



**BALANCES METABOLICOS EN HUMANOS PARA
EL ENSAYO DE AGENTES ANABOLICOS**

MARIA AVALOS LEVY

MEXICO, D. F.

1966



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD MOTOLINIA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**Balances Metabólicos en Humanos
para el Ensayo de Agentes Anabólicos**

T E S I S

Que para obtener el título de :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

MARIA AVALOS LEVY

MEXICO. D. F.

1966

A mio padre.

A Malena.

A mis hermanos.

A mis maestros.

I N D I C E

I.—Introducción.

II.—Generalidades.

- 1) Metabolismo Proteico.
- 2) Hormona de Crecimiento.
- 3) Agentes anabólicos esteroides.
 - A Mecanismos de acción.
 - B Ensayo y expresión de la potencia androgénica y anabólica.
 - C Usos.
 - D Contraindicaciones y efectos indeseables.

III.—Ensayo de dos esteroides anabólicos.

- 1) Plan de trabajo.
- 2) Material y método.
- 3) Técnicas de laboratorio.
 - A Nitrógeno.
 - B Sodio y potasio.

IV.—Comentario.

V.—Conclusiones.

VI.—Bibliografía.

I N T R O D U C C I O N .

Es bien sabido que el metabolismo nitrogenado sufre intenso estímulo en la pubertad, cuando empiezan a segregarse esteroides andrógenos por el sistema endócrino. Inversamente, la castración o la menopausia significan disminución de la riqueza celular, reducción de los parénquimas y acumulación de elementos grasos e hidrocarbonados.

Cuando se pudo, hace unos años, disponer de testosterona, se apreció que, además de estimular los caracteres sexuales secundarios, producía retención de nitrógeno, que era integrado en tejido nuevo (anabolía). Las dos acciones, andrógena y anabólica, eran paralelas, lo cual constituía una dificultad para la terapéutica de mujeres y niños.

En la mujer, los esteroides anabólicos son producidos sobre todo por las suprarrenales, y pertenecen al grupo de los derivados de la androsterona, pero el mecanismo de acción es similar, sólo que en este caso la acción anabólica es mucho más neta que la andrógena.

Para poderse utilizar la acción anabólica en terapéutica, hubo que esperar a que la síntesis química lograra productos que, conservando la acción anabólica, tuvieran reducida al mínimo la andrógena. Además, intoresaba que tales productos pudieran administrarse por vía oral, pues la parenteral resulta incómoda y peligrosa para tratamientos prolongados.

En los últimos años, se logró sintetizar gran número de esteroides anabólicos, y su utilidad ha sido unánimemente comprobada.

Algunos autores pusieron en duda la verdadera anabelia nitrogenada, considerando que el aumento de peso logrado con estos productos era principalmente a base de electrolitos y agua. Esto está descartado. Cuando

la acción de los anabólicos se ha podido estudiar con microscopio electrónico, valoración de enzimas y microanálisis de los diferentes componentes con técnicas de isótopos, ha quedado plenamente demostrado que actúan por diversos mecanismos comprobados:

- 1) Aumentan la proporción de proteínas de los tejidos.
- 2) Incrementan la proporción de enzimas en muchos sistemas orgánicos y aseguran así una gran intensificación del metabolismo.
- 3) En el músculo, producen aumento del diámetro de las fibrillas, netamente manifestado al microscopio.
- 4) Incrementan la cantidad de aminoácidos en las células, lo cual se ha comprobado empleando aminoácidos marcados con isótopos radiactivos. Por eso constituyen el tratamiento fisiológico actual de diversas aminoacidurias.
- 5) Disminuyen la eliminación de creatina que produce la castración, o que presentan los niños antes de la pubertad, en comparación con el adulto.
- 6) In vitro, en cultivos de tejidos, estos esteroides disminuyen el consumo de oxígeno que se ve exagerado cuando las células provienen de un animal castrado, en comparación con la de un animal íntegro.
- 7) Suprimen la acción catabólica de los glucocorticoides y acortan la duración del período de balance nitrogenado negativo en que-macos, operados, etc.
- 8) Originan retención de agua y sales, pero en proporción de la síntesis de nueva proteína, no mayor. Algunos de tales esteroides por sí son diuréticos.
- 9) Los efectos anabólicos son proporcionales a las dosis. Con dosis insuficientes, no se observan; aumentándolas, se obtiene una retención creciente de nitrógeno y la consiguiente síntesis de proteínas; cuando se sobrepasa la dosis máxima, no se logra anabolía mayor, sino aparición de efectos andrógenos, que en clínica suelen ser inadecuados.⁴

C A P I T U L O I I

GENERALIDADES

1) *Metabolismo proteico*

Requerimientos en aminoácidos para el sostenimiento de un balance adecuado de nitrógeno.—

Los requerimientos en aminoácidos para el crecimiento son significativamente diferentes de los requerimientos para sostener un balance adecuado de nitrógeno en el organismo adulto. La velocidad de síntesis de proteínas durante el crecimiento, debido a que involucra un aumento en la masa tisular, lógicamente impone más estrictos requerimientos en nitrógeno dietético al organismo que en el caso de seres adultos. Sin embargo, en muchas especies animales, los adultos requieren para mantener su balance de nitrógeno todos los aminoácidos esenciales para su desarrollo, excepto la arginina, que puede estar totalmente ausente de la dieta. En el hombre, Rose y asociados han demostrado que ni la histidina ni la arginina se requieren para mantener el balance de nitrógeno, bajo condiciones experimentales. Queda así enfatizado el moderno punto de vista de la necesidad de una mínima cantidad de una cierta calidad de nitrógeno proteico más bien que una cantidad especificada de este componente dietético.

Estudios subsecuentes han establecido que el nitrógeno no proteico, como el de urea y de sales de amonio puede ser utilizado por varias especies como fuente de una porción del nitrógeno requerido para síntesis de proteínas. Esto se sabía de los ruminantes, pero ha resultado también cierto para organismos superiores. Debe también enfatizarse que los términos "esencial" y "no-esencial" se refieren solamente a requerimientos nutricionales y carecen de significación metabólica. Los aminoácidos esenciales en la dieta representan compuestos que probablemente tienen un papel meta-

bólico o estructural específico y cuyas estructuras carbónicas no pueden ser fácilmente sintetizadas por el cuerpo. En sentido estricto, los llamados aminoácidos no-esenciales tienen igual o mayor significación para la economía del organismo, puesto que participan en gran número de reacciones celulares y proporcionan precursores para la síntesis de muchos constituyentes celulares importantes.

Más aún, ciertos constituyentes no-esenciales, como el ácido glutámico, juegan tantos importantes papeles en el metabolismo que si un mamífero perdiera su capacidad para sintetizar este ácido, se originaría una seria desorganización de reacciones clave en el metabolismo, ya que el ser no puede esperar hasta la siguiente comida para complementar sus requerimientos, lo cual sí es posible en el caso de los llamados aminoácidos "esenciales".

Otros aspectos de los requerimientos proteicos normales.—

Son de importancia las variaciones del requerimiento proteico en el ser humano bajo diversas influencias fisiológicas normales, así como lo exagerado de este requerimiento en ciertos estados patológicos. Los requerimientos para niños en crecimiento se han establecido empíricamente y se han considerado alrededor de 4 g de proteínas, por Kg, para niños de 1 año, y de 1 g para niños de 6 años. La necesidad de un aumento en la cantidad de proteínas dietéticas en el embarazo es clara, como consecuencia de las demandas impuestas por el desarrollo del feto.

Metabolismo de aminoácidos.—

Los aminoácidos que son absorbidos a partir del intestino delgado a la sangre porta, sufren una gran variedad de reacciones metabólicas. Varias de estas reacciones ocurren simultáneamente dentro de las células, y debe tomarse en cuenta que al mismo tiempo hay transformaciones metabólicas de carbohidratos y lípidos.

Destino de los aminoácidos absorbidos.—

Los aminoácidos que son absorbidos del intestino delgado pueden canalizarse en muy grande variedad de vías metabólicas, que pueden enumerarse como sigue:

- 1) Remoción de la circulación por los tejidos.

- 2) Utilización para la síntesis de nuevas proteínas tisulares, incluyendo enzimas y hormonas proteicas.
- 3) Utilización para la síntesis de proteínas plasmáticas.
- 4) Utilización para la síntesis de no-proteínas, componentes nitrogenados de diversas células, por ejemplo péptidos de bajo peso molecular, como el glutatión y carnosina.
- 5) Remoción del grupo amina del aminoácido.

El residuo no-nitrogenado puede entonces ser:

- a) Reaminado para formar el aminoácido.
 - b) Convertido en glucosa o glicógeno para formar parte así del metabolismo de carbohidratos, o
 - c) Convertido en acil Co A y volverse así apto para una oxidación total, formación de cuerpos cetónicos o síntesis de lípidos.
- 6) Participación en otras reacciones metabólicas características de un aminoácido particular y basadas en la presencia, en ciertos aminoácidos, de grupos poco usuales o especiales, como azufre orgánico, núcleos heterocíclicos, etc.

Remoción de los aminoácidos de la circulación.—

A pesar de la activa y continua absorción de aminoácidos a partir del intestino delgado durante el período que sigue a una dieta proteica, el nivel sanguíneo de estas sustancias permanece en los límites relativamente estrechos de 35-55 mg/100 ml de plasma. Aparentemente, por lo tanto, como lo demostró Van Slyke, la remoción de aminoácidos de la sangre es un proceso rápido.

Al examinar la capacidad relativa de varios tejidos para fijar aminoácidos circulantes después de su inyección intravenosa, se vio que el hígado adquiere la mayor parte, participando también el riñón activamente en el proceso. Debe notarse, sin embargo, que tanto hígado como riñón pierden estos aminoácidos rápidamente, sufriendo transformaciones metabólicas ulteriores.

Utilización de los aminoácidos absorbidos para la síntesis de nuevas proteínas tisulares.—

El balance positivo de nitrógeno que se observa generalmente en

niños en crecimiento, así como en adultos convalesciendo de una enfermedad debilitante, ha sido juzgado como una manifestación de la síntesis de proteínas tisulares a partir de los aminoácidos obtenidos de las proteínas alimenticias. Experiencias realizadas al respecto demuestran que las proteínas somáticas sufren continuos procesos de degradación y síntesis, permaneciendo cuantitativamente más o menos constantes (Teoría dinámica).

A pesar de que la utilización de los aminoácidos absorbidos para la síntesis de proteínas tisulares se ha establecido claramente, el mecanismo preciso de esta síntesis no está aún muy claro. El modo de síntesis de las proteínas a partir de aminoácidos, in vivo, es uno de los más importantes problemas de la bioquímica moderna. Este problema involucra el estudio de la estructura precisa de las proteínas. A pesar de que la información a este respecto es incompleta, se ha estudiado el mecanismo de síntesis del enlace peptídico in vivo.

Se ha sugerido que la síntesis de estos enlaces puede ocurrir en los tejidos por uno o varios de los siguientes mecanismos:

- 1) La formación de un enlace peptídico, como en la conjugación de glicina con benzoato para formar hipurato, en presencia de células hepáticas, adenosín trifosfato como fuente de energía y ión Mg. En esta y otras reacciones, se forman nuevos enlaces peptídicos, usándose fosfatos altamente energéticos para su síntesis.
- 2) El reverso de la hidrólisis enzimática de un enlace peptídico por una enzima proteolítica.
- 3) Por un mecanismo que se ha llamado "transpeptidación", que incluye la incorporación de aminoácidos en cadenas peptídicas, reacción que es catalizada por varias enzimas proteolíticas, del tipo de la quimotripsina y papaína.

Estas investigaciones, realizadas en estudios in vitro, han sentado una buena base para investigaciones subsiguientes in vivo. Con frecuencia ha surgido el problema de si la síntesis proteica puede ocurrir por uniones de polipéptidos más bien que de aminoácidos, o por entrada y salida de aminoácidos de las cadenas peptídicas de las proteínas, como resultado de la escisión y re-formación de unos cuantos de los enlaces peptídicos presentes en la proteína.

En estudios realizados con aminoácidos marcados isotópicamente, se ha visto que la síntesis de proteínas puede ocurrir con una rapidez extrema. Esta velocidad, expresada como g de nitrógeno sintetizados hasta proteínas, por Kg de peso corporal y por día, es en el hombre de 0.6 a 1.0.

