías metabólicas para los aminoácidos: los aminoácidos provenientes de la desintegración de las proteínas corporales serían catabolizados, transformados en productos de desecho y eliminados; por otra parte, los aminoácidos procedentes de los alimentos serían utilizados para reponer las proteínas perdidas y, de haber algún restante, éste sería catabolizado y eliminado.

En la actualidad, y gracias sobre todo a experimentos realizados con aminoácidos marcados con nitrógeno radiactivo, prevalece un concepto muy distinto: los aminoácidos provenientes de la desintegración de las proteínas corporales se mezclan con los que proceden de las proteínas de los alimentos y constituyen un *"embalse de aminoácidos"*. De este embalse, constituido por las aportaciones endógena y exógena, toman las células del organismo los aminoácidos que necesitan para sintetizar las proteínas (Véase fig. 2).

Ciclo de los aminoácidos

La sangre contiene unos 25 mg de aminoácidos por 100 ml. Durante el periodo digestivo esta cantidad aumenta poco, lo que indica que los aminoácidos son rápidamente retirados del plasma y absorbidos por las células. Una vez que los aminoácidos han penetrado en las células se combinan entre sí con gran rapidez para formar proteínas. La concentración intra-

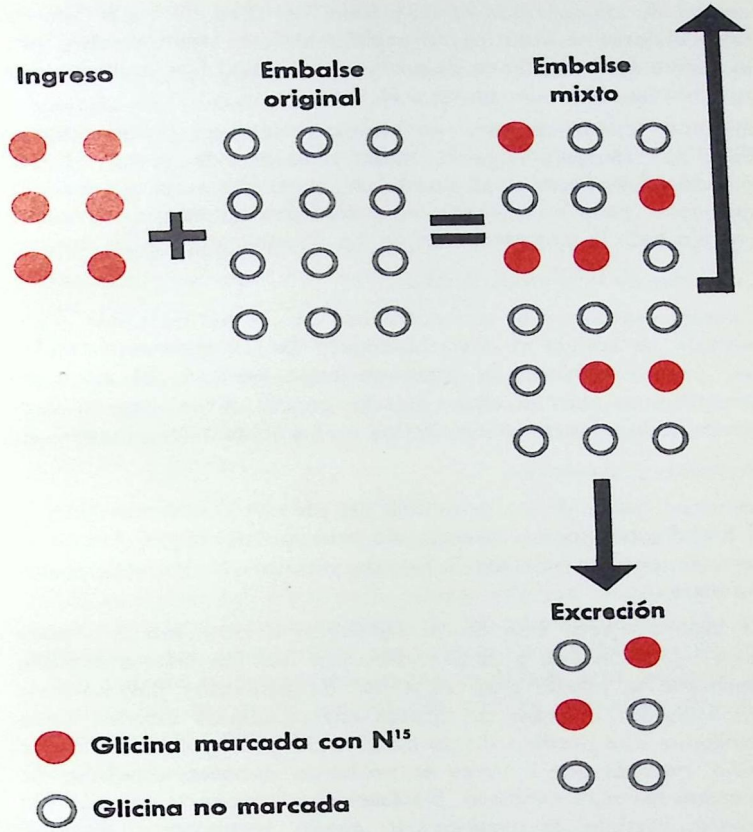


Fig. 2

Diagrama imaginario para representar aproximadamente el destino metabólico de los aminoácidos en el cuerpo.
A un animal adulto en balance nitrogenado equilibrado se le administra glicina marcada con N^{15}. Como este animal no necesita nitrógeno, según la doctrina metabólica tradicional, la glicina marcada debería desintegrarse y todo el N^{15} aparecer en forma de urea en la orina. En realidad, se excreta una cantidad de urea adicional, equivalente a la de glicina administrada; pero sólo una pequeña cantidad del N^{15} aparece en la orina. (Cantarow y Schepartz, Biaquímica, 3a. Ed. Interamericana, S. A., México, 1964).

celular de aminoácidos es muy baja. Muchas de las proteínas intracelulares se desintegran rápidamente en aminoácidos, por la acción de las enzimas llamadas catepsinas. Los aminoácidos resultantes pasan de nuevo a la sangre.

Algunos tejidos abundan en proteínas fácilmente desintegrables; por ejemplo: hígado, riñón y mucosa intestinal. Estos órganos funcionan a modo de depósito de aminoácidos, ya que estas proteínas lábiles se desintegran con gran rapidez cuando baja la concentración de los aminoácidos en la sangre.

Gobierno de la aminoacidemia

Cuando disminuye la concentración de los aminoácidos plasmáticos, se acelera el desdoblamiento de las proteínas celulares, para restablecer la aminoacidemia normal. El estímulo que pone en marcha esta reacción parece ser el propio descenso de la concentración de los aminoácidos del plasma.

Proteínas plasmáticas

La mayor parte de las proteínas del plasma son formadas por el hígado; otra parte, constituída principalmente por los anticuerpos, proviene de los linfocitos y otras células reticuloendoteliales.

El hígado ejerce función proteopoyética muy intensa, pues llega a fabricar 100 g de proteínas por día. En ciertos estados morbosos se pierde gran cantidad de proteínas plasmáticas; por ejemplo: en caso de ciertas enfermedades renales (que ocasionan una pérdida diaria de 20 a 30 g de proteínas con la orina, pérdida que a veces se prolonga durante años), o de quemaduras muy extensas. En tales condiciones, a pesar de la enorme pérdida, la proteinemia puede mantenerse normal, siempre que el hígado sea funcionalmente suficiente.

Reposición de la pérdida proteínica de los tejidos

Cuando algún tejido experimenta pérdida proteínica importante, puede reponerla en parte a expensas de las proteínas plasmáticas. En consecuencia, estas proteínas del plasma constituyen una reserva de proteínas lábiles para el aprovisionamiento inmediato de aminoácidos en beneficio de los tejidos que los requieren.

Equilibrio reversible entre las proteínas del plasma y las de las células

La rapidez con que el hígado forma proteínas para el plasma depende de la cantidad de aminoácidos en la sangre. Si escasean éstos, se reduce la síntesis de aquéllas. Por el contrario, si en la sangre hay exceso de proteínas, mientras que faltan en las células, se utilizan proteínas plasmáticas para producir proteínas celulares.

Entre las proteínas tisulares totales y el total de las proteínas plasmáticas se mantiene una relación constante de 33:1, incluso durante el estado de inanición.

Pérdida obligada de proteínas

El organismo en estado de inanición pierde unos 30 g de proteínas por día, pérdida a la que se llama *obligada*. Para cubrir esta pérdida se recomienda ingerir proteínas en exceso, unos 75 g diarios.

Valor cualitativo de las proteínas

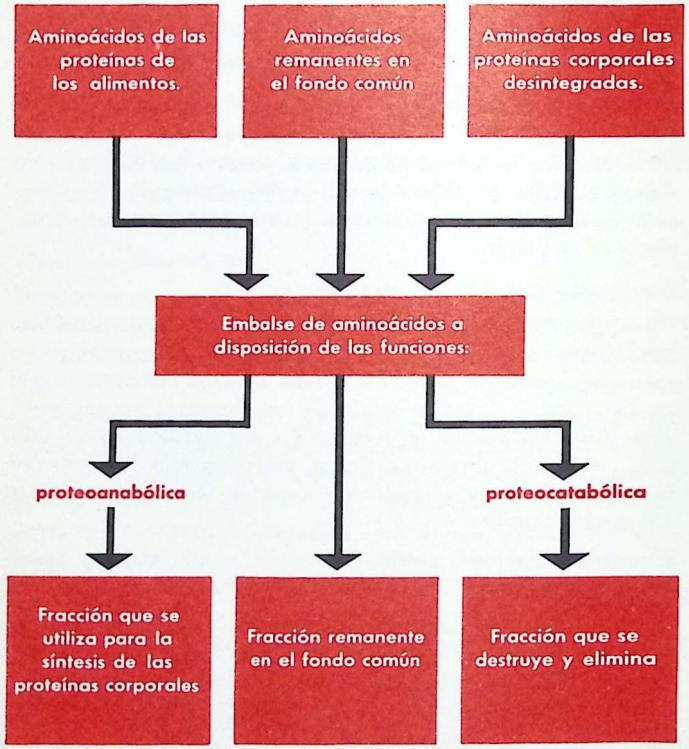
Para que las proteínas ingeridas puedan ser asimiladas debidamente, es necesario que los aminoácidos esenciales que contienen guarden entre sí la misma relación cuantitativa que en los tejidos. Si las proteínas de los alimentos no contienen alguno de los aminoácidos esenciales, los demás resultan inútiles, porque la formación de las proteínas está limitada por la cantidad de aquel aminoácido que se encuentra presente en menor cantidad.

Equilibrio reversible entre las proteínas y los aminoácidos

Como se pueden sintetizar proteínas celulares partiendo de los aminoácidos del plasma y estas proteínas son susceptibles de desintegrarse y regresar a la sangre convertidas en aminoácidos, se mantiene un equilibrio constante entre las proteínas celulares y los aminoácidos plasmáticos.

Cuando un tejido pierde proteínas, las recupera sintetizándolas a partir de los aminoácidos plasmáticos. A su vez, estos aminoácidos son repuestos gracias al desdoblamiento de las proteínas de otros tejidos. Las células cancerosas sintetizan

Marcha general del metabolismo proteínico y formación del embalse de aminoácidos (fondo común)



proteínas con gran rapidez, para lo cual toman proteínas del plasma, es decir, en último término, de otros tejidos.

Almacenamiento limitado de proteínas

Las células sólo pueden contener cierta cantidad de proteínas, y si ésta es sobrepasada, el exceso se desdobla y los aminoácidos resultantes se vierten en la sangre.

Las proteínas como fuente de energía

Salvo que se ingieran proteínas en exceso, el organismo obtiene de los hidrocarbonados y las grasas la energía que le es necesaria, salvo la que deriva de la combustión de los 30 g de proteínas que constituyen la pérdida obligada. Una vez agotadas las reservas de hidrocarbonados y grasas, el organismo quema proteínas.

Gobierno hormonal del metabolismo proteico

La función proteopoyética es una actividad celular espontánea; pero la rapidez e intensidad con que se realiza depende de la influencia reguladora de varios factores, entre ellos, ciertas hormonas.

Hormonas que estimulan la síntesis proteica

Hormona del crecimiento (somatotrofina). La hormona del crecimiento acelera la síntesis proteica de las células a expensas de los aminoácidos circulantes. El mecanismo de su acción es desconocido, pero se sabe que para producir su efecto necesita la presencia de insulina y tiroxina.

Insulina. Cuando falta insulina se suspende la síntesis proteica. Parece que la insulina es indispensable para el paso de los aminoácidos a través de la membrana celular. Por otro lado, como la insulina también favorece el paso de la glucosa a través de dicha membrana, podría ser que al aumentar la concentración intracelular de este azúcar disminuyese la cantidad de proteínas que la célula desintegra para obtener energía. Estos aminoácidos no destruidos quedarían en disposición de combinarse para formar proteínas.

Testosterona. Aumenta mucho el depósito de proteínas en los tejidos, sobre todo la proteína contráctil del músculo. Su ac-

ción difiere de la que ejerce la somatotrofina, ya que ésta, al parecer, aumenta indefinidamente las proteínas, mientras que la testosterona deja de actuar cuando ya ha conseguido cierto efecto, y no deposita mayor cantidad de proteínas aunque se siga administrando.

Estrógenos. Actúan en forma parecida a la de la testosterona, pero con menor intensidad.

Hormonas proteocatabólicas

Hormona corticosuprarrenal. Disminuye la cantidad de proteínas de los tejidos y aumenta la aminoacidemia. Por otro lado, esta hormona aumenta las proteínas del plasma y de la sangre, o sea que obra sobre estos sistemas en sentido opuesto a como actúa sobre los demás tejidos. El hígado utiliza los aminoácidos plasmáticos, cuya cantidad aumenta por la acción de la hormona, para sintetizar proteínas propias y para el plasma.

Tiroxina. Si el organismo queda privado de carbohidratos y grasas, la tiroxina estimula la desintegración de las proteínas. Por otro lado, cuando la cantidad de hidrocarbonados o grasas es suficiente y el plasma contiene aminoácidos en cantidad bastante, la tiroxina favorece la proteopoyesis.

La falta de tiroxina detiene el crecimiento, porque se inhibe la síntesis proteica, Al parecer, esta hormona no influye directamente sobre la proteosíntesis, sino que su acción consiste en acelerar la anabolia o la catabolia proteicas.

Balance nitrogenado y su significación

Prácticamente, puesto que todo el nitrógeno amínico de los alimentos pertenece a las proteínas y, por otro lado, casi todo el nitrógeno resultante de la catabolización de las proteínas aparece en la orina en forma de urea, la medida del nitrógeno amínico de los alimentos y la del nitrógeno ureico de la orina ofrece una idea muy aproximada de la tendencia del metabolismo proteico; es decir: informa si predomina el proteoanabolismo sobre el proteocatabolismo, si éste prevalece sobre aquél o si entre el uno y el otro existe un equilibrio neutro.

Al cociente de dividir el número que expresa la cantidad de nitrógeno alimentario ingresado en determinado periodo entre el que expresa la cantidad de nitrógeno ureico eliminado en el mismo lapso se lo llama *cociente nitrogenado* o *balance nitrogenado.*

Factores que influyen sobre el balance nitrogenado

El balance nitrogenado es el valor del cociente entre el ingreso y el gasto de nitrógeno; por tanto, teóricamente, varía en función del aumento o disminución del uno y el otro o de los dos a la vez.

El valor del balance nitrogenado se hace mayor cuando se aumenta el ingreso, si el gasto permanece igual; por el contrario, disminuye cuando aumenta el gasto mientras el ingreso no varía (así puede ocurrir, por ejemplo, con el sujeto sometido a la corticoterapia).

Por consiguiente, el cociente nitrogenado por sí mismo nada indica acerca de cuál es el cambio metabólico concreto en cuya virtud se ha modificado su valor en un caso determinado. En la clínica la estimación del balance nitrogenado se practica raras veces.