Varios factores endócrinos, como la presencia de hormona de crecimiento, insulina y testosterona están relacionados con la síntesis de proteínas. La evidencia sugiere que la hormona de crecimiento ejerce su influencia anabólica sobre los aminoácidos del metabolismo, más bien que sobre la retardación del catabolismo de las proteínas tisulares. La administración de hormona de crecimiento a un animal en balance de nitrógeno da como consecuencia una disminución en la velocidad de catabolismo de aminoácidos y un aumento en el grado de almacenamiento de proteínas tisulares. La insulina se ha demostrado que estimula la síntesis de proteínas, relacionándose este efecto probablemente a la eficacia de aquélla para aumentar la utilización de la glucosa, proveyendo así la energía necesaria para la formación de enlaces peptídicos. El mecanismo de la influencia anabólica de la testosterona en el metabolismo proteico no se conoce con exactitud.

Utilización de los aminoácidos absorbidos para la síntesis de proteínas plasmáticas.—

Las proteínas plasmáticas, como todo el resto de las proteínas corporales, se sintetizan intracelularmente en varios tejidos y órganos, pero son particularmente interesantes por su accesibilidad y las fluctuaciones que sufren en diversas enfermedades. La síntesis de fibrinógeno y albúminas del plasma parece limitarse al hígado, por lo que ésta se ve alterada en diversas afecciones hepáticas. Sin embargo, una porción de las globulinas plasmáticas totales se sintetiza en tejidos extrahepáticos, especialmente ciertos productos altamente específicos, como algunas hormonas hipofisarias y una gran variedad de enzimas.²⁰

2) Hormona de crecimiento

Efectos de la hormona de crecimiento humana en estudios metabólicos de balance.—

Se han observado efectos anabólicos con hormona de crecimiento en estudios metabólicos de balance realizados en más de 20 sujetos. En un enano hipofisiario a quien se le inyectó esta hormona, se observó almacenamiento de nitrógeno, fósforo, potasio, calcio y sodio. Aunque el balance de calcio resultó positivo, se vio una mayor excreción urinaria de este ión al ser administrada la hormona de crecimiento. No hubo aumento en la captación de vodo radiactivo, ni aumentó la osmolalidad urinaria. No se observó cambio alguno en la excreción de 17 cetos ni 17 hidroxisteroides urinarios, pero aumentó la aldosterona en orina, aparentemente no en relación con la corticotropina.

Pronto resultó claro, con los estudios de Pearson y colaboradores, que la hormona de crecimiento humana resultaba efectiva a pequeñas dosis. Se observó retención de nitrógeno en mujeres hipofisectomizadas, con dosis diarias de 5 mg de hormona de crecimiento. En dos pacientes con cáncer en el pecho, el balance de calcio resultó negativo, y aumentó el dolor en los huesos.

Se pueden hacer algunas generalizaciones acerca de los efectos de hormona de crecimiento humana en estudios de balance. En la mayor parte de los casos, se producen efectos anabólicos. El nitrógeno, fósforo y potasio se retienen con más regularidad que el calcio y sodio. La excreción de calcio urinario se ve aumentada, a pesar de que el balance general de este elemento resulta positivo. Las dosis mínimas efectivas son de 1 mg por día en enanismo hipofisiario y 5 mg por día en adultos con pituitaria normal. El efecto positivo en el balance nitrogenado resulta especialmente considerable al iniciarse el tratamiento, frecuentemente con retención de 3-4 g por día. Lee observó, en ratas, que la retención inicial de nitrógeno causada por la hormona de crecimiento resultaba excesiva para los requerimientos del desarrollo, y desproporcionadamente grande para el aumento de peso. Con un tratamiento continuado, la retención de nitrógeno decrecía hasta límites adecuados para el crecimiento. También se notó en estas ratas que una porción del nitrógeno almacenado se perdía al suspenderse la administración de la hormona, y esta fracción resultó inversamente proporcional al período de tratamiento. Lee pensó que el grado de síntesis de proteínas somáticas permanentes era controlado por la magnitud de un lote de proteínas lábiles, y que éstas, a su vez, eran controladas por la hormona de crecimiento.

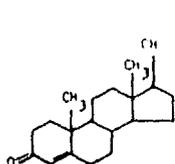
En la mayor parte de los estudios de balance en seres humanos, no ocurrió pérdida alguna de nitrógeno después de suspenderse la administración de la hormona. El almacenamiento de nitrógeno en los estudios de balance en humanos, excedió grandemente la cantidad necesaria para el crecimiento de una persona normal, o aún de un gigante incipiente.¹⁰

3) Agentes anabólicos esteroides

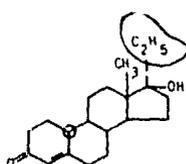
A) Mecanismos de acción de los esteroides anabólicos.

Los químicos de Syntex, S. A. (México) afirman que, aunque se conoce poco del mecanismo de acción de las hormonas esteroides a nivel celular, se puede decir que la composición de una hormona activa debe llenar ciertos requerimientos; esto es, su estructura deberá ser compatible con los requisitos para su eficiente distribución al sitio de acción; deberá tener razonable estabilidad metabólica; habiendo alcanzado su sitio de acción, el esteroide deberá efectuar ahí un cierto proceso metabólico; alguna forma de interacción de las hormonas esteroides, que involucra a las proteínas, es una condición necesaria para su acción in vivo. Esta estructura ideal parece incluir a todos los 17- β -hidroxi androstanos de alta densidad electrónica en o cerca de las posiciones C-2 y C-3.⁶

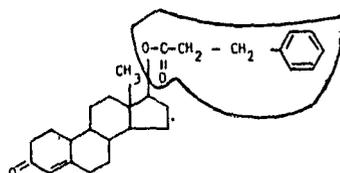
Los 5 esteroides anabólicos más comunes tienen la siguiente estructura, derivada de la hormona masculina testosterona:



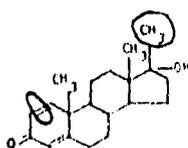
Testosterona
1935



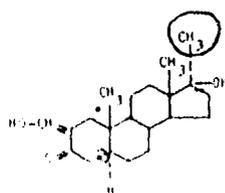
Noretandrolona
(Nilevar) 1956



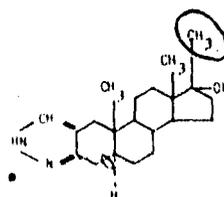
Fenilpropionato de
Nandrolona
(Durabolin) 1959



Metandrostenolona
(Cianabol) 1960



Oximetolona
(Adroyd, Anadrol) 1960



Stanozolol
(Winstrol)
1962

Tainter, en 1964, trató de dilucidar el mecanismo de acción de estos esteroides y compuestos análogos, y si aún no se comprende bien es de-

bido al conocimiento todavía incompleto de las reacciones bioquímicas que se encadenan para producir la síntesis de proteínas.

El concepto de "equilibrio dinámico" (Shoenheimer) de los constituyentes del cuerpo afirma que hay un continuo intercambio a nivel celular, de aminoácidos libres con los constituyentes aminoacídicos de las proteínas somáticas. Este intercambio varía para diferentes proteínas y para los distintos órganos y tejidos. Algunos de los factores que controlan estos procesos son: ingestión dietética, permeabilidad celular, requerimientos energéticos, catabolismo de aminoácidos, incorporación de aminoácidos en proteínas celulares y balance hormonal.

El complejo proceso del metabolismo proteico, del que resulta un aumento neto en la cantidad de proteínas somáticas, depende de un aumento en el grado de síntesis a partir de precursores, una disminución en el grado de catabolismo, una disminución en la cantidad de aminoácidos que se descomponen para liberar urea y un aumento en la disponibilidad de los precursores.

Los esteroides anabólicos es de suponerse que ejercen su acción mediante cualquiera de los mecanismos antes mencionados, y aún no resulta claro cuál es más importante para la mediación de los esteroides en su acción proteínica-anabólica. Se demostró en perros que la retención de nitrógeno inducida por la testosterona dependía de un aumento en el grado de síntesis proteica, y asimismo de una disminución en la ruptura de aminoácidos, con la cantidad de nitrógeno permaneciendo igual. También se halló que la disminución en la excreción urinaria de urea que acompaña al tratamiento a base de testosterona no se refleja en una elevación en el nitrógeno sanguíneo no-proteico.

Estudios bioquímicos más refinados, en los que se usó glicina conteniendo nitrógeno 15, administrada intravenosamente, sugirieron que los esteroides anabólicos influencian la reacción reversible aminoácido \rightleftharpoons proteína en dirección de la síntesis proteica, pero no pudo asegurarse si este efecto se promovía por estimulación de la síntesis de proteínas a partir de aminoácidos "per se" o por inhibición del catabolismo de las proteínas tisulares a aminoácidos. La respuesta a esta cuestión deberá venir de los estudios in vivo o in vitro acerca del efecto de los esteroides anabólicos sobre la incorporación de aminoácidos a proteínas tisulares.

Usando aminoácidos marcados con carbono 14, Lee y Williams demostraron que la castración era seguida por una disminución en la incorporación de cisteína a proteínas renales y hepáticas. Frieden y colaboradores observaron que el tejido renal obtenido de ratones tratados con

testosterona era capaz de fijar una mayor cantidad de glicina marcada, in vitro. Este efecto podría estar relacionado a una acumulación activa de aminoácidos en regiones intracelulares, puesto que el efecto hormonal disminuye a medida que la concentración del substrato aminoacídico aumenta en el medio.

Metcalf y colaboradores hicieron notar que los esteroides anabólicos pueden actuar promoviendo el transporte de aminoácidos al través de las membranas celulares, contra un gradiente de concentraciones.

Nalbandov ha sugerido que la acción de los esteroides hormonales ocurre sobre o cerca de la membrana celular. Esto permite a los aminoácidos pasar al través de la pared celular, haciéndolos así disponibles intracelularmente como substrato concentrado, para su subsecuente conversión a proteínas.

Dentro de las células, las hormonas activan los microsomas para incorporar aminoácidos específicos disponibles hasta formar proteínas. La recién formada proteína es entonces liberada por los microsomas y queda disponible para el crecimiento y multiplicación de células y tejidos. Los procesos de crecimiento, de acuerdo con Nalbandov, pueden así deberse a la habilidad de la hormona para aumentar la concentración de aminoácidos dentro de células que responden específicamente al estímulo hormonal, y a la capacidad del agente esteroide para aumentar la utilización del substrato disponible para la formación de proteínas por los microsomas.

Los resultados de esos estudios permiten elaborar la hipótesis de que la acción conservadora de proteínas que ejercen los anabólicos puede deberse a una estimulación en la incorporación de aminoácidos en proteínas somáticas, provocada hormonalmente por una transferencia de aminoácidos concentrados al través de la membrana celular y por un reducido catabolismo de los aminoácidos intracelulares.²³

B) Ensayo de la potencia androgénica y anabólica de un esteroide dado.

Expresión cuantitativa para indicar retención de nitrógeno.—

Gran número de esteroides androgénicos, cuya estructura se ha modificado, han sido empleados en años recientes como esteroides anabólicos. Estas sustancias resultan idóneas cuando, por pruebas realizadas in vivo, muestran alta potencia anabólica y baja androgenicidad. La potencia miotrópica y la androgénica pueden valorarse por la respuesta del músculo elevador del ano y vesículas seminales de la próstata ventral de ratas machos jóvenes y castradas. (Prueba de Hershberger). En estos ensayos, la potencia anabólica o miotrópica se valora mediante el crecimiento del

músculo anal, y se relaciona con la habilidad del compuesto para retener nitrógeno y promover el crecimiento en individuos normales, y la androgénica está relacionada con el aumento en peso de la próstata. Las evaluaciones anabólicas pueden suplementarse mediante estudios de aceleración del crecimiento en ratas machos jóvenes, intactas.^{7, 8}

El cociente que se obtiene cuando la actividad miotrófica relativa de un esteroide anabólico se divide entre su actividad androgénica relativa, evaluada en ratas, indica la razón o *cociente terapéutico* de la droga. Se sigue que deberán preferirse aquellos esteroides de elevado cociente terapéutico, debido a su baja actividad androgénica.

Generalmente, cuando un anabólico provoca retención de nitrógeno, hay también retención, a veces muy marcada, de potasio, y casi siempre una retención moderada de agua y sodio. Este último efecto es indeseable, por el edema que produce, el cual, además de ser perjudicial al paciente, puede falsear los resultados reales de la terapia, pues pudiera atribuirse el aumento de peso del paciente a un anabolismo acelerado, cuando en realidad se debe solamente al edema provocado por sodio y agua. Son preferibles, por lo tanto, aquellos anabólicos que provocan escasa o ninguna retención de Na.

El aumento en la retención de potasio, por otra parte, es un fenómeno concomitante de la síntesis proteica, que ocurre para mantener el equilibrio eléctrico intracelular.⁹

Al analizar los términos cuantitativos convencionales para expresar retención de nitrógeno, se encontró que son inadecuados en comparabilidad y precisión. En cambio, cuando la retención es dada como una razón o proporción de la excreción control de nitrógeno, se deriva una expresión cuantitativa mucho más precisa y significativa. Siendo una proporción absoluta, este valor es independiente de las variables comúnmente usadas como denominadores en la retención de nitrógeno (peso corporal, ingestión de nitrógeno, edad, sexo y actividad física). La proporción de retención de nitrógeno parece ser constante, e indica que una porción fija, $22.7 \pm 4.2\%$ de la excreción control se retiene cuando el esteroide se administra en dosis máximas efectivas.

Como los cambios en el apetito constituyen una parte reconocida e integral de la farmacodinamia de la medicación esteroidea, se ensayó un proceso para examinar los efectos de los esteroides sobre el metabolismo proteico en regímenes alimenticios seleccionados por el paciente según su apetito. Esto se basa en la teoría de que el efecto de varios agentes sobre el metabolismo proteico se puede comparar más sistemáticamente en términos de la relación entre el balance de nitrógeno y la ingestión de

este elemento que en términos de excreción de nitrógeno o balance "per se".

Esta relación, que se ha designado como SPAI, se obtiene de la ecuación:

$$\text{SPAI} = \frac{\text{NBSP}}{\text{NISP}} - \frac{\text{NBCP}}{\text{NICP}} \times 100$$

donde:

NBSP = Balance de nitrógeno durante el período de administración del esteroide.

NISP = Ingesta de nitrógeno durante el período de administración del esteroide.

NBCP = Balance de nitrógeno en el período control.

NICP = Ingesta de nitrógeno en el período control.

Así, las proporciones $\frac{\text{NBSP}}{\text{NISP}}$ y $\frac{\text{NBCP}}{\text{NICP}}$

indican la fracción de proteína dietética retenida por el cuerpo durante los períodos de administración del esteroide y de control, respectivamente. Tratando los datos de este modo, se tiene la ventaja práctica de compensar los cambios en la ingestión de nitrógeno que pueden ocurrir durante el transcurso del estudio. Así, de la administración de esteroides con actividad anabólica, resultarán valores SPAI positivos, y su magnitud será proporcional a la actividad metabólica del esteroide que se ensaya.¹⁸

C) Usos clínicos e indicaciones de los agentes anabólicos.—

Por el gran interés médico que tienen, se mencionarán brevemente algunas aplicaciones de los esteroides anabólicos:

Enfermedades debilitantes.—

Se han empleado esteroides anabólicos en el tratamiento de pacientes que sufrían algún padecimiento que minaba seriamente sus fuerzas, y también se han usado en personas con traumas severos o quemaduras, y en casos de cirugía mayor. En gran número de estos individuos, la administración de esteroides ha dado como resultado retención de nitrógeno, cal-

cio, fósforo y potasio, aumento de peso y marcada mejoría en el apetito y bienestar general.²⁰

Terapia combinada con corticoesteroides.—

Una de las más importantes acciones metabólicas de los corticoesteroides es la gliconeogénesis, un proceso que involucra fundamentalmente catabolismo de proteínas, con elevación tanto del glicógeno hepático como del azúcar sanguínea. Cuando se usan corticoesteroides por períodos muy prolongados para aprovechar sus efectos antiinflamatorios, el efecto catabólico es muy considerable. Los esteroides anabólicos han sido capaces de invertir parcialmente los balances negativos de nitrógeno inducidos por glucocorticoides endógenos o exógenos, y se sugiere que su acción metabólica es inhibir la acción gliconeogénica de los esteroides supra-renales.^{1, 22}

Esteroides anabólicos en el paciente diabético.—

El paciente diabético sufre grandes pérdidas en sus reservas proteicas, causadas por la secreción de corticoesteroides que no son balanceados por la acción anabólica de la insulina, que se encuentra en concentraciones muy disminuidas. Los esteroides anabólicos también antagonizan la acción catabólica de los esteroides corticales y tienen efecto sobre el nivel de azúcar sanguínea, y por lo tanto podrían mejorar el estado general del paciente diabético.²³

Actividad fibrinolítica.—

Esta actividad de los anabólicos fue observada en pacientes con enfermedades vasculares oclusivas, y se piensa que estos compuestos pueden resultar útiles en enfermedades en que ocurren trombosis, aunque esto no se ha experimentado suficientemente aún.

Crecimiento retrasado en niños.—

En años recientes se han empleado esteroides anabólicos en niños con gran variedad de defectos congénitos que interferían con su desarrollo. Cuando se usan en dosis muy pequeñas no son virilizantes, y no interfieren con la maduración natural de las gónadas. A estas dosis, aceleran el crecimiento y la maduración de los huesos. Sin embargo, hay cierta tendencia a que la edad ósea aumente más que la talla, dando como re-

sultado una estatura posiblemente inferior a la predecible en la edad adulta.

Como punto positivo, se ve que cuando los esteroides anabólicos se suspenden, el aumento de peso cesa casi inmediatamente en la mayor parte de los sujetos, mientras que el crecimiento continúa por varios meses. Este es un efecto retardado de gran valor.

La presencia de hormona de crecimiento en tasas débiles parece ser indispensable para permitir la acción de los esteroides anabólicos sobre el desarrollo.^{13, 20, 31}

Osteoporosis.—

El empleo de anabólicos en la osteoporosis se debe a que estos esteroides han provocado, en estudios a corto plazo, una disminución del calcio, tanto urinario como fecal. Su uso se ha debido también, parcialmente, a que muchos investigadores creen que la inducción de un estado de balance positivo de nitrógeno es importante en el tratamiento de esta afección, y a que su administración ha aliviado los dolores de la osteoporosis.^{15, 25}

Fallas renales agudas.—

Al usar esteroides en fallas renales, se busca reducir el catabolismo de proteínas, y así limitar la elevación en la cantidad de urea y la retención de otros productos de desecho del metabolismo proteico.²⁵

Anemias hipoplásticas y aplásticas.—

Los esteroides anabólicos, en dosis grandes y virilizantes, mejoran el estado de pacientes con estos tipos de anemias. Los leucocitos y trombocitos se estimulan en menor grado. Usando corticoesteroides como coadyuvantes, se puede reducir el grado de virilización.¹⁵

Anabólicos como coadyuvantes en el tratamiento de la distrofia grave del lactante.—

La desnutrición del lactante (distrofia) constituye en México la causa primera y fundamental de muerte en el primer año de vida. En el Consultorio de Asistencia Médico Social se proporcionó ayuda alimentaria (leche en polvo y polivitamínicos) y medicamentosa (antibióticos), así como educación sanitaria de las madres. Los agentes anabólicos activos

por vía oral, recientemente sintetizados, proveyeron de un recurso terapéutico optativo. La acción estimulante de estas sustancias se manifestó en un gran porcentaje de infantes, quienes aumentaron de peso en grado muy alentador.³

Anabólicos en estados de decadencia senil.—

Algunos agentes anabólicos han provocado balances positivos de nitrógeno al ser administrados a personas de edad avanzada. Surge así la posibilidad de emplear un esteroide anabolizante en ancianos, sistemáticamente, con el fin de oponerse a la reducción progresiva de masa proteica activa, pues se sabe que el peso de ciertos órganos disminuye de modo importante con la edad, reduciendo así su capacidad funcional y las posibilidades de adaptación del organismo en estados patológicos.²

Indicaciones ginecológicas de los esteroides anabólicos.—

La principal es el cáncer, bajo todas sus formas. La administración de anabólicos en estos casos trae consigo un levantamiento de la curva ponderal, una sedación de los dolores por activación del metabolismo proteico del hueso y calcificación de las metástasis óseas. Como en estos casos se prescriben tratamientos de larga duración, se utilizan preferentemente esteroides anabólicos desprovistos de toxicidad para el hígado y que posean actividad antiestrogénica.

En ginecología, el empleo de testosterona por su acción frenadora de la hipófisis anterior se justifica en todos los casos en los que, por insuficiencia gonadal, la antehipófisis secreta un exceso de gonadestimulinas. La hormona masculina inhibe igualmente la secreción de prolactina, y ejerce un efecto atrofiante sobre el endometrio, por antagonismo directo con los estrógenos al nivel de los receptores.

Sus virtudes anabólicas suscitaron su empleo en enfermas con balances negativos de nitrógeno. Su acción euforizante es indiscutible, aunque variable.

La frigidez es también uno de los pocos campos en los que la hormona masculina puede aún resultar indicada en la mujer, por su acción trófica y congestiva a nivel del clitoris. Su acción estimulante de la libido es cierta, pero debe usarse una sola inyección, intramuscularmente, a dosis débil.¹⁴

D) Esteroides anabólicos: Acción, efectos indeseables y contraindicaciones en ginecología.—

Como todas las drogas, los anabólicos presentan una actividad prin-

cial y propiedades secundarias, en ocasiones aberrantes. Estas actividades secundarias son, en ginecología, de tres tipos: 1) Virilizantes, 2) Antiestrogénicas, 3) Antiovulatorias.

Acciones específicas de los anabolizantes en la mujer.—

- 1) Sobre el clítoris.—Excepto en niñas muy pequeñas, sólo muy raramente se encuentra hipertrofia del clítoris a dosis anabolizantes.
- 2) Sobre la vagina.—La administración de agentes anabólicos por largos períodos y a grandes dosis, provoca, al nivel de la vagina, importantes modificaciones: el frotis adquiere el aspecto de menopausia profunda (vaginitis atrófica). El prurito es entonces frecuente.
- 3) Sobre el endometrio.—A dosis suficientes, pero que varían de una paciente a otra, los anabólicos ejercen una acción local directa, que se manifiesta por hipoplasia o atrofia de la mucosa.
- 4) Sobre la hipófisis.—El efecto inhibitor sobre la hipófisis anterior es específico de ciertos anabólicos. Sin embargo, todos pueden poseer esta propiedad a grandes dosis.

Debido a su actividad virilizante sobre el feto, los anabólicos deben prohibirse en la mujer encinta. Parece además deseable, por esta razón, no prescribirlos sino con mucha prudencia en el período premenstrual.

En niñas prepúberes, los anabólicos pueden retardar la aparición de la menarca.

Las pacientes con períodos menstruales largos u oligomenorreicos son ciertamente las más predisuestas a la amenorrea secundaria. Estas mujeres presentan ya una insuficiencia ovárica, y los anabólicos seguramente la agravarán.

En fin, después de la menopausia, estos productos resultan desaconsejables en enfermas que acusan trastornos tróficos vulvares o vaginales.

La testosterona y sus ésteres pueden provocar amenorreas algunas veces irreversibles, que se vuelven verdaderas menopausias, aun en mujeres muy jóvenes.³²

Bioensayos en ratas hembras para determinar posibles alteraciones en los órganos reproductores, embarazo y feto por administración de agentes anabólicos.—

El empleo clínico de nuevas hormonas anabólicas en pacientes en malas condiciones físicas ha aumentado considerablemente. Estas hormonas generalmente se consideran contraindicadas durante el embarazo, debido a sus efectos andrógenicos, pero se usan comúnmente en niños con

balances negativos de nitrógeno y aumento de peso insuficiente, e inclusive en prematuros. A pesar de que sólo se han reportado trastornos menores asociados con las propiedades androgénicas, bioensayos realizados en ratas parecen indicar que los anteriores tratamientos aún implican ciertos riesgos a largo plazo en los seres humanos.

En varios experimentos realizados, la administración de testosterona a ratas preñadas, o, después del parto, a las crías hembras, causaron en éstas la persistencia de glándulas reproductoras accesorias del sexo opuesto. Este efecto continuó hasta la edad adulta, como resultado del debilitamiento en la función ovárica, indicado por la ausencia de ovulación y de formación de cuerpos lúteos. El período durante el cual las ratas hembras son susceptibles a estas influencias se limita a los primeros diez días de vida. Una sola inyección de testosterona, administrada antes del 10º día, da como resultado ratas hembras estériles, con estro continuo. Esta esterilidad es la consecuencia del detrimento que provoca la terapia androgénica, durante la prepubertad, sobre la región del hipotálamo que regula la ovulación.

Haciendo estudios análogos en ratas hembras maduras y empleando agentes anabólicos sintéticos, se observó efecto reductor sobre el peso de los ovarios.

En estos estudios, se trató de responder a las siguientes preguntas:

- 1) ¿Ejercen las hormonas anabólicas algún efecto sobre el curso normal del embarazo?
- 2) ¿Produce una sola inyección de hormona anabólica, administrada ya sea durante la preñez o poco tiempo después del parto a las crías hembras, detrimento sobre su ciclo estral?
- 3) Si ocurren cambios en el ciclo estral, ¿cómo se manifiestan en el aparato reproductor?