En la práctica debe suponerse que existe balance nitrogenado negativo, y proceder en consecuencia, cuando actúa alguna de las causas que se enumeran en las págs. **12 y 14.**

CAPITULO SEGUNDO

FARMACODINAMIA DE LOS ANABOLICOS

1. Conceptos y definiciones generales

¿Qué son los anabólicos?

Se suele designar con el nombre de *anabólicos* a ciertos esteroides cuya acción sobre el organismo se traduce en una *modificación favorable del metabolismo proteico*. En la práctica, este cambio se expresa convenientemente y con suficiente exactitud refiriéndolo al metabolismo del nitrógeno; se dice, en consecuencia, que *los anabólicos inclinan hacia la positividad el balance nitrogenado o lo hacen realmente positivo*. Como se verá en seguida, esta definición resulta un tanto imprecisa, por cuanto sólo toma en cuenta el resultado neto de la acción de estos fármacos, sin considerar cuál es el mecanismo en cuya virtud se produce.

¿Estímulo anabólico o freno anticatabólico?

Bajo la acción de un anabólico, y siendo adecuada la alimentación, el balance del nitrógeno tiende a equilibrase o a hacerse positivo; pero a este mismo resultado puede llegarse por dos opuestos mecanismos, actuando aislada o conjuntamente: 1, intensificación de la *proteopoyesis* o función formadora de proteína; 2, disminución de la intensidad de los procesos de desintegración de las proteínas corporales.

Se comprende claramente que sólo si el esteroide actúa por el primero de los mencionados mecanismos merecerá con razón

el nombre de anabólico; en el segundo caso, su acción sería meramente *anticatabólica*.

La importancia de esta distinción no es solamente teórica, sino práctica. En efecto, es evidente que, en ciertas situaciones clínicas, conviene estimular realmente el anabolismo proteico (por ejemplo, para acelerar el crecimiento, aumentar la masa muscular o imprimir mayor rapidez a un proceso de reparación); por el contrario, en otras circunstancias será útil la acción anticatabólica; por ejemplo: en el caso de un tratamiento prolongado con corticoides. Las más de las veces, sin embargo, el resultado será mejor si el agente que se emplea es genuinamente anabólico, al mismo tiempo que anticatabólico. Conviene decir, desde ahora, que los tres anabólicos Organon, Durabolin, Deca-Durabolin y Orgabolin, ejercen esta doble acción y son, por tanto, proteopoyéticos-antiproteolíticos; o sea: anabólicos-anticatabólicos.

Los anabólicos desde el punto de vista químico.

Ya se ha dicho que los anabólicos pertenecen a la familia química de los esteroides, la cual abarca también las hormonas corticosuprarrenales y las sexuales masculinas y femeninas.

Los anabólicos nacieron como resultado de los trabajos realizados con el fin de obtener fármacos en los cuales apareciesen disociadas las actividades fisiológicas de los andrógenos (véase la pág. 5), de manera que el efecto proteometabólico que producen dichas hormonas predominase hasta tal grado sobre el efecto sexual específico, que hiciera posible el tratamiento de los niños de uno u otro sexo y de las mujeres. Muchos de los anabólicos apenas conservan una remota semejanza estructural con la testosterona.

Definición precisa de los anabólicos

De las nociones que anteceden se deduce una definición neta y exclusiva de los anabólicos, que prescinde de innecesarios antecedentes históricos y se conforma adecuadamente al concepto que actualmente se tiene de estos agentes terapéuticos; es la siguiente:

Los anabólicos son esteroides artificiales, no existentes en la naturaleza, que ejercen sobre el organismo humano una acción altamente predominante: estimular la función proteopoyética de las células, o sea la función vital esencial y primaria.

2. Cuestiones relativas al modo y nivel de la acción de los anabólicos

Acción fundamental de los anabólicos

Acaba de decirse que los anabólicos activan o estimulan la función proteopoyética, o sea la formación de las proteínas, a cuyo fin las células utilizan los aminoácidos existentes en el "embalse" de nitrógeno del organismo (véase pág. 16).

Dado que las proteínas todas, tanto las celulares como las extracelulares, son exclusivamente producidas por las células, no cabe duda de que los anabólicos ejercen su acción al nivel celular.

Se supuso en otro tiempo que la función de los anabólicos sería favorecer el paso de los aminoácidos a través de la membrana celular; pero trabajos recientes parecen demostrar que dichos agentes actúan en el interior de la célula, al nivel de los dos sistemas proteopoyéticos; el citoplásmico, regido por el ácido ribonucleico (RNA) y el nuclear, gobernado por el ácido desoxirribonucleico (DNA). Actualmente se trabaja intensamente para averiguar en qué forma se ejerce la acción estimulante de la proteopoyesis sobre el uno y el otro sistemas intracelulares.

Reacción de las diferentes células al estímulo anabólico

En general, las células de los distintos tejidos reaccionan de dos diferentes maneras: 1, aumento de la cantidad de proteínas citoplásmicas, que se traduce en el crecimiento del volumen de la célula; 2, aumento de la cantidad de las proteínas citoplásmicas, seguido de la multiplicación de la célula, hecho éste que indica participación nuclear.

En el primer caso, el crecimiento del tejido cuyas células han sido estimuladas por el anabólico se realiza por simple *hipertrofia*, sin aumento del número de las células que lo componen.

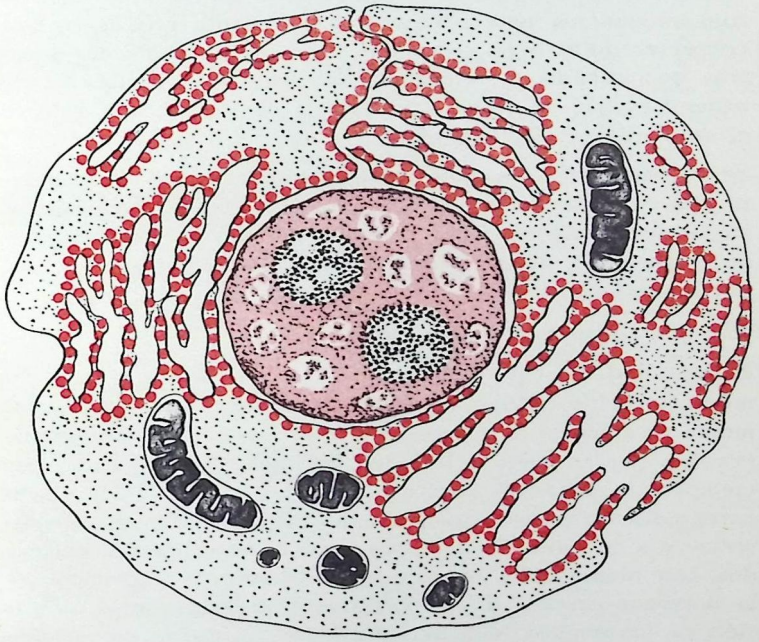


Fig. 3

Representación diagramática de una célula. Los puntos que bordean las paredes del retículo citoplásmico son los ribosomas, es decir, los "laboratorios" de proteosíntesis regida por ácidos ribonucleicos. Adviértase que el retículo comunica con el espacio extracelular, a través de minúsculas aberturas de la membrana de la célula.

En el segundo caso, el aumento del volumen del tejido de que forman parte las células estimuladas por el agente anabólico se debe principalmente a la multiplicación de éstas; se trata, por tanto, de crecimiento por *hiperplasia*.

Hay indicios para suponer que la hiperplasia, o multiplicación del número de las células, va precedida por una fase de crecimiento por *hipertrofia*.

Estos hechos podrían tener importancia, pòr cuanto lo habitual es que los tejidos cuya masa aumenta por hiperplasia conserven total o parcialmente el volumen alcanzado, mientras que cuando el crecimiento se debe a la hipertrofia, lo normal es que, al cesar la influencia del agente que provocó el desarrollo, el tejido regrese a su volumen inicial.

Se conocen ejemplos muy netos de ambas formas de respuesta a la estimulación de los anabólicos; así, se ha comprobado, en ciertos animales, que el músculo estriado y el riñón crecen por hipertrofia, mientras que las vesículas seminales lo hacen por hiperplasia.

¿En qué consiste la acción anticatabólica?

En realidad, no cabe hablar de acción anticatabólica propiamente tal, sino cuando el agente empleado se opone directamente a la acción desintegradora que sobre las proteínas corporales ejercen ciertos factores endógenos o exógenos; por ejemplo: la hormona corticosuprarrenal natural o los glucocorticoides sintéticos que imitan la acción de la misma. Al parecer, y a juzgar por los resultados de experimentos realizados con aminoácidos marcados con nitrógeno radiactivo, ni la hormona cortical ni los corticoides se oponen a la utilización de los aminoácidos de los alimentos para formar proteínas corporales (lo cual sería, en realidad, una acción antianabólica), sino que incitan la desintegración de las proteínas del cuerpo, lo cual constituye una auténtica acción catabólica.

Valoración de los anabólicos

Esencialmente, la valoración de un anabólico consiste en averiguar en qué grado se disocian sus efectos anabólico (somático) y sexual (androgénico).

La valoración se realiza comparando la magnitud de los efectos somático y androgénico del fármaco problema con la magnitud de los mismos efectos producidos por el andrógeno tipo, que suele ser la testosterona o un derivado adecuado de la misma.

La fórmula general para la valoración de un anabólico es la siguiente:

$$\frac{\text{efecto anabólico del esteroide problema}}{\text{efecto anabólico de la testosterona}} = \text{It}$$

$$\frac{\text{efecto andrógeno del esteroide problema}}{\text{efecto andrógeno de la testosterona}} = \text{Ip}$$

$$\frac{\text{It}}{\text{Ip}} = \text{cociente anabólico: andrógeno}$$

Son varios los métodos que se usan para esta valoración. Un método muy frecuentemente aplicado y adecuado es el de Hershberger. Como índice de la respuesta anabólica se toma el aumento de peso que experimenta el músculo elevador del ano de la rata macho castrada, sometida a la acción de determinada dosis del esteroide problema. Como índice del efecto andrógeno se toma el aumento de peso que experimentan las vesículas seminales del mismo animal.

Paralelamente, se miden los mismos efectos en otros animales tratados con dosis iguales de testosterona.

En cada uno de estos pasos se emplea un número considerable de animales, y se usan los valores promedios.

Para que la prueba tenga valor es necesario que el derivado de la testosterona sea igual o muy parecido al derivado del esteroide problema, por lo que respecta a la vía de administración, rapidez de absorción, permanencia en el organismo, etc. Por ejemplo: si el esteroide problema se administra por la boca, se empleará un derivado de la testosterona activo por la vía oral, tal como la metiltestosterona. En el caso de preparados inyectables, se usará el derivado testosterónico inyectable más semejante al esteroide en estudio. Para valorar el fenilpropionato de nandrolona, p. ej., habrá que usar el

fenilpropionato de testosterona; el decanoato de nandrolona se valora contra el decanoato de testosterona, etc.

Como es lógico, el experimento debe verificarse siempre con la misma técnica y en iguales condiciones.

Hay otras pruebas menos usadas, por no dar resultados tan exactos o por ser de ejecución muy complicada y estar expuestas a errores.

Para comparar el valor de dos esteroides anabólicos entre sí hay que utilizar los respectivos cocientes anabólico: andrógeno obtenidos con la misma prueba. Por ejemplo, no es lícito comparar el resultado de la prueba de retención de nitrógeno con el resultado de la prueba del músculo elevador del ano. (Véase pág. 29).

Valor real del índice anabólico: andrógenico

Las pruebas de laboratorio ofrecen una idea bastante justa del grado de eficacia e inocuidad de determinado esteroide, e indican si, en principio, dicho fármaco es aplicable al uso clínico. Sin embargo, *para que los índices obtenidos experimentalmente tengan plena validez es indispensable que la experimentación clínica bien controlada dé resultados que confirmen los de la valoración experimental.*

El índice expresado por el cociente actividad anabólica: actividad andrógena tiene pleno valor cuando la eficacia y la inocuidad del esteroide han sido absolutamente comprobadas mediante la investigación clínica rigurosamente verificada.

3. Efectos andrógenos de los anabólicos y orden en que aparecen

Con el nombre de efectos andrógenos se designan ciertas alteraciones que experimentan los tejidos y órganos masculinos existentes en el organismo de los individuos de uno u otro sexo.

Virilización. Es la consecuencia de la acción andrógena sobre los caracteres sexuales secundarios y terciarios del niño del sexo masculino: crecimiento del pene, nacimiento del vello pubiano, facial y corporal, que se distribuye en la forma típica del varón; cambio del timbre de la voz, que se hace grave, y psiquismo viril característico, con aparición de la líbido.

Cuadro comparativo del índice anabólico: andrógeno de varios anabólicos

Sustancia	*Q.*	*R. anab.*	*R. andr.*
1. metiltestosterona	1	1	1
2. metilandrostenol	0.82	0.95	1.16
3. metilandrostendiol	1.18	0.80	0.68
4. metilandrostanol	1.84	1.83	1.00
5. delta-metiltestosterona	1.97	0.89	0.45
6. etilestrenolona	3.1	1.03	0.33
7. etilestrenol	19.0	4.21	0.22

Q = cociente anabólico: andrógeno

En la tabla presentada a continuación se expresa la relación anabólico/androgénica de ORGABOLIN (etilestrenol) y otros anabólicos orales (según J. J. Duteil, Vie. Med., p. 138, mayo, 1965).

Producto	*I*	*II*	*III*
metiltestosterona	1	1	1
metilandrostendiol	0.7	0.8	0.9
fluoximesterona	20	10	2
androstenolona	2.2	0.7	3.2
metandrostenolona	2.1	0.6	3.5
noretandrolona	0.7	0.2	3.5
clormetiltestosterona	3.3	0.48	6.1
stanozolol	3.1	0.5	6.1
etilestrenol	4.2	0.22	19

I actividad miotrófica
II actividad androgénica
III cociente terapéutico (índice anabólico: andrógeno)

Masculinización de la niña o la mujer adulta. Se desarrollan los tejidos de los cuales dependen las características sexuales secundarias y terciarias del varón: crece el clítoris, se escrotizan los labios mayores, la voz enronquece y cambia de timbre; nace vello púbico, axilar y facial o, en el caso de la mujer adulta, el ya existente invade nuevas zonas y adopta la distribución varonil. La menstruación puede o no trastornarse y, en ocasiones, las mamas se atrofian. El psiquismo tiende a adoptar la tendencia viril y la libido aumenta.