La hormona anabólica Fenilpropionato de 17- β Hidroxi Delta-4 19-Norandrostén-ona-3 se inyectó a ratas durante el 10º día de la preñez. Una alta dosificación tuvo efectos abortivos. Por otra parte, este esteroide, administrado durante el embarazo, no provocó cambios permanentes en la capacidad reproductora futura de las ratas hembras jóvenes. Una dosis de 1.0 mg, inyectada a ratas hembras antes del 10º día de vida, provocó esterilidad, manifestada por un estro vaginal ininterrumpido, ovarios atróficos sin cuerpos lúteos y una disminución significativa en el número de células gonadotróficas hipofisarias.^{11, 12, 27, 28}

C A P I T U L O III

ENSAYO DE DOS ESTEROIDES ANABOLICOS

1) Plan de trabajo

El propósito de este trabajo es comparar la actividad anabólica de un compuesto recientemente sintetizado en los Laboratorios Syntex (México) con un agente anabólico ya conocido, específicamente el Propionato de Testosterona.

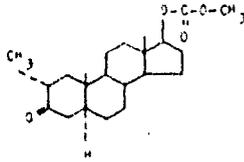
Se planeó trabajar con seres humanos puesto que las pruebas con animales (ratas machos) han dado resultados satisfactorios. En estos ensayos, la potencia anabólica o miotrópica se valora mediante el crecimiento del músculo anal de la rata, y se relaciona con la habilidad del compuesto para retener nitrógeno y promover el crecimiento en individuos normales, y la androgénica está relacionada con el aumento en peso de la próstata. El cociente que se obtiene cuando la actividad miotrópica relativa de un esteroide anabólico se divide entre su actividad androgénica relativa, evaluada en ratas, indica la razón o "cociente terapéutico" de la droga. Se sigue que deberán preferirse aquellos esteroides de elevado cociente terapéutico, debido a su baja actividad androgénica. A este respecto, el Delta-1-Masterón, resultó un anabólico idóneo.

Desgraciadamente no se dispuso de material humano suficiente para todas las pruebas que hubiéramos deseado, especialmente tratando de hacer los estudios tan completos como era nuestro propósito, por lo cual sólo se exponen los cinco casos en los cuales la investigación se efectuó en forma más completa.

Este trabajo representa un peldaño de una serie de estudios farmacológicos del compuesto que nos ocupa, que es el Delta-1-Masterón ($\Delta^1 M$)

2) Material y método

El compuesto 2- α -metil 5- α -androstán 17- β -ol 3-ona, conocido como Delta-1-Masterón ($\Delta^1 M$) es un derivado de síntesis de la testosterona y de la 2-metil androstanona. Tanto la primera, que es la hormona masculina, como la segunda, compuesto usado en el tratamiento hormonal paliativo del cáncer mamario, han demostrado, en estudios metabólicos, ser capaces de retener nitrógeno. El Delta-1-Masterón posee una sustitución metílica en un hidrógeno del carbón 2, y su fórmula es:



Acetato de 2- α -metil 5- α -androstán 17- β -OL 3-ona.

Este compuesto ha demostrado tener, en animales, menor actividad androgénica en relación a su efecto anabólico, por lo que se ha considerado conveniente averiguar si en la especie humana posee este mismo efecto, en comparación con los efectos del Propionato de Testosterona (P.T.)

El equilibrio metabólico de un organismo, o sea el balance correcto entre el anabolismo y el catabolismo puede ser determinado por la relación del nitrógeno ingerido y el excretado, vigilando al mismo tiempo el peso corporal, por lo cual a los pacientes sujetos de este trabajo, que fueron internados en la Unidad Metabólica del Hospital General del Centro Médico Nacional, se les instruyó en las características de este estudio, y se les preparó una dieta fija en contenido y presentación, a la cual se le hicieron determinaciones periódicas para checar su contenido en agua, sodio, potasio y nitrógeno.

Las orinas de 24 horas fueron recogidas con cuidados especiales de enfermería, y analizadas para su contenido en creatinina, sodio, potasio y nitrógeno por periodos de 24 horas.

No se hicieron estudios de composición química de las materias fecales, por lo elaborado y complejo del procedimiento en relación a la poca utilidad que ofrece sobre el estudio de las excreciones urinarias aisladas, ya que el nitrógeno fecal es una cantidad relativamente fija para cada sujeto, estimada en el 10% del nitrógeno urinario.

CALCULOS.—

La retención de sodio, potasio y nitrógeno se determinó calculando la diferencia durante los períodos que siguieron a la inyección del esteroide, y por el tiempo en que se encontró variación antes de volver las excreciones de nitrógeno a valores iguales a los controles. La resta del promedio de la diferencia entre la retención diaria durante el período control y el de tratamiento, multiplicada por el número de días de duración del período, ofreció el dato de retención total de nitrógeno.

Posteriormente se estudió en la misma forma la retención o excreción sobre valores controles del sodio y del potasio, expresándose mediante cifras negativas las excreciones y mediante cifras positivas las retenciones.

Finalmente, se hizo un cuadro de concentración de los datos, para poder calcular la actividad relativa del Delta-1-Masterón y el Propionato de Testosterona, a la dosis única de 100 mg en solución oleosa por vía intramuscular. La iniciación del efecto anabólico se consideró en el momento en que la excreción urinaria de nitrógeno disminuía, en comparación con la excreción control; la duración pudo observarse tomando en cuenta la disminución en la excreción de nitrógeno (retención) desde la iniciación del anabolismo hasta que la excreción volvía a subir a niveles semejantes a los hallados en el período control. La intensidad fue la expresión del total de gramos de nitrógeno retenidos con uno y otro de los esteroides que se ensayaron. En cuanto a los datos agrupados bajo "Relación", fueron el resultado de comparar al Delta-1-Masterón y al Propionato de Testosterona, tomando en cuenta los datos de iniciación del efecto anabólico, su duración e intensidad respectiva.

GRAFICAS.—

Las gráficas se elaboraron con los datos diarios, obtenidos en cada paciente, en cuanto a peso corporal y excreciones urinarias de nitrógeno, sodio, potasio y creatinina, haciéndose las divisiones de acuerdo con cada período de tratamiento. Al final de cada período se graficó, asimismo, el promedio de cada serie de datos. En el eje de las abscisas se indicaron los días de tratamiento y en el de las ordenadas los pesos y excreciones urinarias de las sustancias que se consideraron en cada paciente, haciéndose las subdivisiones necesarias proporcionalmente.

3) Técnicas de laboratorio

A) CUANTEO DE NITROGENO EN MATERIALES BIOLÓGICOS POR EL METODO DE KJELDAHL, USANDO UN MICROAPARATO DESTILADOR.—

FUNDAMENTO.—

El nitrógeno de todas las sustancias proteicas se convierte en sulfato de amonio por digestión con ácido sulfúrico, usando un catalizador. El sulfato de amonio resultante se descompone en presencia de hidróxido de sodio en exceso, liberando amoniaco, que se fija en solución de ácido bórico, con el cual se combina, y se titula con solución valorada de ácido clorhídrico.¹⁶

TECNICA PARA ORINA.—

De la orina de 24 horas, cuyo volumen total ha sido medido, se toman 0.5 ml y se colocan en un matraz de Kjeldahl. Se añade 1 ml de ácido sulfúrico al 50% y se lleva a digerir sobre una parrilla eléctrica hasta carbonización total de la materia orgánica. (Más o menos 10 minutos a la máxima temperatura, o hasta cese de vapores). Se deja enfriar el matraz a temperatura ambiente y se añaden 3 a 5 gotas de agua oxigenada para catalizar la formación de sulfato de amonio. Se vuelve a poner el matraz en la parrilla hasta que la muestra quede clara y transparente (3 a 5 minutos generalmente). Se deja enfriar nuevamente el matraz y se procede a la destilación de la muestra en el aparato micro-Kjeldahl. Este deberá estar previamente lavado, y se deberán preparar con anterioridad los matraces para recibir el destilado, colocando en pequeños erlenmeyer 5 ml de ácido bórico al 4% y 2 gotas de indicador de Tasehiro. (Este indicador se prepara colocando 1.25 g de azul de metileno y 0.825 g de rojo de metilo en un matraz volumétrico de 1000 y aforando a la marca con alcohol etílico). La mezcla ácido-indicador queda de color azul oscuro. Ya fría la muestra y lavado el aparato, se monta el matraz erlenmeyer en un soporte de fierro con pinza ajustable, de tal manera que el tubo de salida del micro-Kjeldahl quede con la punta introducida en el ácido bórico. Por la copa de adición del aparato, se añade la muestra digerida, se enjuaga el matraz que la contenía con 1 ml de agua destilada, y se enjuaga igualmente la copa de adición con 1-2 ml de agua. En seguida se añaden 2 ml de hidróxido de sodio al 50% y se enjuaga la copa de adición nuevamente. Se abre la llave de agua corriente conectada al refrigerante del aparato y

se aplica el mechero, prosiguiéndose la destilación hasta obtener más o menos 20 ml de destilado. Al irse recibiendo nitrógeno amoniacal sobre el bórico, el indicador que éste contiene vira de azul oscuro a verde brillante. Finalmente se desmonta el matraz erlenmeyer, se lava la punta del aparato destilador, y el compuesto nitrogenado formado se titula con ácido clorhídrico valorado, 0.05 N, hasta un segundo vire del indicador de verde a azul pálido.

Para dietas y materias fecales, el proceso es enteramente similar, usándose una alícuota de las mismas para la digestión inicial. Esta, sin embargo, es más lenta por contener material semisólido, y la reacción requiere que el catalizador actúe con más fuerza, por lo que es necesario aumentar la cantidad de agua oxigenada a 8 ó 12 gotas.

Al efectuar los cálculos para la determinación de nitrógeno en materias fecales o dietas, deberá, por supuesto, tomarse en cuenta la dilución de la muestra que haya sido necesaria.

CALCULOS.—

$$\text{g de N}_2/24 \text{ horas} = \frac{\text{ml} \times \text{N} \times \text{mEq} \times \text{V}}{\text{M}}$$

En esta fórmula, tenemos que:

ml = ml de H Cl gastados en la titulación.

N = Normalidad del H Cl (0.05)

mEq = Miliequivalente del nitrógeno (0.014)

V = Volumen de orina en 24 horas (o dilución de material biológico)

M = Alícuota de muestra tomada (0.5 ml generalmente).

Siendo N, mEq y M constantes, los cálculos pueden reducirse considerablemente. Multiplicando N x mEq y dividiendo entre M, nos da el factor .0014; dicho factor, x ml y x V dará el resultado final en gramos.

Elaborando unas tablas en las que se considera el probable gasto de H Cl (1 a 12 ml) vemos que cada gota de este ácido (0.05 ml) hace variar el factor .0014 en 7 cienmilésimas.

Ej. Si en la titulación se gastan 2 ml de H Cl, el factor será .00280; para 2.05 ml, .00287, y así sucesivamente.

Haciendo uso de estas tablas, el cálculo se reduce a buscar el factor correspondiente a los ml de H Cl gastados y multiplicarlo por el volumen de orina de 24 horas.

Si se quisiera calcular proteínas totales en gramos %, se usaría la fórmula:

$$\text{Proteínas g\%} = \frac{\text{ml} \times \text{N} \times \text{mEq} \times 100 \times 6.25}{\text{M}}$$

donde:

ml = ml H Cl gastados en la titulación.

N = Normalidad del H Cl.

mEq = Miliequivalente del nitrógeno (.014)

100 = Cantidad correspondiente a 100 ml de muestra.

6.25 = Factor de conversión de nitrógeno a proteínas.

M = Alícuota de muestra empleada.

B) DETERMINACION DE SODIO Y POTASIO POR FLAMOMETRIA

FUNDAMENTO.—

Cuando se introducen en una llama incolora ciertos iones metálicos, emiten una luz de longitud de onda específica; en condiciones especiales, la intensidad de la luz producida es directamente proporcional a la concentración del ión en la llama. Puesto que el suero y el plasma son mezclas, es necesario aislar la emisión del ión que se busca. Casi todos los aparatos logran este propósito utilizando filtros de banda estrecha (filtros de interferencia); por ejemplo, para el Na, se requiere un filtro que deje pasar longitudes de onda comprendidas entre 589 y 590 milimicras; para el K, los valores correspondientes son 766 y 770 milimicras. Para que la emisión de luz sea directamente proporcional a la concentración del ión, se requiere una solución que contenga menos de un miliequivalente-gramo por litro; para la medición del sodio en el suero, se necesita pues una dilución de 1:300, y para el potasio, de 1 a 10 como mínimo. Puesto que la concentración de Na en el suero es mucho más alta que la del K, bloquearía la emisión del ión K. Por esta razón, es conveniente añadir a todas las soluciones patrón de potasio una cantidad de sodio equivalente a su concentración aproximada en el plasma sanguíneo.¹⁷

MANIPULACION INICIAL DE LOS APARATOS.—

- 1) Conectar el espectrofotómetro al flamómetro, y conectar a la corriente.
- 2) Prender el espectrofotómetro y cerrarle la luz, girando ligeramente el adaptador.
- 3) Abrir la llave del gas.
- 4) Abrir el tanque de oxígeno a 1 libra de presión.
- 5) Colocar el filtro adecuado para el electrolito que se desee determinar.
- 6) Dejar estabilizar los aparatos 5-10 minutos.

TECNICA.—

Preparar una dilución del suero 1:100 (0.5 ml de suero en 50 ml de Sterox al 0.02%, o bien 0.5 de Sterox al 1% en 50 ml de agua destilada. (El Sterox es un detergente especial, en solución acuosa, preparado por la casa Harleco, cuya función es abatir la tensión superficial y permitir así la volatilización de los iones que se desean dosificar). En otros líquidos, como la orina, se emplearán diluciones convenientes y separadas para cada electrolito, ya que las cifras de Na y K no guardan la misma proporcionalidad que en el suero.

Al mismo tiempo que el problema, debe prepararse una dilución de una solución tipo que contenga 145 mEq/litro para el sodio, y 4.5 mEq/litro en el caso del potasio, para que esté en las mismas condiciones que el suero, ya que las anteriores cantidades se encuentran en sueros normales. Para lograr esto, se hará una dilución 1:100 del patrón, y esta dilución servirá para ajustar el aparato.

Para cada determinación, deberán trabajarse 4 vasos de precipitado de 10 ml, en el orden siguiente:

- 1) Sterox al 0.02% para lavar la flama.
- 2) Sterox al 0.02% para usarse como blanco.
- 3) Solución tipo.
- 4) Problema.

Después se procederá como sigue:

I) Lavar el capilar del flamómetro con el vaso N° 1.

II) Ajustar la escala del espectrofotómetro a 0 con el vaso 2, mediante los botones del flamómetro.

III) Con el vaso 3, ajustar la escala a 145 ó 4.5 mediante los botones del espectrofotómetro, ya sea que se trate de Na o de K .

IV) Repetir los pasos I, II y III hasta que el ajuste sea tan exacto que la aguja del espectrofotómetro llegue por sí misma a 0 y a 145 ó 4.5, sin que sea necesario mover los botones.

Una vez calibrado el aparato, se procede a efectuar la lectura del problema.

NORMALES.—

Para suero:

mEq/litro

K-3.5- 5.5 (4.7)

Na-138-148 (143)

mg%

K-13.5-21.5 (18)

na-317-340 (330)

En el caso de la orina, la cantidad de electrolitos depende de la dieta administrada.

CALCULOS.—

Para suero, la lectura da directamente la cantidad de electrolitos, o sea:

$$\text{mEq/litro} = \text{lectura.}$$

Para orina:

$$\text{mEq/litro} = \frac{\text{Lectura} \times \text{Volumen 24 hs.}}{\text{Factor de dilución} \times 1000}$$

El factor es la relación de la dilución a 100 ml de solución. Esta relación es necesaria porque el patrón que sirve como base está diluido 1:100 Como en la práctica se diluyen "x" ml de orina en 50 ml de solución, el factor se obtendrá multiplicando por 2 la cantidad de orina que haya sido necesario usar para obtener lecturas adecuadas, que puedan relacionarse al patrón.

4) Historias clínicas

Caso I

EDAD: 23 años.

SEXO: masculino.

ESTADO CIVIL: soltero.

ESTATURA: 1.45 m.

PESO: Al hospitalizarse-36 Kg; ideal-50 Kg; habitual-50 Kg.

EDAD OSEA RADIOLOGICA Y APARIENCIA: 12-15 años.

DIAGNOSTICO(S): Enanismo hipofisiario, sin desarrollo sexual.

Anemia normocítica normocrómica grado I.

Desnutrición secundaria grado I.

Hipotiroidismo.

Antecedentes y tratamiento:

Retardo del crecimiento desde los cuatro años. No se ha iniciado la pubertad. Líbido normal. La exploración física mostró como datos de importancia una ausencia total de vello axilar y pubiano, genitales externos infantiles, testículos pequeños, con fimosis, piel seca y escamosa. No hubo evidencia de lesión orgánica, sólo una gran palidez. Esta y la resequedad de la piel van de acuerdo con cierto grado de hipofunción tiroidea. En los 6 meses previos a su hospitalización, el paciente perdió 14 Kg de peso.

Desde 1957, el enfermo ha recibido diariamente extracto total de tiroides. Fue estudiado en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, y con el anterior tratamiento aumentó 6 cm en 2 años.

El paciente se internó con diagnóstico principal de enanismo hipofisiario. Aunque se planearon estudios para hacer una valoración total del caso, con el fin de diferenciarlo de otros padecimientos que causan un crecimiento retrasado, fueron pospuestos para hacerlos en consulta externa, o en un segundo internamiento.

Durante su estancia en el Servicio, sólo se hizo una de las partes del programa, consistente en balance de nitrógeno, comparando los efectos del Delta-1-Masterón con el Propionato de Testosterona. Se continuó además la administración de extracto tiroideo.

Los resultados de nitrógeno mostraron que el Delta-1-Masterón tiene mayor efecto anabólico, pues hubo disminución del nitrógeno urinario, con la consiguiente retención somática del mismo. Además, su efecto fue más prolongado que el del Propionato de Testosterona.

Al administrar a este sujeto agentes anabólicos, se pretendía lograr aumento del peso y el desarrollo general. Clínicamente no hubo modificación evidente en el crecimiento testicular, ni aparición de vello pubiano u otras características sexuales secundarias. La estatura aumentó 1 cm, y con los diversos agentes anabólicos el enfermo ganó 1.5 Kg de peso. El hipotiroidismo no mostró síntomas claros.

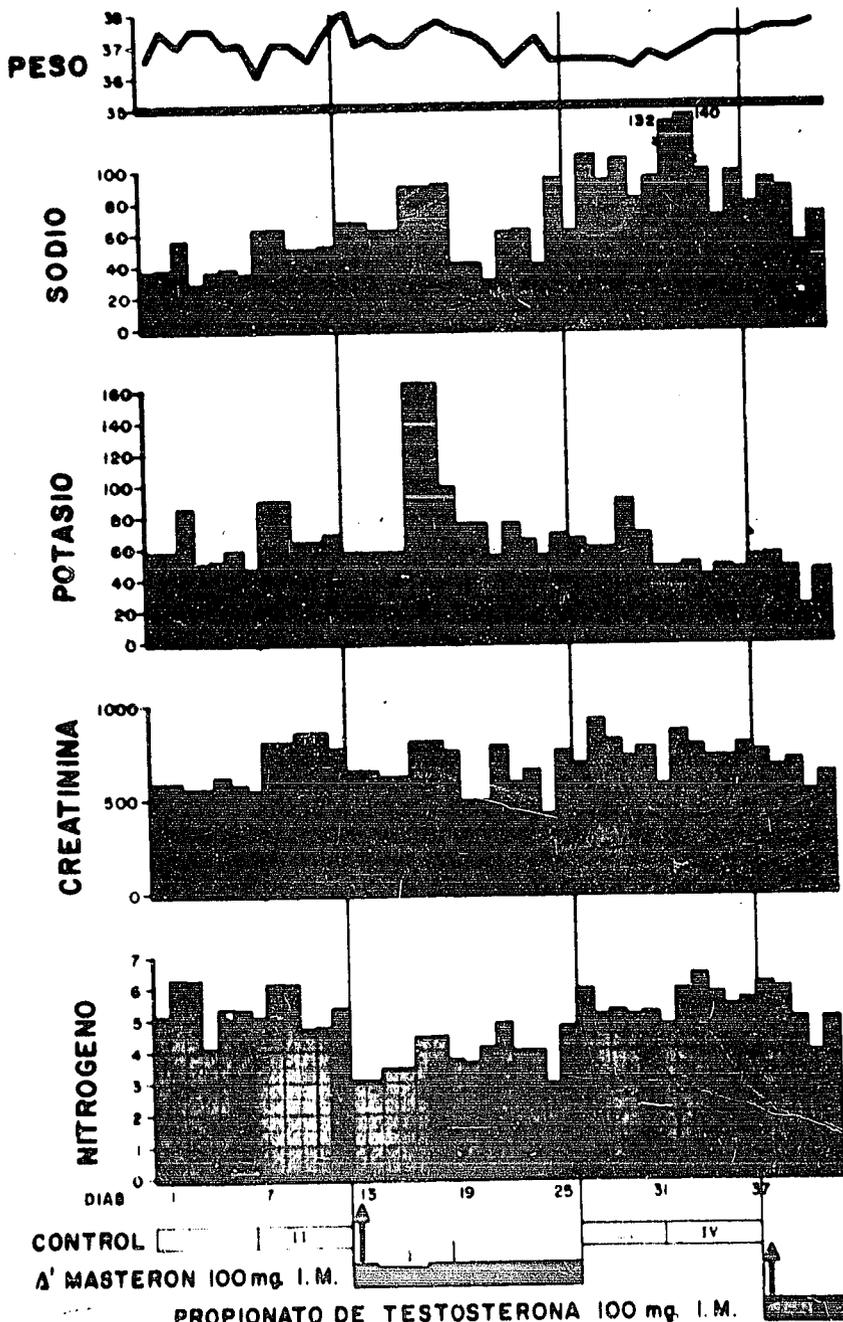
Como tratamiento domiciliario se prescribieron 100 mg de Delta-1-Masterón semanalmente, y 65 mg de extracto total de tiroides diariamente.

● CALCULOS
CASO I
NITROGENO

Día	Peso corporal (kg)	Promedio por período metabólico. (kg)	Excreción urinaria (g/día) de Nitrógeno	Promedio por período metabólico. (g)	Tratamiento
1	36,500		5.10		Control I
2	37,500		6.25		
3	37,000		6.25		
4	37,500		4.11		
5	35,500	37.166	5.36	5.36	
6	37,000		5.14		
7	37,000		5.14		Control II
8	36,000		6.12		
9	37,000		6.12		
10	37,000		4.71		
11	36,500	37.916	4.71	5.36	
12	37,250		5.36		
13	38,000		3.06		Masterón (1) (100 mg. I.M.)
14	37,000		3.06		
15	37,250		3.46		
16	37,000		3.46		
17	37,000	37.291	4.46	3.66	
18	37,500		4.46		
19	37,750		3.68		Masterón (2) (100 mg. I.M.)
20	37,500		3.63		
21	37,200		4.08		
22	37,000		4.86		
23	36,250		4.04		
24	36,750		3.98		
25	37,250	37.025	2.91	3.99	
26	36,500		4.77		
27	36,500		5.94		Control III
28	36,500		5.15		
29	36,500		5.18		
30	36,500	36.450	5.15	5.25	
31	36,250		4.86		
32	36,750		4.85		Control IV
33	36,500		5.90		
34	-----		6.44		
35	-----		5.78		
36	37,250	36.937	5.40	5.58	
37	37,250		5.11		
38	37,250		6.11		Propionato Testosterona (100 mg. I.M.)
39	37,250		5.95		
40	37,500		4.97		
41	37,500	37.490	3.94	5.02	
42	37,700		4.15		

C A S O I
IODIO - POTASIO

Día	Creatinina (mg/día)	Promedio Creatinina	Excreción No (mEq/día)	Promedio por período mg tabólico - (mEq)	Excreción A (mEq/día)	Promedio por período meta- bólico. (mEq)	Tratamiento
11	588		37.00		57.00		Control I
2	589		37.00		57.00		
3	580		56.20		84.90		
4	580		27.40		50.92		
5	620	578	36.20	38.15	50.80	57.76	
6	557		34.90		46.40		
7	555		34.90		46.40		Control II
8	603		63.10		89.70		
9	603		63.10		89.70		
10	648		51.00		63.00		
11	646	771	56.00	52.05	63.00	68.63	
12	---		48.20		60.00		
13	655		67.20		57.10		Mastorón (100 mg IM) I
14	655		67.20		57.10		
15	617		61.70		57.00		
16	617		61.70		57.00		
17	603	692	90.20	73.03	165.00	93.03	
18	603		90.20		165.00		
19	757		91.10		98.00		Mastorón (100 mg IM) II
20	480		41.30		75.00		
21	480		41.30		75.00		
22	775		29.50		53.50		
23	590		61.00		75.00		
24	648		62.40		64.00		
25	424	615	39.60	57.60	54.00	68.41	
26	748		94.80		52.80		
27	688		60.80		64.80		
28	921		109.00		58.80		Control III
29	810		93.00		59.00		
30	720	767	107.20	83.30	89.90	68.00	
31	700		48.50		67.50		
32	567		94.60		47.30		
33	855		132.00		47.30		Control IV
34	785		144.00		49.00		
35	715		99.00		42.00		
36	715	735	70.00	98.15	48.00	46.26	
37	783		49.30		44.00		
38	747		78.30		54.00		Propionato Testosterona (100 mg IM)
39	663		91.50		55.20		
40	700		88.00		46.00		
41	540	638	53.40	72.08	21.60	44.36	
42	540		47.20		45.00		



Caso II

EDAD: 27 años.