Signos de alarma

No hay un orden definido y constante en la aparición de las anomalías recién mencionadas; sin embargo, son muchos los clínicos que consideran signos de alarma los siguientes:

1. *Enronquecimiento o "veladura" de la voz*, alteración que suele preceder al cambio de timbre. El enronquecimiento se debería a la hipertrofia simple de las cuerdas vocales; el cambio de timbre, al alargamiento de las cuerdas junto con el agrandamiento de la cavidad laríngea, por desarrollo de su cartílago. Al parecer, el enronquecimiento de la voz es reversible; no lo sería, en cambio, la modificación del timbre, que suele persistir.
2. *Seborrea y acné*. No todos los autores atribuyen el mismo valor a la aparición de estas anomalías o a su agravación, si ya existian. En general, se acepta que la seborrea es signo de alarma que obliga a proceder con prudencia. Son alteraciones reversibles.
3. *El nacimiento precoz del vello o la adopción de la distribución masculina* son signos de alarma. Al parecer, cuando se presentan como única alteración, la reversión es la regla.
4. *Libido*. Hay autores que consideran la libido en sí una característica sexual exclusiva del varón. Por tanto, la presentación del apetito sexual en una mujer hasta entonces frígida, o la exaltación de la libido, en los demás casos, sería un indicio de masculinización, ocasionalmente el más precoz.

La exaltación de la libido puede persistir, probablemente por la formación de un reflejo condicionado, después de suspendido el tratamiento.

5. *Clítoris*. El crecimiento del clítoris es, en ocasiones, el primer indicio de masculinización, que puede obligar a suspender el tratamiento en las indicaciones de los grupos 1 y 2. (véase pág.48). El comportamiento ulterior, una vez suspendido el tratamiento, varía de un caso a otro; a veces es reversible el trastorno y el órgano retrocede a su tamaño normal; en ocasiones, la hipertrofia se mantiene o regresa parcialmente.

   Es muy probable que, en un principio, el estímulo anabólico sobre el clítoris cause simple hipertrofia, trastorno reversible; en una segunda fase, se produciría hiperplasia, que sería irreversible.

Relación entre las actividades anabólica y andrógena

Es muy probable que la actividad andrógena sea un caso particular de la actividad anabólica general.

Los anabólicos estimulan la actividad proteopoyética de las células de los tejidos somáticos, pero también la misma actividad de las células de los tejidos sexuales masculinos del varón y la mujer.

La repuesta proteopoyética de las células somáticas al estímulo de los esteroides anabólicos se traduce en el crecimiento de la masa de los tejidos corporales, como el músculo, el riñón, etc.

Las células de ciertos órganos sexuales secundarios y terciarios masculinos también responden al estímulo proteopoyético con un aumento de volumen. En el caso de ciertos animales. este crecimiento parece deberse a la multiplicación celular (hiperplasia), y no simplemente al aumento de la masa citoplásmica (hipertrofia). De ser así, no cabe duda de que a la fase de crecimiento por multiplicación celular precedería otra de simple hipertrofia de la masa citoplásmica.

Disociación de los efectos anabólico y andrógeno

Las células somáticas y las sexuales masculinas son diferentemente sensibles al etímulo anabólico, hecho que ya se manifiesta con la testosterona, con la cual la respuesta somática (anabólica) es anterior a la sexual (andrógena), y se obtiene con dosis de tal hormona que no llegan a estimular el crecimiento de los tejidos masculinos secundarios y terciarios. Así, por ejemplo, en un eunuco de 70 Kg de peso dosis de testosterona de 5-10 mg por día obtienen efecto anabólico muy considerable, sin ejercer influencia alguna sobre los tejidos sexuales masculinos. Por otra parte, en la mujer, las dosis de testosterona menores de 15 mg por día (o 300 mg por mes) no causan masculinización. Las células de los tejidos sexuales masculinos son, pues, menos sensibles al estímulo proteopoyético que las células somáticas; es decir: su umbral de reactividad es más alto.

Esta diferencia es aún más notable con ciertos esteroides sintéticos: a éstos, la sensibilidad de las células somáticas es muy grande, mientras que la de las células sexuales masculinas es relativamente escasa. Estos esteroides son los anabólicos verdaderos, únicos utilizables en la clínica.

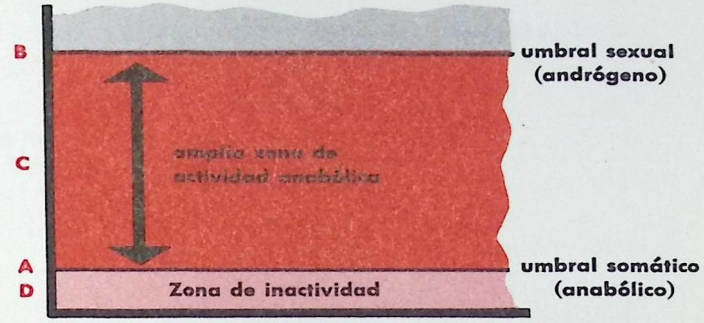
Dicho de otra manera: el umbral de reacción de las células sexuales masculinas al estímulo proteopoyético de los anabólicos genuinos es relativamente elevado, y para alcanzarlo se necesita emplearlos en dosis grandes.

Por otra parte, el umbral de reacción de las células somáticas es relativamente bajo, y la respuesta general se obtiene con dosis pequeñas, insuficientes para estimular a las células sexuales.

Estos hechos se explican claramente en los esquemas de la página **35.**

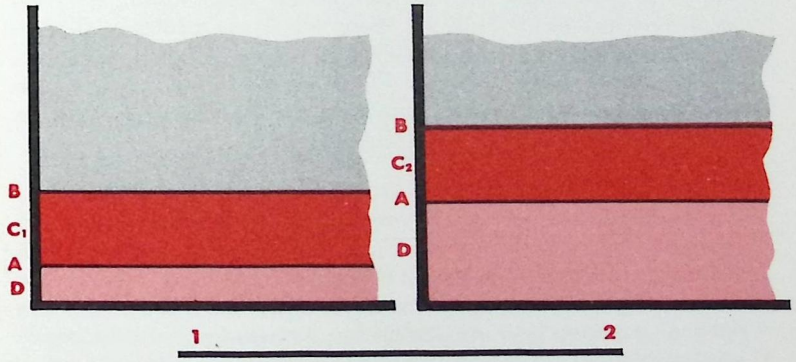
Los buenos anabólicos se caracterizan por tener:

A. Umbral anabólico bajo, alcanzable con dosis pequeñas.
B. Umbral andrógeno alto, sólo alcanzable con dosis grandes.



Características de un anabólico bien diferenciado:

A. Umbral somatico bajo
B. Umbral andrógeno alto
C — **amplia zona de actividad anabólica**
D. Zona de inactividad estrecha



Umbrales de dos anabólicos poco diferenciados:

1
A. Umbral somático bajo
B. Umbral andrógeno bajo
C_1. Zona de actividad anabólica estrecha
D. Zona de inactividad estrecha

2
A. Umbral somático alto
B. Umbral andrógeno alto
C_2. Zona de actividad anabólica estrecha
D. Zona de inactividad ancha

$C_1 = C_2$

C. Margen de seguridad amplio, que significa:

1. Amplitud posológica sin salirse de la zona de seguridad.
2. Posibilidad de graduar el efecto anabólico dentro de amplios límites, de acuerdo con las necesidades de cada caso.
3. Posibilidad de adaptarse a las diversas sensibilidades individuales.

D. Margen de inactividad estrecho; es decir: el efecto anabólico se consigue con dosis pequeñas del esteroide, por lo cual resultan menos intensos los efectos de otras actividades eventuales del fármaco.

4. Efectos generales de los anabólicos

Como ya se ha dicho, bajo la influencia de un agente anabólico se hace más intensa la función proteopoyética de todas o gran parte de las células del organismo. Esta intensificación se traduce en cambios estructurales y funcionales, algunos de los cuales son ostensibles y en cierto modo, sirven para apreciar el efecto de la medicación. Los más importantes de tales cambios, por lo que respecta a la clínica, se exponen a continuación.

Influencia sobre el apetito

En general, una de las primeras manifestaciones de la acción de los anabólicos es el aumento del apetito. Es lógico suponer que este efecto oréctico se deba a la activación de las funciones metabólicas causada por el anabólico; pero es el caso que no todos los esteroides calificados de anabólicos ejercen esta acción, aun cuando sus efectos se hagan perceptibles en otros cambios. Salvo que concurran circunstancias especiales, se dejará que el paciente satisfaga su apetencia de alimentos sin restricción alguna.

Bienestar

Ciertos anabólicos, pero no todos, producen sensación de bienestar, al parecer no inmediatamente vinculada a la mejoría estructural y funcional del organismo, por cuanto se

manifiesta antes que cualquiera otro cambio. Es muy probable que a aumentar la sensación de bienestar inicial contribuyan después las modificaciones favorables que experimenta el organismo en su conjunto y, especialmente, el sistema muscular esquelético, que tanta participación tiene en la cualidad de la cenestesia.

Peso corporal

Uno de los efectos más manifiestos de la acción de los anabólicos es el aumento del peso corporal, que suele producirse rápidamente. El crecimiento ponderal corresponde principalmente al incremento de la cantidad de proteínas que el organismo incorpora en sus tejidos. Como es natural, dada la considerable participación de la musculatura en el peso total del sujeto, el aumento ponderal se debe principalmente al desarrollo de la masa muscular. Debe considerarse que cada gramo de proteínas que adquieren los tejidos exige entre 5 y 8 gramos de agua de constitución. De tal manera, el aumento de peso total es mayor que el correspondiente a la cantidad de proteínas neoformadas. Esta agua es propiamente constitutiva, no agua de retención; por consiguiente no puede eliminarse por medio de diuréticos, a diferencia de lo que sucede con el agua retenida a consecuencia de retención de sodio.

A veces, tras un aumento inicial del peso, y aunque continúe la administración del anabólico, se produce una estabilización ponderal e incluso cierto descenso. Experimentos con animales han llevado a la conclusión de que en tales casos se trata de una reducción de las reservas de grasa, las cuales son consumidas por el organismo con el fin de procurarse energía. Así, pues, cabe decir que, en general, los anabólicos no "engordan", y que el aumento de peso que producen se debe esencialmente al de la masa muscular funcional.

Crecimiento

Los anabólicos estimulan el crecimiento longitudinal de los huesos y, por consiguiente, aceleran el aumento estatural. Los anabólicos, además, pueden apresurar la solda-

dura de las epífisis, con lo cual detendrían el ulterior crecimiento. Este efecto perjudicial no se produce cuando se utiliza adecuadamente Orgabolin o Deca-Durabolin (véase p. 45), e incluso hay autores que niegan tal efecto. Los anabólicos no aumentan la estatura, sino que hacen que el sujeto alcance más rápidamente la talla que le corresponde de acuerdo con su edad.

Hueso

Los anabólicos estimulan la formación de la matriz proteínica del hueso (tejido osteoide), en la cual se depositan el calcio, el fósforo y demás minerales. En consecuencia, los anabólicos favorecen la calcificación esquelética.

Músculo estriado y liso

Bajo la influencia de un anabólico aumenta la masa muscular lisa y estriada, y es éste uno de los primeros y más notables efectos. El aumento de la masa muscular se debe principal o exclusivamente al de la cantidad de la substancia contráctil, formada por dos proteínas: actina y miosina. Por consiguiente. no se trata de un simple aumento del volumen, sino de la capacidad funcional. El efecto se deja sentir sobre la musculatura esquelética, el miocardio y las fibras musculares de las arterias y demás órganos vegetativos. Las consecuencias de la acción miotrófica de los anabólicos se traducen en aumento del tono muscular, mayor vigor y capacidad de esfuerzo, mejora del tono arterial, etc. Probablemente, son éstos los cambios que más contribuyen a la sensación de bienestar que producen algunos anabólicos.

Metabolismo lípido y glúcido

Tal como más arriba se ha dicho, los anabólicos pueden hacer disminuir la cantidad de grasa de reserva corporal, sustancia que el organismo utiliza para producir energía, cuando no cuenta con suficiente cantidad de glucosa libre o en reserva (glucógeno). Como se dice en otro lugar, la intensificación de la función proteopoyética significa mayor consumo energético y, por tanto, de glucosa; por tal

razón, cuando se administra un anabólico, deben suministrarse hidrocarbonados generosamente. La insulina coopera a la acción anabólica, probablemente por facilitar el aprovechamiento de la glucosa por parte de las células. Sin embargo, cuando se administra un anabólico a un diabético, ocurre a veces que disminuye la cantidad de insulina que éste necesitaba antes, al mismo tiempo que se produce mejoría clínica.

Sangre

Por la acción de los anabólicos, la proteinemia se normaliza y el plasma recupera sus cualidades oncóticas; en consecuencia, desaparecen los edemas, caso de haberlos. La acción eritropoyética de los anabólicos es bien conocida, aunque todavía no se sabe con certeza cual es el mecanismo en cuya virtud se produce el aumento del número de glóbulos rojos. Se ha supuesto que el factor inmediatamente causante sería la hipoxemia, la cual, a su vez, sería consecuencia del aumento del consumo de oxígeno que implica la intensificación de las reacciones metabólicas. Algunos autores creen que los anabólicos potenciarían la acción de la eritroproyetina, sobre las células indiferenciadas de la médula ósea o en un periodo posterior al de la diferenciación. El concurso de la eritropoyetina es indispensable.

Hígado

De todas las proteínas que se sintetizan en el hígado, sólo la mitad se incorporan a este órgano. El resto está constituído principalmente por las proteínas que el hígado fabrica para el plasma, enzimas, etc. Las proteínas hepáticas son particularmente lábiles, se desintegran con facilidad y, en caso de necesidad, sus aminoácidos se aprovechan para formar las proteínas que faltan al plasma u otros tejidos. Los anabólicos estimulan la función proteopoyética total del hígado, quien mejora estructural y funcionalmente.*

*Algunos anabólicos alcilados en la posición 17 tienen cierta hepatotoxicidad, pero no así Orgabolin.

Riñón

El renotropismo de los anabólicos es muy notable, y bajo su influencia, el parénquima renal se hipertrofia. En muchos casos, este crecimiento del parénquima se traduce en mejoría de la función específica del riñón.

CAPITULO TERCERO

TERAPEUTICA ANABOLICA

Introducción

De lo que se ha expuesto acerca del concepto actual del metabolismo proteico se deduce la importancia que tienen las alteraciones de este proceso en la génesis o el curso de gran número de enfermedades y estados anormales. De la misma manera, no hay desviación seria del estado de salud que no implique deterioro importante del metabolismo proteico.

En algunos casos, claro está, el organismo se basta por sí solo para recuperar la normalidad; en otros muchos, sin embargo, es necesario ayudarlo con un estímulo anabólico o anticatabólico.

Como se ha visto en páginas anteriores, no queda duda de que se cuenta actualmente con ciertos esteroides en los cuales la actividad anabólica predomina hasta tal grado que hace cualquiera otra prácticamente desdeñable. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que predominio no significa exclusividad y que, en ciertos casos, el uso inadecuado de los anabólicos puede tener consecuencias desagradables.

En la actualidad, los anabólicos han logrado un lugar bien definido en la terapéutica, y su uso está ya regulado por preceptos y normas deducidos de la experiencia. Atenerse a tales normas y preceptos es obligación indeclinable, y si procede de acuerdo con ellos, el médico podrá beneficiar a muchísi-

mos enfermos para cuya dolencia la terapéutica anabólica es el recurso único, el más activo o el más inocuo.

En las páginas que siguen se exponen brevemente los factores que deben tenerse en cuenta para decidir la aplicación de la terapéutica anabólica; se enumeran las indicaciones, clasificadas en tres grupos, de acuerdo con su grado de obligatoriedad y factibilidad; y se describen las normas posológicas generales.

El problema de los efectos secundarios

Disociabilidad clínica de los efectos anabólico y andrógeno

En páginas anteriores se ha explicado que el efecto llamado andrógeno no es otra cosa que la expresión de la respuesta de los tejidos sexuales masculinos del varón o de la mujer al estímulo proteopoyético. Se ha dicho también que el umbral de reacción de dichos tejidos al estímulo proteopoyético es más elevado que el correspondiente umbral de los tejidos somáticos, lo que quiere decir que la respuesta anabólica general ocurre antes que la andrógena y se obtiene con dosis menores del fármaco anabolizante. Esta diferencia se deja sentir incluso con la testosterona. Así, por ejemplo, en el eunuco se obtiene buena respuesta anabólica somática con dosis de testosterona que varían entre 5 y 10 mg por día, sin que se haga manifiesta reacción alguna. De la misma manera, puede obtenerse reacción anabólica ostensible en el niño, sin signo alguno de virilización o masculinización, con dosis entre 0.5 y 1 mg de testosterona por día.

Esta disociación de las propiedades anabólica y andrógena es mucho más amplia con los buenos anabólicos (Durabolin, Deca-Durabolin y Orgabolin), como se demuestra en el cuadro de la pág. **35.** Por tal razón, en la inmensa mayor parte de los casos es posible, con los mencionados anabólicos, obtener efecto terapéutico considerable y suficiente sin causar efectos androgénicos.

Por otra parte, la experiencia clínica ha llevado a formular ciertas normas cuya observancia permite reducir aún más los efectos androgénicos. Hasta tal punto es esto cierto que, en la práctica, si se utiliza el anabólico idóneo y se respetan las

mencionadas normas, puede efectuarse una terapéutica anabólica adecuada y, salvo en ciertas indicaciones de antemano conocidas, con la certeza de no causar complicaciones andrógenas.

Requisitos para efectuar una terapéutica anabólica eficaz e inocua

El tratamiento con anabólicos, lo mismo que cualquiera otra forma de terapéutica realmente activa, exige la individuación; es decir: adaptarla a las condiciones particulares de cada caso determinado. Ahora bien, ¿cuáles son las condiciones que deben tomarse en cuenta? En general, las siguientes:

1. Indicación y grado de conveniencia u obligatoriedad del tratamiento anabólico.
2. Sexo y edad del paciente.
3. Dosis previsiblemente necesarias y duración probable del tratamiento.

A continuación se hará un breve análisis de cada uno de estos aspectos.

1. *Indicación y grado de obligatoriedad*

En la pág. **48** se enumeran las indicaciones más comunes de la terapéutica anabólica, clasificadas de acuerdo con el grado de obligatoriedad.

El grupo 1 lo integran las indicaciones en que, por los motivos que se aducen, puede efectuarse el tratamiento anabólico, cualesquiera que sean la edad y el sexo del paciente, sin temor de causar efectos andrógenos. Forman, en conjunto, el grupo más numeroso de indicaciones.

El grupo 2 está integrado por afecciones en las que, por la magnitud de las dosis que han de emplearse o la duración previsible del tratamiento, es necesario un juicio terapéutico mediante el cual se decida si el beneficio que se espera obtener compensa el riesgo posible de efectos androgénicos. Naturalmente, este juicio sólo es necesario cuando se trata de niños de uno u otro sexo o de mujeres; en el caso del varón que ha pasado la pubertad, las indicaciones de este grupo son

absolutas, y la única contraindicación es el neoplasma androgenodependiente.

El grupo 3 está formado por las indicaciones absolutas, en las cuales debe realizarse el tratamiento anabólico con dosis tan altas como se requieran y durante todo el tiempo necesario, incluso a perpetuidad, prescindiendo de la edad o el sexo del enfermo y afrontando a sabiendas la posibilidad o la seguridad de los efectos androgénicos.

2. *Sexo y edad del enfermo*

Ya se ha dicho que el efecto andrógeno tiene por substrato estructural el desarrollo de los tejidos de los cuales dependen los caracteres sexuales masculinos, tejidos que, durante la infancia del niño del sexo masculino, no han alcanzado su madurez y que en la mujer normal permanecen durante toda la vida en estado rudimentario.

Para mejor valorar la posibilidad de causar efectos androgénicos, resulta conveniente clasificar los caracteres sexuales en tres grupos: primarios (gónada), secundarios (aparato genital) y terciarios (hábito corporal, vello, voz, libido, psiquismo, etc.), cada uno de los cuales es diversamente influible por el estímulo sexual.

Influencia sobre la gónada

Durante las 6 primeras semanas de la vida embrionaria, la gónada primordial permanece indiferenciada sexualmente y con cierta aptitud de evolucionar en sentido masculino o femenino, cualquiera que sea el sexo cromosómico. Sin embargo, aunque parece que el estímulo que orienta la evolución hacia el uno o el otro sexos es de índole hormonal, los andrógenos exógenos no son capaces de invertir la evolución genéticamente establecida.

Influencia sobre el aparato genital

Durante la vida fetal, el estímulo andrógeno puede causar anomalías por desarrollo de los vestigios del conducto de Wolff que quedan en las criaturas del sexo femenino; así, por ejemplo, puede ocurrir hipertrofia del clítoris, fusión y escrotización de los grandes labios, etc. El clítoris conserva

su capacidad de reaccionar al estímulo andrógeno durante toda la vida de la mujer.

Caracteres masculinos terciarios

Algunos de los caracteres masculinos terciarios dependen de ciertos tejidos comunes al hombre y a la mujer, los cuales, bajo el influjo de los andrógenos, adquieren propiedades específicas; a este grupo pertenecen la distribución del vello y de la grasa corporal, el timbre de la voz, la libido y el psiquismo propio del varón, etc. Estos caracteres son influibles durante toda la vida de la mujer.

En el niño del sexo masculino, el estímulo andrógeno puede adelantar el desarrollo de estos caracteres terciarios, así como el de los secundarios.

Tratamiento anabólico de los niños y las mujeres

De las nociones que anteceden se deducen varias conclusiones que tienen aplicación al tratamiento anabólico del niño o la mujer. A continuación se examinarán los casos particulares que plantean los sujetos del uno o el otro sexos en las diferentes edades.

Prematuros. Por razón de encontrarse en una fase más temprana de su desarrollo, los prematuros son más sensibles a los anabólicos que los neonatos a término. La premadurez puede ser indicación para el uso de los anabólicos, que aceleran el desarrollo, favorecen la asimilación y aumentan la resistencia de las criaturas a las diferentes causas de enfermedad.

Neonatos a término y lactantes. Reaccionan bien a los anabólicos y, a este respecto, conviene decir que la respuesta de los desnutridos o subdesarrollados parece ser más rápida e intensa que la de los sujetos normales de la misma edad. Por otra parte, las dosis necesarias son casi siempre mínimas, y por ello, muy remota la posibilidad de causar virilización o masculinización.

Niños del sexo masculino. En los niños, la respuesta andrógena sólo significa un mero adelanto de los cambios que normalmente ocurrirán al llegar a la pubertad. Desde luego, em-

pleando el anabólico adecuado (Orgabolin o Deca-Durabolin) y en las dosis recomendadas, el peligro de virilización es nulo o muy remoto.

En este caso, como en el de las niñas, la eventual complicación que debe evitarse es que, por dar grandes dosis o dosis pequeñas por tiempo demasiado prolongado o por emplear un agente inadecuado, se estimule la soldadura precoz de las epífisis óseas, se detuviera el crecimiento estatural y el sujeto no alcanzase nunca la talla a la que normalmente hubiese llegado. Si se siguen las normas, esta contingencia parece ser muy rara, como se explica en otro lugar.

N i ñ a s . Cuando están indicados los anabólicos deben emplearse, de acuerdo con las normas que se exponen la pág. 53. En general, con las dosis terapéuticamente eficaces que se recomiendan de Orgabolin o Deca-Durabolin, el riesgo de masculinización es mínimo o nulo. De todas maneras, el caso del tratamiento anabólico de las niñas es el único que plantea un problema de cierta seriedad: la posibilidad de la masculinización, o sea que los órganos y tejidos sexuales secundarios masculinizables, como clítoris, labios mayores, etc., se desarrollen excesivamente o que se incite la aparición de características sexuales masculinas terciarias, como el timbre de la voz, aparición del vello facial, etc. La niña en tratamiento con anabólicos debe permanecer siempre bajo vigilancia, y se suspenderá el tratamiento o se reducirá la dosis, temporal o definitivamente, si se observa algún indicio de masculinización. Se exceptúan, claro está, las indicaciones del grupo 3 (p. 49), pues en tal caso el tratamiento debe continuarse a cualquier riesgo. Las indicaciones del grupo 2 obligan a un juicio terapéutico del que dependerá la conducta ulterior (véase p. 49).

Mujer adulta. Se ha exagerado la peligrosidad de los anabólicos para la mujer adulta. En efecto, según una autoridad tan prestigiosa como Botella Llusiá (10 bis), la mujer tiene *"una cuota de asimilación"* para los androgénos muy elevada, y *"la virilización resulta imposible", mientras no se sobrepase la dosis de 15 mg de testosterona por día.* En el mismo sentido, se expresa Salter, quien dice que *no hay peligro de masculinización si no se sobrepasa la dosis de 300 mg de testosterona por mes (10 mg diarios).*

En el caso de la mujer fecunda, debe considerarse la posibilidad de que quede embarazada en el curso del tratamiento anabólico, pues entonces, como ya se ha dicho, podría resultar perjuicio para la criatura.

Si ahora tenemos en cuenta que cualquiera de los anabólicos Organon tiene un margen de seguridad neto mucho mayor que el de la testosterona, se deduce que tanto Deca-Durabolin como Durabolin u Orgabolin, pueden emplearse con plena confianza.

Adultos y ancianos. En cuanto al *varón,* que ha terminado su crecimiento, no existe ninguna limitación al tratamiento anabólico, cualquiera que sea la edad del sujeto.

Ha de tenerse también en cuenta que la reactividad somática y sexual a los anabólicos decrece con la edad y acaba por hacerse casi nula. En general la aptitud reactiva de los tejidos sexuales se agota antes que la de los tejidos somáticos; por consiguiente, en edades avanzadas suele poder obtenerse todavía una respuesta anabólica apreciable con poca o nula repercusión sexual, lo mismo en el hombre que en la mujer.

3. Dosis y duración del tratamiento

Estas variables sólo han de tenerse en cuenta en el caso de las indicaciones comprendidas en el grupo 2, cuando el médico ha de decidir respecto a la conveniencia de emprender el tratamiento anabólico.

Estos factores tampoco tienen valor en el caso del individuo del sexo masculino que ha pasado la pubertad.

Indicaciones Generales

En la pág. 55 aparece una lista de las indicaciones de la terapéutica anabólica, clasificadas por orden alfabético. A continuación se intentará hacer una clasificación de las indicaciones basada en su grado de obligatoriedad y en la posibilidad de efectuar el tratamiento anabólico sin causar efectos secundarios, previendo y valorando el riesgo de que éstos se produzcan o previo juicio que estime el eventual daño contra el beneficio terapéutico obtenible.

Atendiendo a este criterio, pueden formarse tres grupos de indicaciones.

G r u p o 1 . *Indicaciones generales:*

Afecciones que hacen necesario o conveniente un estímulo proteopoyético o anticatabólico, en las cuales el tratamiento anabólico puede realizarse sin riesgo de causar efectos secundarios, bien sea por la pequeñez de las dosis necesarias o porque la duración del tratamiento es corta y permite emplear dosis grandes.

Entre estas indicaciones se cuentan:

> Convalecencia, debilidad, anorexia, delgadez, falta de vigor muscular, desarrollo insuficiente, prematurez, propensión a las infecciones, fracturas, quemaduras, traumas, pre y postoperatorio, senilidad, etc.