SEXO: femenino.

ESTADO CIVIL: soltera.

ESTATURA: 1.69 m.

PESO: Al hospitalizarse-49.750 Kg; ideal-65 Kg; habitual-50 Kg.

DIAGNOSTICO(S): Desnutrición secundaria.

Giardiasis intestinal.

Virilización de origen iatrogénico.

Probable hipertiroidismo.

Antecedentes y tratamiento:

La exploración física practicada a la paciente al hospitalizarse, dio como datos de importancia: tiroides palpable, ganglios del cuello aumentados, hirsutismo de la cara y extremidades inferiores, voz ocasionalmente gruesa, vello pubiano con distribución androide, clítoris normal, peso 15 Kg por debajo de lo ideal.

Menarca a los 14 años; a los 16. tensión premenstrual. La enferma comienza su padecimiento en 1963, con hiperexcitabilidad y temblor en las manos, astenia marcada, cefalea moderada y pérdida de peso. Se le administraron medicamentos para la regulación tiroidea y nerviosa, así como un anabólico a base de Oximetolona y Complejos Vitamínicos. El agente anabolizante mencionado parece haber causado un efecto virilizador (Hipertricosis). Sin embargo, el hirsutismo es muy difícil de explicar por la sola administración del agente metabólico, y debe aclararse que, tanto la abundancia de vello como la delgadez son características de tipo familiar.

Como antecedente importante se da el haber padecido Salmonelosis en 1961, la cual fue tratada con Cloramfenicol, con lo cual se provocó una anemia que ameritó transfusiones. Tiempo después, la enferma empezó a notar la hiperexcitabilidad y temblores. Realmente no se encontraron causas orgánicas responsables de la desnutrición, aunque es probable que influyan en ella factores de orden psicossomático.

Aunque la enferma ingresó con un cuadro clínico de desnutrición y

probable hipertiroidismo, las pruebas de función tiroidea, que comprendieron captación de yodo radiactivo y determinaciones de yodo proteico y fracción butanólica, fueron normales, indicando un eutiroidismo.

Los exámenes rutinarios de laboratorio resultaron normales, excepto en el caso de los parasitoscópicos, pues se reportó *Giardia lamblia* en heces.

Para tratar de lograr un aumento del peso corporal, se aplicaron a la enferma 100 mg de Delta-1-Masterón, intramuscularmente, para observar efecto anabólico, controlado por balances de nitrógeno. El peso no mejoró a pesar de la administración de este agente, aunque el efecto anabólico pudo observarse mediante la retención de nitrógeno, que duró 11 días.

En esta paciente quedó demostrado que el Delta-1-Masterón ejerce acción anabólica a dosis de 100 mg por vía intramuscular.

Se recomendó, como tratamiento domiciliario, la administración periódica de Delta-1-Masterón, y una dieta rica en calorías.

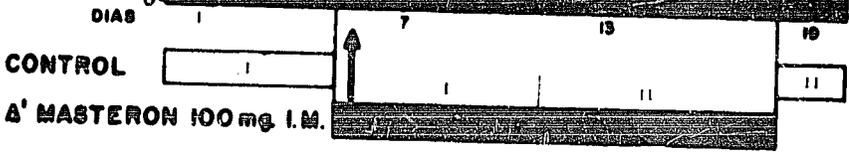
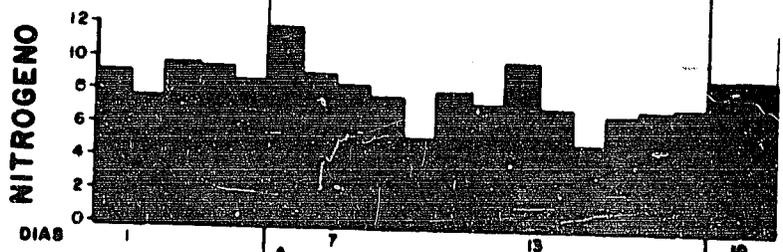
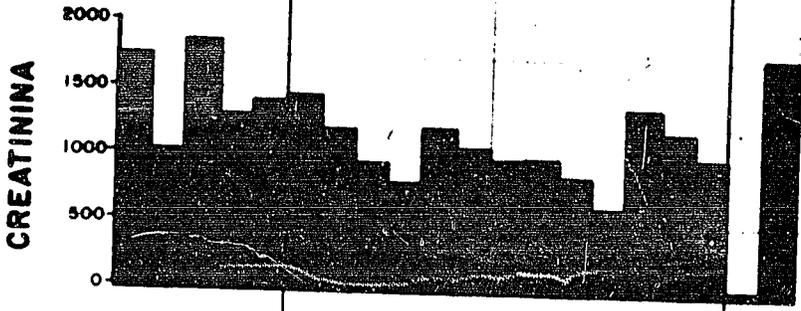
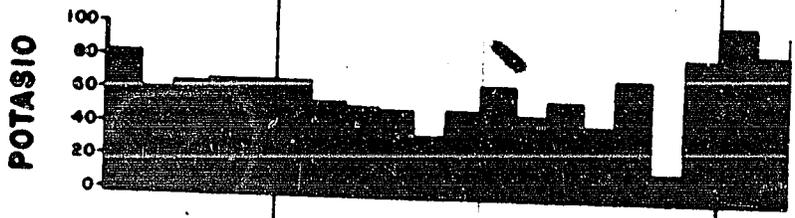
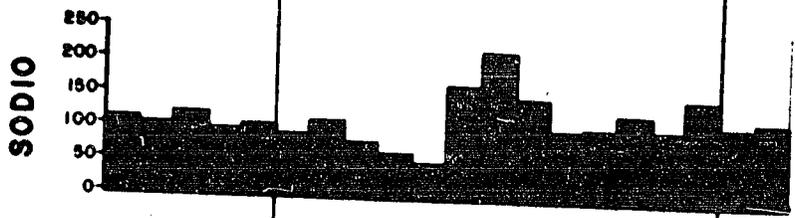
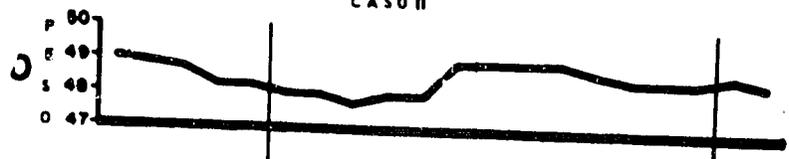
C A S O II
N I T R O G E N O

Día	Peso corporal kg/día	Promedio por período meta- bólico (kg)	Excreción urinaria (g/día) de Nitróge- no.	Promedio por período meta- bólico (g)	Tratamiento
1	49.000				Control I
2	-----		9.10		
3	48.750		7.62		
4	48.250	48.562	9.60	8.60	
5	48.250		9.44 7.28		
6	48.000		11.84		Δ'Masterón (100 mg IN) I
7	48.000		9.02		
8	47.750		8.27		
9	48.000		7.67		
10	48.000	48.125	5.17	7.96	
11	49.050		5.84		
12	49.000		7.32		Δ'Masterón (100 mg IN) II
13	49.000		9.78		
14	49.000		7.10		
15	48.750		4.91		
16	48.500		6.72		
17	48.500	48.750	7.02	7.11	
18	48.500		6.98		
19	48.750		8.98		Control II
20	48.500	48.625	9.10	9.04	

C A S O II
SODIO - POTASIO

Día	Creatinina (mg/día)	Promedio Creatinina	Excreción Na (mEq/día)	Promedio por período metabólico (mEq)	Excreción K (mEq/día)	Promedio por período metabólico (mEq)	Tratamiento
1	1751	1402	109.60	102.29	82.40	65.96	Control I
2	1020		102.00		60.30		
3	1842		121.00		64.60		
4	1292		94.05		66.50		
5	1104		84.80		56.00		
6	1440	1065	86.40	91.77	66.60	50.38	Δ'Masterón (100 mgIM) I
7	1197		112.00		54.00		
8	960		78.00		51.00		
9	800		62.00		49.50		
10	1215		47.20		34.20		
11	780		165.00		37.00		
12	-----	1007	214.00	134.50	65.00	54.24	Δ'Masterón (100 mgIM) II
13	984		146.00		48.00		
14	860		100.00		56.80		
15	630		103.50		42.30		
16	1370		125.00		70.00		
17	1190		103.00		13.60		
18	-----		150.00		84.01		
19	-----		1770		109.20		
20	1770	117.00		69.30			

CASO II



Caso III

EDAD: 29 años.

SEXO: femenino.

ESTADO CIVIL: casada.

ESTATURA: 1.63 m.

PESO: Al hospitalizarse-50.5 Kg; ideal-59 Kg; habitual-60 Kg.

DIAGNOSTICO(S): Síndrome de Sheehan.

Amenorrea.

Panhipopituitarismo.

Antecedentes y tratamiento:

Menarca a los 15 años. Cuatro partos; el último, prematuro, con metrorragia abundante, agalactorrea y anemia aguda. No volvió a presentar ciclos menstruales. También como consecuencia de lo anterior, hubo pérdida de 23 Kg de peso en 1 año. La paciente notó además caída de cabello y de vello axilar y pubiano.

Hace tres años que se le administraron Parametasona, Oximetolona con Polivitamínicos y extracto tiroideo, con lo cual mejoró su estado general, pero abandonó el tratamiento por continuar la amenorrea.

Al internarse, la exploración física y estudios practicados mostraron que el caso corresponde a Síndrome de Sheehan; es decir, necrosis de la hipófisis con hipopituitarismo, consecutiva a la hemorragia postpartum que sufrió la paciente en 1958. Actualmente hay síntomas moderados de hipotiroidismo, como resequedad de la piel, constipación y pérdida de la memoria; hay además amenorrea y enflaquecimiento, especialmente de los miembros inferiores.

La enferma se internó para valorar el hipopituitarismo y ser sometida a balance de nitrógeno con la administración del anabólico Delta-1-Masterón, prescrito con el fin de provocar aumento de peso.

El tratamiento inicial consistió en dieta normal fija y la administración de 1 mg de Parametasona. Se hizo a la paciente un estudio de estimulación suprarrenal con ACTH en infusión intravenosa, pero se presentó un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda, que cedió con Hidrocortisona endovenosa y Parametasona. Sin embargo, no toleró una nueva infu-

sión de ACTH, presentando astenia marcada y malestar general, por lo que se suspendió totalmente. Siguió tratamiento con Delta-1-Masterón, Parametasona y drogas antitiroideas.

La paciente no mostró cambio después de la administración de compuestos inhibidores de la función tiroidea, sugiriendo una ausencia de capacidad hipofisiaria. El diagnóstico de panhipopituitarismo quedó así establecido. Se prescribió el agente anabólico Delta-1-Masterón, y asimismo estrógenos y extracto total de tiroides.

Durante el tratamiento con Delta-1-Masterón se demostró que este compuesto aumentaba la retención de nitrógeno hasta por 15 días. Con esta medicación, la paciente aumentó 5.5 Kg de peso. Sin embargo, dejó el Servicio con un pronóstico serio, ya que puede desarrollar un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda en cualquier momento, el cual deberá ser tratado urgentemente con Hidrocortisona en suero fisiológico.