G r u p o 2 . *Indicaciones imperiosas:*

Lo integran afecciones cuyo tratamiento de elección son los anabólicos y que, por su índole, por exigir previsiblemente un tratamiento largo, por la magnitud de las dosis necesarias, por la edad o el sexo del paciente u otra circunstancia, hacen obligatorio un juicio terapéutico en el que se valore el beneficio obtenible contra la posibilidad de efectos secundarios y la gravedad y eventual reversibiliidad de los mismos, y se decida lo que más convenga al caso concreto.

Entre estas indicaciones se cuentan:

> Debilidad grave, polimiositis, retardo del crecimiento, corticoterapia prolongada, osteoporosis, nefropatías subagudas, afecciones crónicas consuntivas o debilitantes, anemias que responden lentamente al tratamiento específico, corticoterapia de cierta duración, postgrastrectomía, etc.

G r u p o 3 . *Indicaciones absolutas:*

Afecciones graves, inexorable o potencialmente capaces de causar la muerte o trastornos y lesiones graves e irreparables, en las cuales la terapéutica anabólica es el recurso curativo o paliativo único o el más inocuo entre todos los que pueden utilizarse.

Entre estas indicaciones se cuentan:

> Cáncer mamario inoperable o metastatizado, anemias aplásticas, retinopatía diabética, miodistrofias, osteoporosis, nefrosis crónica, nefropatía diabética, corticoterapia permanente por enfermedades graves, como: nefrosis, artritis reumatoide, asma crónica, lupus diseminado, etc., caquexia.

Condiciones para realizar una terapéutica anabólica plenamente eficaz

Al igual que cualquiera otra modalidad terapéutica, el tratamiento con anabólicos requiere ser completado por otras medidas, si se quiere lograr con él el máximo beneficio. Asi-

mismo, deben cumplirse ciertos requisitos, en relación con las circunstancias del caso concreto. Muchas veces el tratamiento no rinde todo lo que de él lógicamente cabe esperar, por no tener en cuenta estas medidas complementarias y condiciones. A continuación se enumeran las más importantes:

A. *Suministrar alimentación adecuada*

1. *Administrar proteínas en cantidad suficiente y cualitativamente completas; es decir: que contengan en cantidad adecuada los aminoácidos esenciales.*

   Los anabólicos estimulan la función proteopoyética de las células, quienes utilizan los aminoácidos disponibles para formar las proteínas. Si no cuentan con suficiente cantidad de aminoácidos, la exaltación de la actividad proteopoyética por el anabólico no se aprovechará.

   Puede ocurrir, por ejemplo, que el médico prescriba con toda justificación un anabólico; pero el paciente no se alimenta debidamente. En tal caso, al ver que no se obtiene el efecto lógicamente previsible, se piensa en que quizá la dosis del anabólico sea insuficiente. Se aumenta entonces la dosis, pero ni aun así se obtiene el beneficio deseado, pues lo que falla no es el estímulo anabólico, que se ha proporcionado con suficiente intensidad, sino las piezas para la construcción de las proteínas. En tales condiciones, se corre innecesariamente el riesgo de dar excesiva cantidad del anabólico, sobrepasar el umbral andrógeno y causar efectos sexuales que hubiesen podido evitarse con una alimentación adecuada.

2. *Suministrar alimentos energéticos (hidrocarbonados) en cantidad suficiente para mantener el equilibrio calórico.*

   El contar con energía para efectuar las funciones vitales básicas es una necesidad absoluta

para el organismo, que éste antepone a cualquiera otra. Si carece de glucosa, su fuente natural de energía, el organismo la obtendrá de las grasas, y, agotadas éstas, consumirá sus propias proteínas. De nada serviría entonces estimular la proteopoyesis si, por otra parte, el organismo dilapida proteínas para obtener energía.

Hay que tener en cuenta que la síntesis de las proteínas es una reacción que consume energía; por consiguiente, al intensificarse la función proteopoyética por la acción del anabólico, el gasto energético crece; hay, pues, que proporcionar alimento calórico en exceso, para satisfacer la crecida demanda.

Si no se cumple este requisito, la acción del anabólico se gasta en vano.

3. *Dar vitaminas, minerales y oligoelementos con liberalidad.*

   La acción del anabólico se traduce en una intensificación de todas las reacciones metabólicas; es necesario, por consiguiente, suministrar cantidad generosa de *vitaminas,* que son factores esenciales para la ejecución de muchas de dichas reacciones. Se suministrarán asimismo *los minerales* constituyentes de materias estructurales y funcionales del cuerpo, como hierro, fósforo, calcio, etc. Los *oligoelementos,* que forman parte de sistemas catalíticos o enzimáticos, también deben suministrarse en mayor cantidad que habitualmente.

   Una alimentación cuantitativa y cualitativamente adecuada permitirá emplear las dosis justas del anabólico, y evitará que el fracaso consecuente a la subalimentación induzca a aumentarlas, lo cual no conseguiría mejor efecto ana-

bólico, pero expondría a efectos secundarios perfectamente evitables.

B. *Erradicar toda causa cataboligena*

Cualquiera que sea la indicación, el tratamiento anabólico sólo conseguirá efecto óptimo si se suprimen todos los posibles factores de influencia catabolizante (véase p. **14**).

Las *infecciones* y, en general, todos los estrés son factores catabolizantes, y hay que procurar suprimirlos.

La inmovilidad es, por sí sola, una poderosa causa catabolizante; se procurará, por tanto, que el enfermo realice ejercicio suficiente.

La hipertireosis acelera los procesos catabólicos, y debe corregirse.

C. *Elegir el anabólico adecuado al caso concreto*

Cada agente anabólico posee propiedades que lo hacen particularmente idóneo para tratar determinada afección. En consecuencia, en cada caso se elegirá el agente más idóneo. La experiencia ha demostrado que, para elegir el anabólico más adecuado a determinada situación clínica debe tenerse en cuenta lo siguiente:

1. *Naturaleza y gravedad de la afección*

   La índole y la gravedad de la afección que se quiere combatir son factores de primordial importancia; en general, a ellos se subordina toda otra consideración.
   (véanse indicaciones, pág. **48**).

2. *Duración previsible del tratamiento*

   Si se prevé un tratamiento corto; por ejemplo: para fracturas óseas, pre o postoperatorio, convalecencia, etc., puede emplearse el anabólico más enérgico, sin preocuparse mucho por los posibles efectos secundarios.

Si se prevé un tratamiento largo, entran necesariamente en consideración otras circunstancias, como el sexo y la edad del paciente, la magnitud de las dosis que deban emplearse, etc.

Tratamientos cortos y enérgicos:	Durabolin
Tratamiento de duración mediana o larga e intensidad de acción graduable de acuerdo con las condiciones de cada caso:	Deca-Durabolin
Tratamientos cortos o largos, cuando no es necesario un estímulo anabólico demasiado enérgico o conviene la administración oral:	Orgabolin

Los anabólicos más adecuados, de acuerdo con la duración del tratamiento y la intensidad de la respuesta deseada.

D. *Tener en cuenta la edad y el sexo del paciente*

En general, la elección del anabólico, de acuerdo con la edad y el sexo del sujeto, se funda en los siguiente principios:

Varón adulto y anciano:

El anabólico más idoneo para obtener el efecto buscado, prescindiendo de cualquiera otra consideración.

Mujeres adultas o ancianas:

El anabólico más enérgico para obtener el efecto pretendido; mantener la vigilancia en el caso de un tratamiento prolongado y con dosis altas (véase **p. 46**).

Niños

Cuando no se trate de casos comprendidos en el grupo 3 de indicaciones, el anabólico más inocuo compatible con la obtención del efecto buscado. Si el tratamiento ha de prolongarse más de 6 semanas mantener estricta vigilancia (véase p. **45**).

E. *Elegir un anabólico cuya eficacia contra el trastorno concreto que se quiera combatir haya sido demostrada en clínica humana, prescindiendo de cuál sea su "potencia" farmacológica.*

Los distintos esteroides, aun los de estructura química semejante, varían en cuanto a sus propiedades farmacodinámicas y terapéuticas. El espectro de actividades de determinado esteroide sólo puede conocerse por completo mediante una extensa y bien llevada investigación clínica.

Por consiguiente, en cada caso particular se elegirá el anabólico cuya eficacia contra la afección en cuestión haya sido demostrada indiscutiblemente. Esta norma tiene especial importancia en el caso de afecciones potencialmente mortales o capaces de producir lesiones muy graves y modificables favorablemente por el anabólico, como anemia aplástica, retinopatía diabética, etc.

Las indicaciones todas que se atribuyen a Durabolin, Deca-Durabolin y Orgabolin se basan en resultados concretos y específicos obtenidos con ellos en investigaciones clínicas, y no en meras presunciones o analogías.

CAPITULO CUARTO

Experiencia clínica con los anabólicos Organon

ANEMIAS REFRACTARIAS Y APLASTICAS

Ciertos esteroides anabólicos estimulan la eritropoyesis, como lo demuestra el aumento del número de glóbulos rojos y de la cantidad de hemoglobina que sigue a su administración. Esta acción se ejerce aun en el caso de anemias rebeldes al tratamiento específico o, incluso, la temible anemia aplástica.

Algunos investigadores opinan que la eritropoyesis es estimulada por los anabólicos por virtud de la hipoxemia que producen al fomentar la proteopoyesis. Otros piensan que los anabólicos podrían actuar directamente sobre la médula ósea, cuya actividad proteopoyética sería estimulada.

Martins (59) señala que la intensidad de la acción eritropoyética de los anabólicos corre pareja con su poder proteopoyético, y no con su actividad andrógena.

Según Naets (67), los anabólicos potenciarían la acción de la eritropoyetina sobre las células indiferenciadas o ejercerían su acción en una fase posterior a la de diferenciación. En el uno como en el otro caso, la eritropoyetina sería indispensable.

Resultados de la experiencia clínica

Martins (59) observó aumento de la hemoglobina en cierto número de pacientes que recibieron Durabolin por diversas causas, y que coincidentemente presentaban anemia refractaria a los diferentes hematopoyéticos. El mismo autor informa haber obtenido buenos resultados utilizando Deca-Durabolin.

Después de 4 meses y medio de tratamiento, los incrementos logrados en pacientes con anemia refractaria fueron de 3 g para la hemoglobina y 5% del hematocrito, como promedios.

Ottolander y col., Riordan y Browne y Green (69, 76, 30) observaron una buena estimulación de la médula ósea mediante Durabolin.

Wisdom y col. (97) notaron una elevación de la hemoglobina (1-3 g) y el hematocrito (1-6%) en individuos anémicos con déficit ponderal, tratados con Orgabolin.

Litchfield (55) dio Durabolin o Deca-Durabolin a 35 niños mal nutridos. Observó considerable aumento de la hemoglobina, además de crecimiento ponderal y mejoría del apetito. No hubo manifestaciones de masculinización ni virilización.

CANCER MAMARIO

El amplio uso de Durabolin y Deca-Durabolin para el tratamiento paliativo del cáncer mamario metastásico ha demostrado que estos anabólicos son más inocuos y eficaces que la testosterona o cualquiera de sus derivados.

Durabolin y Deca-Durabolin calman el dolor, mejoran el estado general y logran, en muchos de los casos, la regresión de las metástasis esqueléticas o la detención de su progreso. En ocasiones, Durabolin y Deca-Durabolin mejoran los resultados de la cirugía o la radioterapia y atenúan los trastornos consecuentes a esta última.

Deca-Durabolin ha sido también utilizado con éxito, junto con agentes citotóxicos, para proteger a la médula ósea y evitar que la hematopoyesis se deprima seriamente.

Dorfman (19) señala el efecto protector de los anabólicos contra ciertos citostásicos poderosos, y afirma que cuando se da 5-fluoruracilo junto con anabólicos se refuerza la actividad del citostático y disminuyen los efectos secundarios.

Resultados de la experiencia clínica

El uso de Durabolin y Deca-Durabolin en casos de carcinoma mamario avanzado ha sido estudiado en el Hospital de Westminster, bajo los auspicios de la Campaña del Imperio Británico Contra el Cáncer (12). Ciento setenta y cinco pacientes recibieron 25 mg de Durabolin por semana o hasta 50 mg de Deca-Durabolin cada 3 semanas, durante periodos que variaron entre 1 y 30 meses. Se comprobó neta mejoría en 92

de las enfermas (53%). Solo 18 de las 175 enfermas sufrieron efectos colaterales leves (hirsutismo facial, ronquera, acné, etc.). Los autores deducen que Durabolin y Deca-Durabolin son de utilidad para las enfermas de cáncer mamario avanzado. La ausencia prácticamente total de efectos masculinizantes hace preferible el tratamiento con estos anabólicos.

Hortling y col. (38) evaluaron diferentes tratamientos hormonales en 472 pacientes con carcinoma metastático de la mama. Las respuestas favorables obtenidas con Durabolin o Deca-Durabolin fueron más numerosas que las logradas con andrógenos. Los autores hacen notar que Durabolin y Deca-Durabolin son eficaces aun cuando se empleen después de otras formas de tratamiento. Concluyen que Durabolin y Deca-Durabolin están indicados cuando los efectos de la castración ceden; la hipofisectomía debe considerarse como último recurso y el tratamiento con andrógenos debe abandonarse.

Aparte de producir la regresión de las lesiones neoplásicas, el tratamiento con anabólicos posibilita la aplicación de otras medidas terapéuticas, al elevar la resistencia general y proteger la médula ósea. Irie y col. (42) pudieron prolongar la radioterapia en los sujetos que recibieron Durabolin, casi 10 días más que en los del grupo testigo. Otros autores han tenido resultados semejantes con sustancias radiactivas o citostáticas (39,52,58,76).

CIRUGIA

Traumatismos e inmovilización

La cirugia es uno de los campos en que mayor utilidad tiene la terapéutica anabólica.

Los sujetos traumatizados seriamente, aun cuando no hayan sufrido lesiones severas, están inevitablemente expuestos a los efectos catabólicos de la inmovilización. Estudios realizados durante la segunda guerra mundial demostraron que el balance nitrogenado de sujetos jovenes y sanos se hacía negativo en tan poco tiempo como dos o tres días, a consecuencia de la inmovilización. Se ha observado el mismo fenómeno en sujetos mantenidos en inmovilidad por haber sufrido alguna fractura.

Después de traumatismos severos, el balance nitrogenado se hace negativo, como consecuencia misma de la injuria, reflejo del hipercorticismo reactivo y consecuente intensificación de la gluconeogénesis. La situación se agrava cuando, como sucede muchas veces, el paciente ha de permanecer inmovilizado.

La administración de un anabólico anticatabólico en tales circunstancias es uno de los más importantes recursos terapéuticos.

Pre y postoperatorio

La excesiva pérdida de nitrógeno consiguiente a la intensificación de los procesos catabólicos que ocurre después de las

operaciones mayores es uno de los factores importantes que retardan la recuperación postoperatoria. La administración de Durabolin, Deca-Durabolin u Orgabolin, después de las operaciones, mantiene positivo el balance nitrogenado, acelera la cicatrización de las heridas y acorta considerablemente el periodo de convalecencia.

Los pacientes que se encuentran en mal estado antes de la operación ofrecen riesgo quirúrgico grave. Estos enfermos, habiendo ya perdido buena porción de la proteína corporal, no son capaces de soportar sin riesgo la inevitable depleción proteínica postoperatoria.

La administración preoperatoria de Durabolin, Deca-Durabolin u Orgabolin, junto con las medidas alimentarias habituales, consigue mejorar la situación preoperatoria.

Resultados de la experiencia clínica

Berczeller y Kuppermann (5), en una revisión de los agentes anabólicos, afirman: "El paciente postoperatorio está sometido a la acción de potentes factores catabólicos y suele requerir tratamiento anabólico, particularmente cuando existe un estado de debilidad y el balance proteínico permanece constantemente negativo".

En general, los traumas provocan el catabolismo proteico; además, es común que las reservas proteicas disminuyan más, a causa de la pérdida de sangre y plasma y el bajo aporte nutritivo en los primeros días consecutivos al trauma. Bochner (10) consiguió un rápido restablecimiento del balance nitrogenado mediante el tratamiento con Durabolin o Deca-Durabolin a 37 traumatizados.

Silk (80), Hartenbach (32) y otros autores recomiendan Durabolin para el tratamiento de afecciones quirúrgicas. Pacientes que se encontraban debilitados y en equilibrio proteínico constantemente negativo ganaron peso más rápidamente, experimentaron menos complicaciones, curaron más pronto y tuvieron una convalecencia más breve.

Según Lindner (53) los esteroides anabólicos favorecen la cicatrización, por estimular la proteopoyesis y la formación del colágeno. Sin embargo, Watts y col. (95) están en desacuerdo con la afirmación anterior. En sus experiencias con Deca-Durabolin no observaron alteraciones en el colágeno ni en el contenido celular del tejido de granulación, pero sí incremento de la formación de mucopolisacáridos, que son elementos importantes para la cicatrización tisular.

Heridas y quemaduras graves

Las heridas y quemaduras graves tienen como consecuencia invariable la intensificación del proceso proteocatabólico, que lleva a la depleción de las proteínas corporales. Los anabólicos estimulan el crecimiento de los tejidos y la cicatrización de las heridas y quemaduras y aceleran la recuperación. Además, resultan útiles para preparar a los enfermos para los injertos cutáneos, cuando éstos son necesarios después de quemaduras o heridas en que se haya producido seria pérdida de sustancia tisular.

Resultados de la experiencia clínica

El requerimiento de proteínas de los sujetos con quemaduras graves es extremadamente alto. Hartenbach (33) hace notar la frecuencia de la necesidad de administrar plasma y sangre hasta por seis semanas, aun en el caso de individuos capaces de ingerir alimento rico en proteínas. Este mismo autor, en colaboración con Borst (34), señala una influencia notable en el curso de la enfermedad de 12 quemados graves tratados inicialmente con Durabolin y posteriormente con Orgabolin durante 4 a 8 semanas.

Dolecek y Kalina (18) administraron Durabolin, junto con los tratamientos clásicos, a 12 pacientes de quemaduras graves. Observaron resultados objetivos y subjetivos favorables. Disminuyó la pérdida urinaria de potasio y nitrógeno, se aceleró la cicatrización y los injertos cutáneos prendieron mejor; el apetito aumentó y los pacientes mejoraron notablemente.

Foss (24) sugiere que Durabolin, en dosis de 25 a 50 mg por semana, favorece y acelera la recuperación, en caso de quemaduras graves.

CORTICOTERAPIA

Una de las más importantes aplicaciones terapéuticas de los anabólicos es la que tiene por finalidad contrarrestar la acción proteocatabólica de los glucocorticoides y la concomitante pérdida de ciertos electrólitos, especialmente el calcio. Entre las consecuencias de la corticoterapia prolongada, se cuentan la detención del crecimiento de los niños y la osteoporosis y su posible secuela, las fracturas óseas atraumáticas.

Al parecer, la acción de los corticoides es verdaderamente proteocatabólica; su efecto no es dificultar la formación de nuevas proteínas, sino intensificar la destrucción de las proteínas corporales. Por otro lado, las acciones terapéuticas de los glucocorticoides son disociables de su acción proteocatabólica; por consiguiente, es posible contrarrestar las consecuencias de esta última, mediante la administración de anabólicos, sin disminuir la eficacia curativa. Así lo demuestran los trabajos de Albanese (1), Valk (91) y Dorfman (19) y otros muchos.

Resultados de la experiencia clínica

Los trabajos de Wayjen (96), Walser (93), Nowakowski (68) y Karjala y Ford (45), indican que es posible neutralizar o superar la proteocatabólisis inducida por la corticoterapia, mediante una alimentación rica en proteínas, la medicación con Deca-Durabolin o ambas medidas a la vez. Según Karjla-Ford (45) Deca-Durabolin produce retención de calcio y fósforo.

Fracturas

Las observaciones clínicas y radiológicas confirmaron una diferencia definitiva en la evolución del callo óseo, en un estudio comparativo realizado por Gatta y cols. (26). El grupo tratado con Deca-Durabolin manifestó una mineralización más rápida que el grupo testigo.

Matsumoto y col. (61) emplearon Deca-Durabolin, en dosis de 50 mg cada 2 ó 3 semanas, en casos de fracturas cuyo proceso de consolidación era lento. En todos los casos ocurrió una buena respuesta.

Las investigaciones clínicas efectuadas por Hartenbach (32) en 31 individuos fracturados, tratados simultáneamente con Pred-Orgasolona y Durabolin, le hacen proponer esta terapéutica en los casos de consolidación anormalmente lenta de las fracturas y, aun en todos los casos, para acelerar aquélla.

Por otro lado, los pacientes fracturados suelen estar forzados a la inmovilización. Consecuentemente, la adición de un anabólico al régimen terapéutico beneficia a estos individuos, al reducir los efectos catabólicos de la inmovilidad. (Albanese, 1).

DEBILIDAD

Durabolin, Deca-Durabolin y Orgabolin tienen gran utilidad para el tratamiento de los estados de debilidad y adelgazamiento, particularmente de los niños y ancianos. El apetito reaparece pronto, aumenta el peso corporal y los pacientes ganan vigor y capacidad de actividad. Hay que advertir que, muy a menudo, cuando ya se ha instalado un balance nitrogendo negativo, resulta inútil intentar normalizarlo mediante la sola aplicación de medidas dietéticas.

Resultados de la experiencia clínica

Lambillon (50) trató con Durabolin a cierto número de enfermos de debilidad tropical, más de la mitad de los cuales se encontraban muy emaciados. Se consiguió aumentar el peso en 1 a 2 Kg por semana, y los enfermos readquirieron vigor y posibilidad de actividad.

Smith y Johnson (81) administraron Durabolin, en dosis de 50 mg por semana, o un placebo, a 40 ancianas cuyo peso era inferior al normal. Se observó neta ganancia de peso (en promedio, de 4 Kg) en todas las pacientes tratadas con Durabolin, mientras que las que recibieron el placebo no ganaron peso. No se observaron efectos colaterales importantes.

Craig (15) administró Deca-Durabolin, en dosis de hasta 50 mg cada 3 semanas, a 61 pacientes desnutridos. Obtuvo aumentos de peso de hasta 8 Kg, y casi todos los pacientes se sintieron más fuertes y animados. En 2 de los enfermos, que padecían cirrosis hepática, mejoraron los resultados de las

pruebas funcionales de hígado. No se observaron efectos colaterales de consideración.

Kasich (46) estudió los efectos de Durabolin, en dosis de 25 mg por semana, en 39 enfermos que pesaban menos de lo normal, a consecuencia de trastornos gastrointestinales diversos. El resultado más notable fue el inmediato aumento de peso, que alcanzó su máximo al cabo de 8 inyecciones.

Fruehan y Frawley (25), en una revisión de los esteroides anabólicos, concluyen que, a su parecer, estos fármacos son útiles contra las dolencias debilitantes acompañadas de desgaste muscular o pérdida proteínica crónica.

Morrison (63) administró Durabolin a 36 pacientes debilitados, con buenos resultados. Mejoró el apetito, aumento el peso y hubo considerable mejoría subjetiva. No observó efectos secundarios dignos de mención.

Gilbert (27) trató con Durabolin, durante un año, en forma intermitente, a 55 pacientes desnutridos. Obtuvo mejoría objetiva y subjetiva en casi todos los casos. El autor opina que Durabolin es un agente útil para el tratamiento de la desnutrición.

Según las investigaciones de Kalliomaki y col. (43), con un grupo de 51 pacientes geriátricos, la administración de 3 mg diarios de Orgabolin durante 8 semanas produce un aumento significante de la fuerza muscular (comprobada por la ergometría) y un cambio favorable de la reacción psicomotora.

Wisdom y col. (97) observaron un aumento de peso más acusado en los varones (3.860 Kg en promedio) que en las mujeres (2.225 Kg en promedio), en un grupo de 20 sujetos que recibieron Orgabolin durante 60 días. Langer, Uhry y Cohen, Beck y Berthaux, Bour y col., y Paullada y col. (51, 90, 4, 11, 72), informan también acerca de buenos resultados, en relación al incremento ponderal, con el empleo de Orgabolin. Asimismo, todos estos autores coinciden en que prácticamente siempre se produjo mejoría del estado general y la desaparición de la astenia.

DISTROFIAS MUSCULARES

Aunque el carácter hereditario de las miopatías degenerativas se conoce desde hace tiempo, la naturaleza exacta del proceso es hasta ahora desconocida.

Sin embargo, el empleo de hormonas anabólicas en enfermos miodistróficos tiene justificación en el hecho reconocido que los andrógenos modifican favorablemente el metabolismo de la creatina.

De acuerdo con las experiencias de diversos autores, con la administración de Durabolin y Deca-Durabolin a enfermos de distrofias musculares de diversas variedades, se obtiene notable mejoría. Los enfermos aumentan su capacidad de movimiento y su fuerza muscular, al mismo tiempo que se reduce la creatinuria y se eleva el peso.

Resultados de la experiencia clínica

De Toni (85, 86) resume como sigue sus experiencias terapéuticas con Durabolin y Deca-Durabolin en las diversas variedades de distrofia muscular: En primer lugar se consigue aumento de peso, acompañado de una acentuada mejoría en la aptitud motriz, cambios que van seguidos de un incremento objetivo de la fuerza muscular y considerable reducción, o hasta supresión, de la creatinuria. En una serie de 18 casos, este autor obtuvo respuesta favorable al tratamiento anabólico en 15 de ellos.

Deca-Durabolin, administrado durante 3 meses en dosis de 12.5 - 25 mg por semana, causó impresionante mejoría a 8

de 14 niños que padecían de atrofia muscular espinal infantil (Stur, 82, 83), Pateisky y col. (71) utilizaron dosis más altas de este preparado (25-50 mg dos veces a la semana) y, después de un regimen terapéutico de 9 meses, en 10 de 12 casos se había manifestado notable mejoría clínica.

Hantschmann y col. (31) consideran que los anabólicos aventajan a todas las otras formas de tratamiento hasta ahora utilizadas contra la miodistrofia. Los resultados logrados en 19 de 25 sujetos fueron halagadores.

López Portillo (57) concluye, después de un tratamiento relativamente corto de 12 niños con distrofia muscular progresiva, que Deca-Durabolin evita la rápida progresión de la afección. Supone que los resultados serían más satisfactorios con tratamiento prolongado.

ENFERMEDADES DEL HIGADO

Las alteraciones del metabolismo proteico ejercen preponderante influencia sobre el curso de las enfermedades hepáticas. La disminución de la albúmina plásmica hace bajar la presión oncótica del plasma, lo que favorece la formación del edema y la ascitis en los enfermos de cirrosis. Por otro lado, las alteraciones del metabolismo de las proteínas conducen a la atrofia muscular y, finalmente, a la caquexia.

La administración de Durabolin o Deca-Durabolin, junto con las medidas dietéticas adecuadas para las enfermedades hepáticas, produce notable regresión clínica, acompañada de importante mejoría en las pruebas de funcionamiento hepático.

Resultados de la experiencia clínica

Fiegel y Kelling (23) obtuvieron resultados impresionantes en 52 enfermos hepáticos con lesiones avanzadas (cirrosis hepática compensada o descompensada y hepatitis crónica). a los cuales trataron con hidrolizados hepáticos y Durabolin. Aun en casos de cirrosis descompensada, la mejoría lograda permitió a la mayoría de los pacientes reanudar sus labores habituales.

Müting (65) ha comprobado que Deca-Durabolin, además de fomentar la proteopoyesis, mejora las funciones hepáticas de eliminación y destoxicación.

Berkowitz (7) trató a 8 cirróticos con 50 mg de Deca-Durabolin cada 3 semanas, durante 3 meses. En 6 de los pacientes

se obtuvo una mejoría subjetiva marcada, aunada con aumento del apetito y el peso corporal.

Müting (66), Kalk (44), Lods (56), Schnack (79) y Kasich (46) también obtuvieron resultados favorables en enfermos de cirrosis alcohólica y posthepatítica, hígado graso y hepatitis crónica.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Gran variedad de trastornos digestivos tienen en común el incremento del catabolismo proteico, que frecuentemente lleva a los enfermos a un estado de desnutrición generalizado.