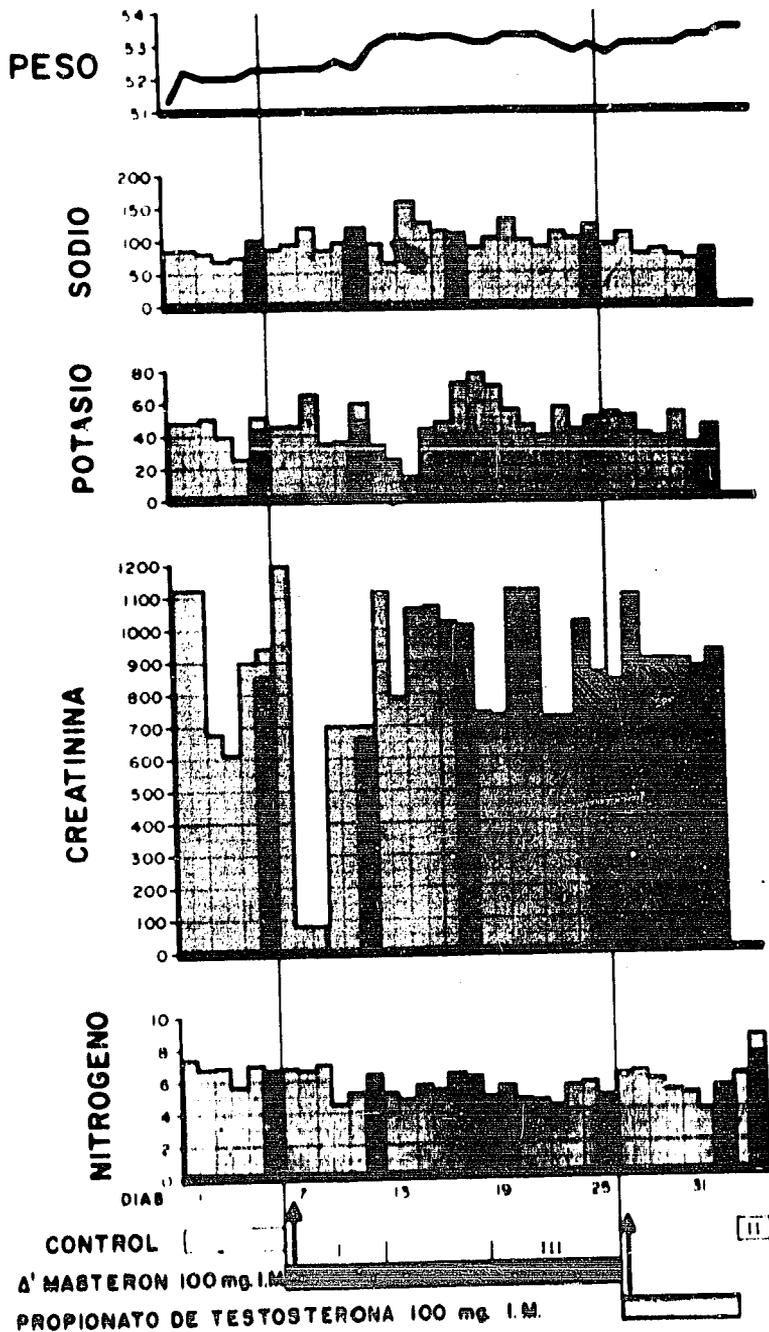
C A S O III
N I T R O G E N O

Día	Peso corporal (kg/día)	Promedio por período metabólico. (kg)	Excreción urinaria (g/día) de Nitrógeno.	Promedio por período metabólico.(kg)	Tratamiento
1	51.250		7.35		Control I
2	52.250		6.82		
3	52.000		6.86		
4	52.000		5.74		
5	52.000	51.958	7.07	6.70	
6	52.250		6.37		
7	52.250		6.76		Δ'Masterón (100 mg IM) I
8	52.250		6.68		
9	52.250		7.00		
10	52.250		4.59		
11	52.500	52.291	5.32	6.12	
12	52.250		6.38		
13	53.000		5.25		Δ'Masterón (100 mg IM) II
14	53.250		4.76		
15	53.250		5.68		
16	53.200		5.37		
17	53.250	53.200	6.42	5.60	
18	53.250		6.17		
19	53.000		4.90		Δ'Masterón (100 mg IM) III
20	53.000		5.60		
21	53.250		4.80		
22	53.250		4.70		
23	53.250		4.34		
24	53.000		5.54		
25	52.750	53.062	5.78	4.94	
26	53.000		3.92		
27	52.700		6.30		
28	53.000		6.37		
29	53.000		5.86		
30	53.000		5.23		
31	53.000		5.04		
32	53.250	53.028	4.07	5.41	
33	53.250		5.04		
34	53.500		6.16		Control II
35	53.500	53.500	8.47	7.31	

C A S O I N
SODIO - POTASIO

Día	Creatinina mg/24 hr.	Promedio Creatininas	Excreción Na. mEq/día	Promedio por período metabó- lico. (mEq)	Excreción K (mEq)	Promedio por período metabó- lico (mEq)	Tratamiento
1	---		---		---		Control I
2	1125		87.50		47.50		
3	680		83.00		51.00		
4	615		70.50		40.00		
5	900	853	76.00	83.80	26.00	43.40	
6	945		102.00		52.50		
7	1200		87.50		46.20		Δ'Masterón I 100 mg IW
8	80		95.40		46.20		
9	---		120.00		65.00		
10	---		84.80		35.20		
11	---	659	97.00	100.78	36.00	48.10	
12	698		120.00		60.00		
13	1116		96.00		33.60		Δ'Masterón II 100 mg IW
14	788		64.60		25.10		
15	1064		161.00		14.00		
16	1073		126.10		44.00		
17	1026	1007	114.00	110.40	48.60	39.61	
18	976		98.70		72.40		
19	742		89.60		78.1		Δ'Masterón III 100 mg IW
20	730		105.00		70.00		
21	1120		133.00		56.00		
22	---		99.50		46.20		
23	---		90.00		39.00		
24	726		113.00		57.20		
25	1023	857	105.00	107.13	42.90	50.21	
26	800		122.00		12.00		
27	837		95.60		53.00		Propionato Testosterona 100 mg IW
28	1100		110.00		51.00		
29	900		81.00		39.60		
30	---		84.00		38.10		
31	900		78.00		52.80		
32	876	923	70.00	86.43	34.00	44.75	
33	---		---		---		

CASO III



Caso IV

EDAD: 28 años.

SEXO: femenino.

ESTADO CIVIL: soltera.

ESTATURA: 1.58 m.

PESO: Al hospitalizarse-90 Kg.

DIAGNOSTICO(S): Probable Síndrome de Stein-Leventhal.
Obesidad exógena.

Antecedentes y tratamiento:

Menarca a los 13 años; irregular, con períodos de amenorrea hasta de 2 años, y menstruación sólo por medio de medicamentos. Merece hincapié la amenorrea, pues sólo regló espontáneamente la primera vez, requiriendo terapia de sustitución hasta la actualidad. (Estrógenos y Progesterona).

La exploración física mostró clítoris y glándulas mamarias normales; por la obesidad no se logró palpar ovarios. Se observó hirsutismo de 15 años de evolución. Sobre peso desde la infancia (60 Kg a los 13 años). Al hospitalizarse, la paciente pesaba 92 Kg, a pesar de dietas de reducción y medicamentos anoréxicos. La obesidad, amenorrea e hirsutismo sugieren la investigación de Síndrome Adrenogenital. Se deberá determinar si la amenorrea es ovárica, hipofisiaria o hipotalámica, o bien si se explica por la misma obesidad.

La prueba de estimulación suprarrenal, la de la Metopirona para investigar insuficiencia y reserva funcional de la adenohipófisis, la prueba de la Dexametasona o supresión de ACTH, dichos datos sugieren normalidad de las glándulas suprarrenales. Estas pruebas, por pertenecer al laboratorio especializado de hormonas, merecen una breve explicación: La *prueba de estimulación suprarrenal* tiene una base sencilla. La administración de hormona adrenocorticotropa hipofisiaria (ACTH) provoca una liberación de corticoesteroides, por estimulación directa de la glándula reguladora (hipófisis) sobre las glándulas efectoras (suprarrenales). La prueba de la *metopirona* se basa en la inhibición parcial de la producción de corticoides. La metopirona inhibe a la enzima 11- β -Hidroxilasa, con lo que cesan de producirse hidrocortisona, corticosterona y aldosterona; en cambio, por liberación del freno hipofisiario (regulado habitualmente por

la secreción de hidrocortisona), se secreta mayor cantidad de ACTH, que a su vez estimula la producción de precursores de esteroides 11- β -hidroxilados, así como otros esteroides corticales que comúnmente se producen por la estimulación de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH).¹⁾ La prueba de la *dexametasona* se basa en que ante un tumor secretorio suprarrenal, es inhibida la secreción de corticotropina, lo que se manifiesta por alteraciones en los 17 hidroxisteroides urinarios. Sujetos normales muestran una supresión de 50% de estos metabolitos con 2 mg diarios de dexametasona. Los pacientes afectados de hiperplasia suprarrenal sólo acusan la supresión con dosis de 8 mg al día.

El hecho de que la enferma haya menstruado con la administración de Dexametasona orientó el diagnóstico hacia la enfermedad de Stein-Leventhal. La etiología del Síndrome de Stein-Leventhal sigue siendo desconocida, pero una de las teorías más aceptadas es que hay un suministro insuficiente de hormona luteinizante del lóbulo anterior de la hipófisis, y por lo tanto las ovulaciones no se producen (no hay acción progestacional). La hormona folículo-estimulante continúa siendo segregada, dando por resultado pequeños quistes foliculares múltiples. El cuadro final es el de ovarios poliquísticos bilaterales, sin cuerpos lúteos ni cuerpos albicans (estructura que envuelve y protege al óvulo). Hay otras teorías que han tenido alguna aceptación. Una de ellas es que el excesivo espesor de la albugínea (cápsula ovárica) impide la ovulación. La sobreproducción de esteroides suprarrenales y su relación con los ovarios poliquísticos ha sido considerada. Los signos y síntomas del Síndrome de Stein-Leventhal son: Agrandamiento bilateral de los ovarios; oligomenorrea o amenorrea; anovulación y esterilidad; hirsutismo; hipoplasia uterina; obesidad. La única característica absolutamente constante es el agrandamiento de los ovarios.

Durante el tratamiento que se siguió, la paciente desarrolló una reacción alérgica en piel, dermatosis localizada a partes expuestas, caracterizada por eritema y pápulas. La exposición a radiaciones aumentaba sus molestias. El dermatólogo recomendó evitar éstas y evitar asimismo el empleo de ACTH.

Este caso comprendió un complejo estudio metabólico:

- 1º) Pruebas de función suprarrenal que demuestran que la producción de 17 cetoesteroides fue suprimida por la acción de la Parametasona, y que el cuadro virilizante debiera ser tratado con esteroides específicos para producir la ovulación, la cual trató de determinarse durante el estudio, mediante la toma diaria de temperatura basal, resultando negativa.

- 2º) La administración de Delta-1-Masterón produjo franca retención de nitrógeno, determinada por balance (1½ veces superior a la testosterona).
- 3º) El ayuno total, que duró 19 días y produjo una baja de 10 Kg en el peso de la enferma fue soportado sin molestias serias y sólo fue suspendido al producirse bradicardia y astenia marcada, y al reportar el laboratorio electrolitos muy bajos. Se administraron Na Cl y K Cl, con lo que el pulso se aceleró. Este ayuno permitió descubrir que la administración de Oximetolona disminuyó la cifra de glucosa en sangre y aumentó los ácidos grasos no-esterificados del plasma. Igualmente, administrando el agente anabólico simultáneamente con Trivodironina y Pararr etasona, disminuyó la pérdida de nitrógeno. Estos resultados iniciales orientarán mejor a un estudio de regulación hormonal del metabolismo graso.

La paciente fue dada de baja en tratamiento con Parametasona para producir ovulación, pero notó adicción a esta sustancia, por lo que tuvo que disminuirse la dosis.