El tratamiento con Durabolin, Deca-Durabolin u Orgabolin hace predominar el anabolismo proteico, con el consiguiente aumento del apetito y del peso y recuperación de la masa muscular; además, favorece la cicatrización de las lesiones y la hematopoyesis.

Entre los padecimientos digestivos tratados felizmente con Durabolin o Deca-Durabolin están los siguientes: colitis ulcerativa, ileítis regional, úlcera duodenal, síndrome postgrastrectomía y fístulas duodenales.

Resultados de la experiencia clínica

Berkowitz, Craig, Page y Cohen y Uhry (7,15,70,14,90), concuerdan en sus observaciones respecto a los efectos del tratamiento de diversas gastrcenteropatías con Durabolin o Deca-Durabolin. Estos autores no solo apreciaron incremento del apetito y el peso de sus enfermos, sino también mejoría clínica marcada y convalecencia rápida.

Kasich (46) hace notar el importante aumento de peso que se obtuvo en 8 enfermos de colitis ulcerativa, pese a que no hubo prácticamente variaciones en los hábitos intestinales.

En individuos gastrectomizados, Lods (56) consiguió rápida mejoría del estado general, desaparición de la astenia y aumento del peso, además de la característica mejoría del estado de ánimo, también observada por otros investigadores que han utilizado Durabolin o Deca-Durabolin.

ENFERMEDADES TROPICALES

Durabolin y Deca-Durabolin son muy útiles para contrarrestar la acción debilitante de las infecciones y parasitosis, ciertas anemias refractarias, kwashiorkor, etc. Naturalmente, los anabólicos no substituyen al tratamiento específico, pero colaboran con éste y aceleran la recuperación.

Resultados de la experiencia clínica

Lambillon (50) informa sobre el uso de Durabolin en el tratamiento de la astenia tropical y concluye que es un medicamento utilísimo, que logra buenos resultados con reacciones colaterales nulas o mínimas. Gokhale y cols. (29) dieron Durabolin, junto con quimioterápicos específicos, a pacientes de lepra. Se observó mejoría global importante, aumento del peso y de la hemoglobina. En algunos casos se detuvieron también las alteraciones osteoporóticas.

De Jongh (17) dio Durabolin a 6 pacientes de kwashiorkor. además del tratamiento específico. Afirma que se acortó el periodo de hospitalización y se redujo la mortalidad.

Martin (60) informa que, con Durabolin, logró efecto eritropoyético en 14 casos de anemia refractaria. Hubo un considerable aumento de la hemoglobina, sin efectos colaterales indeseables.

Según Karjala (45), Orgabolin puede contrarrestar la proteocatabólisis inducida por 15 mg diarios de prednisona. En dosis de 6 mg por día (Wayjen, 96) o de 5 mg por día (Nowakowski, 68; Walser, 93), ejerce notable acción retentiva sobre el nitrógeno. Aun en dosis tan bajas como 0.05 mg/Kg por día, Orgabolin deja sentir esta acción. Ruchelman y Ford (78) informan que, en tres pacientes de artritis reumatoide, lograron, con 8 mg diarios de Orgabolin, invertir el balance nitrogenado, negativizado como consecuencia de la administración diaria de 1.5 mg de dexametasona.

Con Durabolin los efectos son similares, como lo demuestra el trabajo de Wayjen (96), quien, con una inyección de 50 mg, logró equilibrar el balance nitrogenado, invertido por la administración de 15 mg diarios de prednisolona. Resultado análogo relatan Nowakowski (68) y Brochner y col. (13). Estos últimos señalan también un notable aumento de la retención de calcio y fósforo.

Todos los autores coinciden en afirmar que los anabólicos no sólo no reducen la eficacia de los corticoides, sino, por el contrario, parecen reforzarla (Valk, Dorfman, 91, 19).

INSUFICIENCIA RENAL

El trastorno de la función renal se acompaña de la intensificación del proteocatabolismo, hecho que se manifiesta por la elevación de la concentración sanguínea de la urea y de los productos nitrogenados de desecho. En tales condiciones, el tratamiento ordinario comprende un régimen alimentario rico en energía y pobre en proteína, aparte de las medidas adicionales que se consideren oportunas en cada caso.

En la insuficiencia renal crónica grave, el paciente se encuentra siempre en estado de intoxicación y avanza aceleradamente hacia la caquexia. Durabolin o Deca-Durabolin hacen descender la uremia y permiten aligerar las restricciones dietéticas.

En algunos casos de insuficiencia renal aguda, Durabolin o Deca-Durabolin permiten prescindir de la hemodiálisis. Estos anabólicos han resultado de particular utilidad en la insuficiencia renal aguda del embarazo; pero en cada caso determinado hay que sopesar meticulosamente las ventajas que se espera obtener contra el posible perjuicio que podrían ocasionar estas sustancias a la criatura en gestación. Los resultados del tratamiento de la insuficiencia renal debida a otras causas dependen en buena parte de la gravedad del predominio catabólico antes del tratamiento.

Resultados de la experiencia clínica

Giorup y Thaysen (28) informan que Durabolin, en dosis de 50 mg por semana, ayuda a romper el círculo vicioso de la

intoxicación urémica progresiva y de la inminente caquexia, en casos de insuficiencia renal crónica. Esta mejoría facilita el tratamiento quirúrgico o médico del trastorno fundamental.

Szold y col. (84) dieron 25 mg de Durabolin 1 ó 2 veces por semana a cierto número de enfermos no seleccionados que sufrían insuficiencia renal. La medicación anabólica obtuvo neta mejoría y permitió aliviar la restricción dietética.

Elliott y cols. (21) recomiendan el uso de anabólicos con el fin de invertir el proceso catabólico y permitir cierta relajación dietética.

Kerr (47, 48) sugiere el uso de Deca-Durabolin cada 2 semanas, en caso de insuficiencia renal.

Turner (89) utilizó Deca-Durabolin, 50 mg por semana, además de glucosa intravenosa, insulina y resinas de intercambio iónico, en casos de insuficiencia renal aguda. La medicación continuó durante la convalecencia, hasta que fue posible retornar a la dieta proteínica normal. Deca-Durabolin es útil para contrarrestar la desintegración y pérdida de las proteínas tisulares que ocurren durante los estados urémicos agudos.

Eaton (20) ensayó dosis altas de Durabolin (25 mg en días alternados) en 4 sujetos con enfermedad renal crónica severa y confirmó la disminución del catabolismo nitrogenado y la reducción de la excreción urinaria de potasio.

Blagg y Parsons (9) consiguieron una baja de un 70% de la desintegración proteica en 14 casos de insuficiencia renal aguda del embarazo con la administración de 50 mg de Durabolin.

Lisalo y col. (54) pudieron comprobar, en 25 individuos urémicos, una mejoría subjetiva, paralela a la disminución de la eliminación de nitrógeno ureico, con la aplicación de 50 mg diarios de Durabolin.

Bergmann (6) trató con Deca-Durabolin a 17 urémicos y comprobó que en 11 de ellos disminuyó el nitrógeno residual.

OFTALMOLOGIA

Retinopatía diabética

Cuando se diagnostica la retinopatía, la enfermedad fundamental, la diabetes, suele haber cursado ya por más de 10 años. En estos casos se encuentra casi invariablemente, además del dismetabolismo hidrocarbonado, alteraciones de las proteínas y lípidos de la sangre, así como una muy considerable reducción de la resistencia de la pared de los capilares, que se hace más frágil y permeable. El trastorno de los vasos retinianos suele progresar hasta causar serias lesiones y producir ceguera completa.

El tratamiento con anabólicos logra en muchos casos detener el curso inexorable de la afección ocular e incluso, a veces, cierta regresión de las alteraciones retinianas, con la consiguiente recuperación de la vista.

Condiciones indispensables que debe cumplir el tratamiento son el empleo de dosis grandes de un potente anabólico y prolongar la administración de éste durante largo tiempo. Los efectos benéficos no se perciben, en ocasiones, sino después de un tratamiento prolongado hasta por un año. La medicación con anabólicos parece ser necesaria para todo el resto de la vida del paciente.

Resultados de la experiencia clínica

Dardenne (16) trató con Durabolin u Orgabolin, por más de un año y medio, a 48 diabéticos con retinopatía, y afirma haber obtenido la más favorable impresión de este tratamiento.

En una reunión de la Sociedad Oftalmológica Alemana comunicaron Valk, Hofman y Henkes y Houtsmüller (91, 36, 35) los resultados de su experiencia en el tratamiento de la retinopatía diabética con Durabolin y Deca-Durabolin. Entre sus observaciones señalan la disminución de los brotes de microaneurismas y mejoría subjetiva y objetiva de la agudeza visual.

Otros autores, como Pestalozzi, Hoffman y Zeppek y Houtsmüller y Poppel (73, 37, 41), están convencidos de que los mejores resultados con estos anabólicos se logran mediante el tratamiento precoz. Los dos últimos autores pudieron apreciar, en un estudio de 150 casos, que aquellos pacientes que experimentan mejoría bioquímica con Deca-Durabolin, también manifiestan mejoría oftálmica.

Walsh y col. (94), empleando Durabolin, encontraron reducción del número y el tamaño de las hemorragias vítreas en individuos diabéticos, además de una mayor estabilidad sistémica.

Miopía evolutiva

El tratamiento de la miopía evolutiva infantil con anabólicos, indicación aparentemente fuera del campo de aplicación de estos preparados, se basa en las observaciones realizadas por De Toni y Mariotti (87). Estos autores administraron dosis bajas de Durabolin (5-10 mg por semana hasta por 60 días) a 35 niños que padecían de esta enfermedad y que, además, se encontraban bajos de peso. En todos ellos observaron disminución de las lesiones del fondo ocular y neta mejoría de la refracción miópica, además de aumento ponderal y de la estatura.

Es bien conocido que las anomalías de la refracción ocular y la degeneración de la retina ecuatorial se agravan particularmente durante el periodo de crecimiento somático. Tratándose de una enfermedad de carácter evolutivo, refractaria a todos los tratamientos hasta ahora ensayados, los resultados obtenidos por estos autores mediante la aplicación de Durabolin adquieren gran significado.

OSTEOPOROSIS

La senectud va inevitablemente acompañada de la declinación de los procesos anabólicos, con la consiguiente reducción de la construcción de tejido óseo. Cuando concurren otros factores que aceleran la desintegración ósea sobreviene la *osteoporosis involutiva.*

Por otro lado, la corticoterapia prolongada aumenta la catabólisis proteica y la pérdida de minerales, particularmente el calcio. En consecuencia, expone siempre a la pérdida de proteínas corporales y a la *osteoporosis.* Estos efectos son contrarrestados por Durabolin, Deca-Durabolin u Orgabolin, que ejercen acción anticatabólica, reducen la eliminación de calcio y nitrógeno y estimulan la formación de la matriz ósea sobre la cual se deposita el calcio. Además, calman el dolor, mejoran el apetito, aumentan el peso corporal y detienen la evolución o aparición de nuevos trastornos y deformidades de los huesos.

Por otro lado, se ha comprobado que *ni Durabolin, Deca-Durabolin u Orgabolin reducen en forma alguna la eficacia antiinflamatoria de los corticoides; antes, por el contrario, parece existir entre éstos y los anabólicos cierto sinergismo terapéutico, que permite a veces reducir la dosis de los corticoides sin menoscabo del efecto benéfico.*

Resultados de la experiencia clínica

Nowakowski y Parada (68) han estudiado la acción de Durabolin sobre el metabolismo de sujetos afectos de formas diversas de osteoporosis. En todos los casos en que el trastorno tenía causa endocrina aumentó la retención de nitrógeno y calcio y regresaron los síntomas.

En la osteoporosis idiopática no se obtuvieron efectos objetivos definidos, pero sí alivio de los síntomas. No se observaron efectos colaterales.

Brochner-Mortensen y col. (13) efectuaron estudios del equilibrio metabólico mientras administraban Durabolin para proteger contra la osteoporosis producida por corticoides. El balance nitrogenado y cálcico de los pacientes a quienes se trató con el corticoide solo fue negativo; en cambio, fue positivo en quienes recibieron Durabolin. Los autores deducen que Durabolin contrarresta el efecto catabólico de los corticoides.

Montuschi (62), quien describe un caso de osteoporosis provocada por la corticoterapia, tratado felizmente con 25 mg de Durabolin por semana, sugiere que este tratamiento será siempre útil cuando se haga tratamiento corticoide continuo y con altas dosis.

Banghart (2) describe un programa terapéutico eficaz contra la osteoporosis (menopáusica, senil o idiopática). El programa comprende reposo, ejercicios graduados, alimentación rica en proteínas, analgésicos y Durabolin en dosis de 25 mg por semana. Ochenta y cuatro por ciento de 51 pacientes mejoraron en forma excelente o buena.

Matsumoto y col. (61) administraron 50 mg de Deca-Durabolin cada 2 ó 3 semanas para tratar fracturas de lenta consolidación. Todos los enfermos reaccionaron bien, sin efectos secundarios de consideración.

Farreras Valentí (22) dice haber observado la reducción de las deformidades óseas, además de mejoría del apetito y aumento del peso y de la fuerza muscular, en pacientes osteoporóticos tratados con anabólicos.

También Litchfield (55) y Muldowney (64) lograron estimular la eritropoyesis con la administración de Deca-Durabolin.

PEDIATRIA

Desnutrición infantil

El retardo del desarrollo, la pérdida de peso o el que éste no aumente en la forma normal son trastornos que, en la mayoría de los casos, dependen de una nutrición insuficiente o del mal aprovechamiento de una alimentación intrínsecamente adecuada. En ciertas ocasiones contribuyen a crear o mantener estas anomalías ciertas afecciones, como bronquitis crónica, eczema extenso, enterocolitis recurrente, diarrea y trastornos nutritivos diversos. Orgabolin y, en segundo lugar, Durabolin y Deca-Durabolin, pueden utilizarse para fomentar el apetito y hacer ganar peso a los niños mal desarrollados o que pesan menos de lo normal.

Resultados de la experiencia clínica

Litchfield (55) utilizó Durabolin para tratar a 31 niños que pesaban menos de lo normal. Les dio 25 mg cada 2 a 4 semanas, por periodos de hasta 24 semanas. En todos los casos se observó importante aumento de peso, mejoría del apetito y mayor vitalidad. No hubo signos de virilismo, y los estudios radiológicos demostraron que tampoco ocurrió soldadura prematura de las epífisis.

Luengas y col. (57 bis), trataron con Orgabolin a un grupo de niños desnutridos. Administraron diariamente 1 mg del anabólico. Observaron notable aumento del peso. Según estos autores, de los siete anabólicos ensayados en comparación,

Orgabolin fue el más eficaz y el que mostró menos poder andrógeno.

Retardo del crecimiento

Berczeller y Kupperman (5) dicen haber observado que los anabólicos causan un importante efecto sobre el crecimiento estatural, sin acelerar paralelamente la soldadura de las epífisis de los huesos largos.

Según Prader (74), las únicas sustancias que realmente estimulan el crecimiento de los niños son los esteroides anabólicos (p. ej., Deca-Durabolin) y la hormona humana el crecimiento. Sin embargo, esta última no es todavía asequible al uso general.

Los anabólicos estimulan el crecimiento longitudinal de los huesos largos; sin embargo, empleados en dosis excesivas, osifican el cartílago y, en consecuencia, podrían impedir el ulterior crecimiento.

Por otra parte, los extensos estudios de Prader, Bierich, Kupperman y Visser (74, 8, 49, 92) han demostrado que la elección cuidadosa del preparado y una dosificación adecuada hacen posible estimular el crecimiento sin acelerar la maduración ósea.

Hay completa unanimidad en cuanto a que los anabólicos apresuran el crecimiento estatural cuando éste está demorado, pero que la talla que en definitiva se obtiene no sobrepasa la normalmente previsible para cada sujeto.

Resultados de la experiencia clínica

Prader (74), basado en su amplia experiencia con Deca-Durabolin en niños de baja estatura (algunos con enanismo hipofisiario), concluye que una dosis de 0.4 mg/Kg/mes estimula el crecimiento y sólo por excepción causa virilización.

Kupperman (49) ha empleado Deca-Durabolin, aisladamente o en combinación con la hormona del crecimiento, para tratar a niños euglandulares de baja estatura y otros con enanismo hipofisario. El incremento anual de estatura conseguido con este tratamiento alcanzó hasta 8 cm.

Barta y col. (3) y Litchfield (55) observaron importantes aumentos de la estatura y el peso administrando Durabolin a niños con retardo de crecimiento. *En ningún caso observaron virilización,* a pesar de haber prolongado el tratamiento hasta por 24 semanas. Tampoco la exploración radiográfica ofreció indicios de soldadura precoz de las epífisis.

En México, Paullada y col. (72) lograron estimular notablemente el crecimiento e hicieron aumentar el peso de un numeroso grupo de niños euglandulares o hipotiroideos, mediante 2 mg diarios de Orgabolin durante 6 meses. La respuesta de los niños sometidos a este tratamiento fue muy favorable, comparada con la de los niños que sirvieron de testigos. No hubo efectos androgénicos y tampoco la maduración ósea se alteró en los 6 meses de estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBANESE, A. Symp. on the Role of anabolic therapy in medicine today. White Plains, N. Y. 1964.
2. BANGHART, H.E. Pennsylvania Med. J., *64*, 984, 1961.
3. BARTA, L. Y COL. Acta Paed. Hung. 1:167, 1960.
4. BECK, H. y BERTHAUX, P. Rev. Franc. Gerontol. Num. Spec. 1962.
5. BERCZELLER, P.H. y KUPPERMANN, H.S. Clin. Pharmacol. Therap. *1*: 464, 1960.
6. BERGMANN, M. Med. Welt. *10*: 538, 1962.
7. BERKOWITZ, D. Symp. on Anabolic Therapy. Detroit, Mich. 1962.
8. BIERICH, J.R. Effects and side-effects of anabolic steroids in children. Acta Endocr. Suppl. *63*: 89, 1962.
9. BLAGG, C.R. y PARSONS, F.M. Lancet, *ii*: 577, 1960.
10. BOCHNER, H. Wien. Med. Wschr. *36*: 576, 1961.

10 bis. BOTELLA LLUSIA, J. Endocrinologia de la mujer, Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1956, pág. 76.

11. BOUR, H., TUTIN, M. y MELHEN, R. Vie Med. *8*, 1963, 1.
12. BRITISH EMPIRE CANCER CAMPAIGN. Annual Report (1961), p. 292. Annual report (1959), p. 267. Annual report (1958), p. 258.
13. BROCHNER-MORTENSEN, K. GJORUP, S., y THAYSEN, J.H. Ugeskr. Laeg., *120*, 1494, 1958.
14. COHEN, A. y UHRY, P. Vic. Med. *40*: Nov. 1964.
15. CRAIG, P.E. Clin. Med. *69*: No. 5, 1962.
16. DARDENNE, U. Sem. Méd. (México) 453: 412, 1963.

17. DE JONGH, R.T. Paper read at the Ned. Ver. V. Tropengeneesk., The Hague, Feb. 28th, 1960.
18. DOLECEK, R. y KALINA, J. Acta Chirurg. Plast. *4*: 214, 1962.
19. DORFMAN, R.I., SHIPLEY, R.A.: Androgens 18, 353 y 18, 359, 1956.
20. EATON, J.C. Proc. Roy. Soc. Med. *52*: 511, 1959.
21. ELLIOT W., HILL, M., KERR, D.N.S., y ASHCROFT, R. Postgrad. Med. J., *36*, 230, 1960.
22. FARRERAS VALENTI, P. Rev. Clin. esp. *93*, No. 4, 209-221, 1964.
23. FIEGEL, G.U., KELLING, H.W. Arztl. Forsch. *13*: 158, 1959.
24. FOSS, G. L. Pract. *182*: 235, 1959.
25. FRUEHAN, A.E., y FRAWLEY, T.F. J. Amer. Med. Ass., *184*: 527, 1963.
26. GATTA, L., LABORANTI, F., y ARPOSIO, M. Arch. Med. Interna *13*: 172, 1961.
27. GILBERT, S.S. Med. Times. *90*: 826, 1962.
28. GJORUP, S., y THAYSEN, J.H. Lancet, *ii*, 886, 1958.
29. GOKHALE, B.B., KOTNIS, M.G., KASBEKAR, P.V. y MARATHE S.V. Leprosy Review, *35*: 91, 1964.
30. GREEN, A. Brit. Med. J. *II*: 1085, 1961.
31. HANTSCHMANN, N., MATZELT, D., MERTENS, H.G. y NOWAKOWSKY, H. Dtsch. Med. Wschr. *87*: 2619, 1962.
32. HARTENBACH, W. Münch. Med. Wschr. *36*, 1357, 1958.
33. HARTENBACH, W. Med. Klin. *56*: 1605, 1961.
34. HARTENBACH, W., y BORST, H. Münch. Med. Wschr. *103*: 1653, 1961.
35. HENKES, E.H. y HOUTSMULLER, A.J. Bericht, *63*, Zusammk, Dtsch. Opthalm. Ges. Berlin, 1960.
36. HOFMAN, H. Bericht 63, Zusammk. Dtsch. Opthalm. Ges. Berlin, 1960.
37. HOFFMANN, H. y ZEPPEK, E. Klin. Mbl. Augenh. *143*: 821, 1963.
38. HORTLING, H., PIRILA, A.M. y RUIKKA, I. Acta Endocrinol. Vol. 39. Suppl. *63*, 132, 1961.
39. HORTLING, H., MALMIO, K., HIISI-BRUMMER, L. y BJORKESTEN, G. AF. Acta Med. Scand. Suppl. *385*: 1-37, 1962.
40. HOUTSMULLER, A. J. Ned. T. Geneesk. *106*: 1264, 1962.

41. HOUTSMULLER, A.J. y VAN POPPEL, A.L.A. Ophthalmologica, *145*: 185, 1963.
42. IRIE, H., WATANABE, K. y MOMII, SH. Nippon Acta Radiol. *21*: 502, 1961.
43. KALLIOMAKI, J.L., PIRILA, A.M. y RUIKKA, I. Acta Endocrinol. *39*, Suppl. 63, 124, 1961.
44. KALK, H. Med. Klin. *54*: 2100, 1959.
45. KARJALA, R.J., FORD, R.V. Geriatrics *19*, No. 7, 511-516, 1964.
46. KASICH, A.M. Amer. J. Gastroent. *40*: 628, 1963.
46 bis. KENYON, A.T. y cols. Endocrinology *23*:135, 1938.
47. KERR, D.N.S. Symposium on Acute Renal Failure, Royal Free Hospital 1963.
48. KERR, D.N.S. y ELLIOT, W. Pract. *190*: 459, 1963.
48 bis. KOCHAKIAN, C.D. y MURLIN, J.A. J. Nutr. *10*:437, 1935.
49. KUPPERMAN, H.S. Symp. on Anabolic Therapy. Detroit, Mich. 1962, p. 13-22.
50. LAMBILLON, J. Brux. Med. *37*: 1476, 1957.
51. LANGER, M. Clin. Ter. *22*: 1, 1962.
52. LANGNICKEL, D. Med. Welt. *18*: 1015, 1963.
53. LINDNER, J. Subsidia Med. *17*: 1, 1965.
54. LISALO Y COL. Acta Med. Scand. *171*: 183, 1962.
55. LITCHFIELD, H.R. N.Y. St. J. Med. *65*: 757, 1965.
56. LODS, J.C., Gaz. Med. Franc. *20*, Oct. 1964.
57. LOPEZ PORTILLO, M. El Médico (Méx.) p. 68, abril 1964.
57 bis. LUENGAS, B. y GARCIA, L. Valorización de la respuesta clínica del niño desnutrido a los esteroides anabólicos. X Congr. Mundial Pediatr., Lisboa, 1962.
58. LYONS, A.R. Pract. *190*: 665, 1963.
59. MARTINS, J.K. Curr. Therap. Res. *3*: 512, 1961.
60. MARTINS, J.K. Clin. Med. *72*: 844, 1965.
61. MATSUMOTO, S., TAKABATAKE, Y., y SEIKE, S. Abs. Excerpta Med. III, 17, 536, 1963.
62. MONTUSCHI, E. Brit. Med. J., *i*, 647, 1959.
63. MORRISON, B.O. J. Louisiana Med. Soc., *114*: 414, 1962.
64. MULDOWNEY, F.P., O'DONOVAN, D.K. y GALLAGHER, J.E. J. Irish Med. Ass. *54*: 132, 1964.

65. MUTING, D. Klin. Wschr. *42*: 843, 1964.
66. MUTING, D. 30 Fortbildungskurs f. Arzte. Regensburg, 1963.
67. NAETS, J.P., WITTEK, M. C.R. Acad. Sci. (Paris) *259*: 3371, 1964.
68. NOWAKOWSKI, H. y PARADA, J. Dtsch. Med. Wschr. *83*: 1421, 1958.
69. OTTOLANDER, G.J.H. den c.s. Ned. T. Geneesk. *102*: 515, 1958.
70. PAGE, G.W. Symp. on Anabolic Therapy. Detroit, Mich. 1962.
71. PATEISKY, K., SCHINKO, H. y HABERLER, H. Acta Endocrinol. *39*: Suppl. 63, 185, 1961.
72. PAULLADA, J.J., BERMUDEZ, J.A. y HERRERA, F.M. Rev. Fac. Med. (México) *6*: 787, 1964.
73. PESTALOZZI, D. Tag. Schweiz. Ophthalm. Ges. Schaffhausen. 1963.
74. PRADER, A. Acta Endocr. Suppl. *63*: 70, 1962.
75. RAURAMO, L. y GRONROOS, M. Ann. Chir. Gynaec. Fenn. *53*: 115, 1964.
76. RIORDAN, D.J. y BROWNE, P.A. J. Irish. Med. Ass. *49*: 40, 1961.
77. RODRIGUEZ, A. Cirug. Ginec. Urol. *16*: 216, 1962.
78. RUCHELMAN, H. y FORD, R.V. Metabolism, *12*: No. 9, 846-849, 1963.
79. SCHNACK, H. c.s. Wien. Klin. Wschr. *74*: 833, 1962.
80. SILK, R.E. J. Albert Einstein Med. Center. *10*: 131, 1962.
81. SMITH, C., y JOHNSON, P.C.: J. Am. Geriatrics Soc. *9*: 304, 1961.
82. STUR, O. Intern. Neurol. Kongr. Rom. 15-9, 1961.
83. STUR, O. Münch. Med. Wschr. *103* 471, 1961.
84. SZOLD y COL. Lancet *i*: 368, 1959.
85. TONI, E. de, Acta Endocrinol. 39, Suppl. 63, 175, 1961.
86. TONI, E. de, Minerva Ped. *12*: 1042, 1960.
87. TONI, E. de y MARIOTTI, L. Minerva Ped. *13*: 266, 1961.
88. TONI, E. de y REVERDITO, A. Arch. Franc. Péd. *17*: 705, 1960. 1960.
89. TURNER, R.L. Comunicación personal, 1961.
90. UHRY, P. y COHEN, A. Sem. Hop. (Paris), *38*: 135, 1962.

91. VALK, L.E.M. Bericht, 63. Zusammk. Dtsch. Ophthalm. Ges. Berlin. 1960.
92. VISSER, H.K.A. y GROUGHS, W. Ned. T. Geneesk. *108*: 1805, 1964.
93. WALSER, A. Schweiz. med. Wschr. *92*, No. 13, 396-398, 1962.
94. WALSH, F.M., HARRIS, L.O. y SCHIPKE, J.M. Minnesota Med. 641-644, Julio, 1963.
95. WATTS, G.T., BADDELEY, M.R., WELLINGS, R. y EVANS, J. Ann. Surg. *162*: 109, 1965.
96. WAYJEN, R.G.A. Paper read at the 28th Annual Meeting of the Swiss Medical Association, Zermatt, Junio 11, 1960.
97. WISDOM, C.K., CAMPBELL, P.J. y A.R. STOUGH. J. Oklah. St. M.A. 246, Junio, 1963.