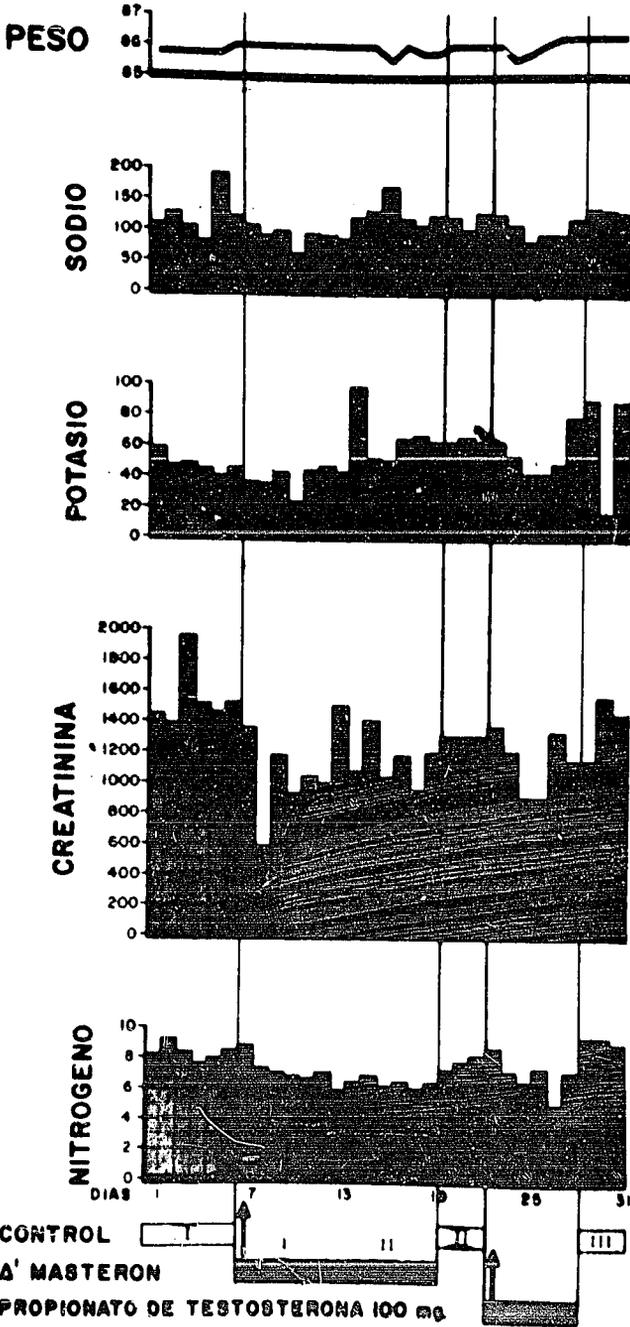
CASO IV
NITROGENO

Día	Peso corporal (kg/día)	Promedio por período metabólico (kg)	Excreción urinaria g/día de nitrógeno	Promedio por período metabólico (g)	Tratamiento
1	85.750		8.26		Control I
2	85.750		9.20		
3	85.750		8.42		
4	85.750		7.59		
5	85.750	85.791	7.98	8.33	
6	86.000		8.54		
7	86.000		8.95		Δ'Masterón 100 mg IM I
8	86.000		7.28		
9	86.000		7.00		
10	86.000		6.80		
11	86.000	86.000	6.55	6.98	
12	86.000		5.41		
13	86.000		5.81		Δ'Masterón 100 mg IM II
14	86.000		6.36		
15	86.000		6.86		
16	85.500		6.15		
17	86.000		6.36		
18	85.750	85.857	6.00	6.25	
19	85.750		6.26		
20	86.000		7.22		Control II
21	86.000	86.000	7.69	7.68	
22	86.000		8.16		
23	86.000		8.57		Propionato Testosterona 100 mg IM
24	85.500		7.14		
25	85.750		6.43		
26	86.000		7.32		
27	86.250	85.958	4.90	6.89	
28	86.250		7.00		
29	86.250		9.26		Control III
30	86.250		9.26		
31	86.250	86.250	8.20	8.89	

C A S O I V
SODIO - POTASIO

Día	Creatinina (mg/24 hs)	Promedio Creatinina	Excreción Na (mEq/día)	Promedio por período meta- bólico. (mEq)	Excreción K (mEq/día)	Promedio por período metabólico (mEq)	Tratamiento
1	1450		109.60		58.00		Control I
2	1395		127.80		47.30		
3	1960		105.00		48.30		
4	1512		81.90		44.00		
5	1460	1523	190.00	121.03	40.00	45.00	
6	1360		112.50		32.40		
7	1359		108.00		36.00		Δ'Masterón 100 mg IM I
8	585		89.70		34.95		
9	1176		97.30		42.00		
10	931		59.00		23.20		
11	1040	988	52.30	89.38	42.90	37.54	
12	840		90.00		46.20		
13	1500		86.00		41.50		Δ'Masterón 100 mg IM II
14	1070		120.00		98.00		
15	1400		131.00		51.00		
16	1030		170.00		50.00		
17	1170		117.00		63.90		
18	950	1187	108.00	122.00	66.40	61.80	
19	---		---		---		
20	1296		121.00		62.00		
21	1287		99.00		64.80		
22	1295	1293	127.00	115.66	59.90	62.23	
23	1370		124.00		62.40	52.10	Propionato Testosterona 100 mg IM
24	1200		108.00		53.20		
25	896		79.70		40.70		
26	896		93.50		41.20		
27	1330	1138	93.00	102.53	47.60		
28	---		117.00		67.50		
29	---		134.00		90.00		Control III
30	1564		132.00		16.10		
31	1330	1447	120.00	128.66	89.00	65.03	

CASO IV



Caso V

EDAD: 31 años.

SEXO: masculino.

ESTADO CIVIL: casado.

ESTATURA: 1.53 m.

PESO: Al hospitalizarse-59 Kg; ideal-58 Kg; habitual-62 Kg.

DIAGNOSTICO(S): Esterilidad secundaria.

Atrofia testicular derecha, con hialinización de tubos seminíferos.

Necrozoospermia.

Pielonefritis bilateral.

Antecedentes y tratamiento:

Vida sexual activa desde hace 7 años, en que contrajo matrimonio. Embarazó a su esposa 1 año y 2 años después. Los embarazos y productos fueron normales; sin embargo, desde hace 5 años no embaraza a su esposa. No refiere infecciones venéreas ni traumatismos. No obstante, hace 4 años creció súbitamente el testículo derecho, y permaneció inflamado algún tiempo.

Su esposa ya fue estudiada ampliamente, descartándose en ella la causa de la esterilidad.

El cuadro clínico actual deriva de una orquitis, de etiología difícil de valorar.

Al hacersele al paciente pruebas de laboratorio, se reportó varias veces como negativo el desarrollo de BAAR (Bacilos ácido-alcohol resistentes). Las pruebas serológicas resultaron igualmente negativas. Las espermatobioscopias iniciales mostraron anomalías (inmovilidad de los espermatozoides).

Dos espermatobioscopias practicadas después de la administración de testosterona mostraron azoospermia.

El enfermo se internó para trasplante de testículo, por presentar atrofia testicular derecha y azoospermia, consecutivas a orquitis. Se hicieron estudios que incluyeron investigación de bacilo de Koch en orina, urogra-

fía excretora y biopsia de testículo. La biopsia testicular bilateral mostró testículo izquierdo normal y el derecho con hialinización de tubos seminíferos. En el estudio del testículo izquierdo se encontró maduración de células germinales, con numerosos espermatozoides. Con este resultado, se piensa que no es necesario el trasplante, y se practicarán nuevas espermatobioscopías.

Durante su estancia en el Servicio, se practicó pielografía, que reveló pielonefritis crónica. El paciente fue también sometido a un estudio de balance de nitrógeno, comparando el efecto anabólico del Delta-1-Masterón con el Propionato de Testosterona; por los resultados, se concluyó que tiene mayor efecto anabólico el Delta-1-Masterón, pero sólo las nuevas espermatobioscopias que se practiquen demostrarán si los agentes anabólicos administrados resultaron útiles o no para el problema específico.

Debe anotarse que, a raíz de la administración de testosterona, el enfermo sufrió dolor testicular, y presentó reacciones alérgicas (erupción). Este trastorno desapareció espontáneamente, sin necesidad de aplicar antihistamínicos. Después de administrado el Propionato de Testosterona se observó también, como efecto poco común, cierta pérdida de nitrógeno.

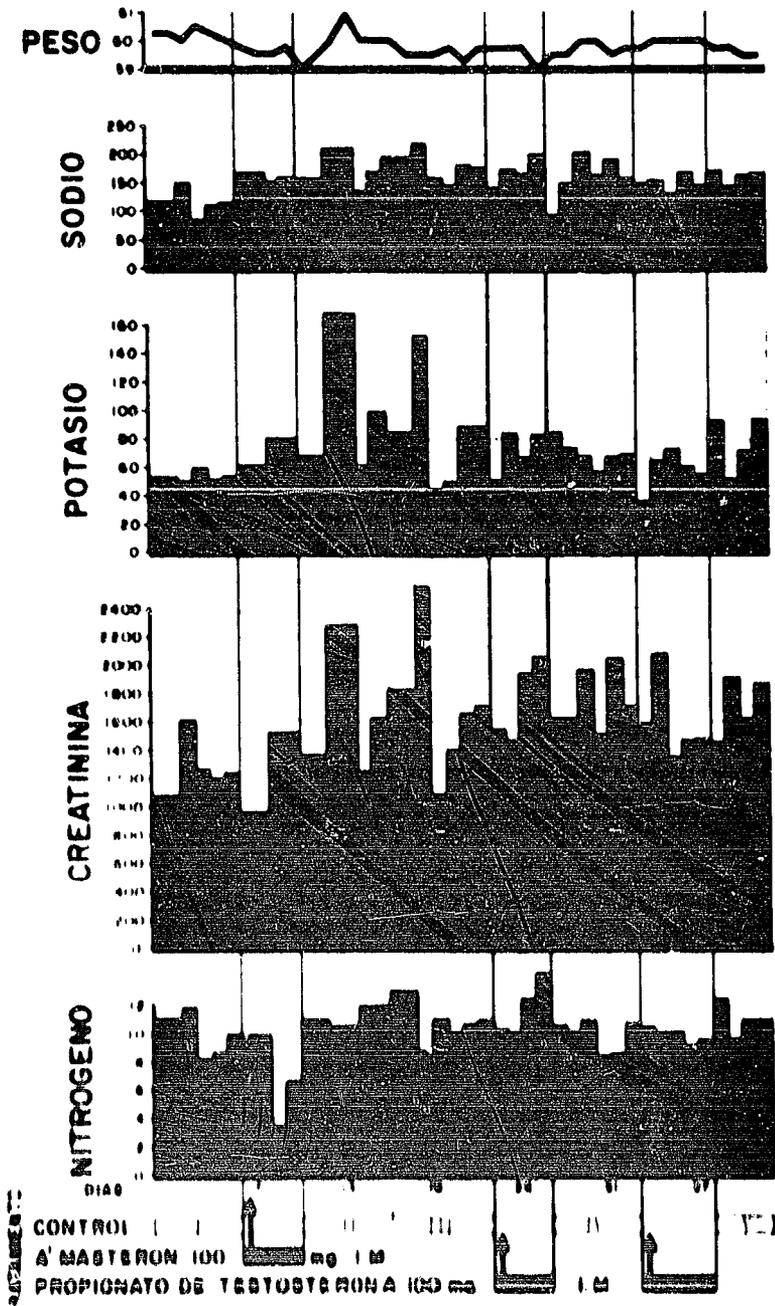
CASO V
NITROGENO

Dia	Peso corporal kg/día	Promedio por período metabólico (kg)	Excreción urinaria g/día de ni- trógeno.	Promedio por período metabólico (g)	Tratamiento
1	60.250		11.02		
2	60.250		11.02		Control I
3	60.000		11.80		
4	60.500		8.19		
5	60.250	60.208	8.63	9.88	
6	60.000		8.63		
7	59.750		9.86		Δ'Mastorón
8	59.500		9.86		100 mg IM
9	59.500	59.675	3.35	6.60	
10	59.750		3.35		
11	59.000		11.00		Control II
12	-----		11.00		
13	59.900		10.50		
14	60.900		10.50		
15	50.000	59.960	11.89	11.13	
16	60.000		11.89		
17	60.000		12.94		Control III
18	59.500		12.94		
19	59.500		8.66		
20	59.500		10.95		
21	59.750		9.99		
22	59.250	59.607	10.53	10.79	
23	59.750		9.58		
24	59.750		10.22		Propionato de
25	59.750		10.01		Testosterona-
26	59.750	59.562	12.46	11.70	100 mg IM
27	59.000		14.11		Reacción alérgica.
28	59.500		10.36		Control IV
29	59.500		10.08		
30	60.000		10.75		
31	60.000		8.33		
32	59.500	59.708	8.43	9.76	
33	59.750		10.65		
34	59.750		10.32		Propionato
35	60.000		10.08		de
36	60.000		10.08		Testosterona
37	60.000	59.950	9.01	9.38	100 mg IM
38	60.000		7.42		
39	59.750		12.43		Control V
40	59.750		9.52		
41	59.500	59.625	10.76	10.78	
42	59.500		10.44		

CASO V
IODIO - POTASIO

Día	Creatinina mg/24 hrs.	Promedio (Creatinina mg)	Excreción Na (mEq/día)	Promedio por período metabólico (mEq)	Excreción K (mEq/día)	Promedio por período metabólico. (mEq)	Tratamiento
1	1086		117.80		53.20		Control I
2	1086		117.80		53.20		
3	1610		150.00		50.00		
4	1260		86.40		59.40		
5	1197	1239	112.50	116.16	51.30	53.06	
6	1197		112.50		51.30		
7	956		167.30		60.90		Δ'Masteron 100 mg IM
8	956		167.30		60.90		
9	1518	1237	151.80	159.55	80.57	70.70	
10	1518		151.80		80.57		
11	1355		157.00		67.20		Control II
12	1355		157.00		67.20		
13	2276		211.00		168.00		
14	2276		211.00		168.00		
15	1244	1625	134.00	167.33	61.00	98.73	
16	1244		134.00		61.00		
17	1820		196.00		84.00		Control III
18	1820		196.00		84.00		
19	2550		217.50		152.40		
20	1080		157.80		49.80		
21	1386	1697	144.90	175.81	48.80	84.17	
22	1648		179.00		88.00		
23	1574		139.50		88.00		
24	1540		140.00		50.40		Propionato Testosteron 100 mg IM Reacción -- alérgica
25	1463		172.00		83.00		
26	1930	1747	166.00	169.50	66.00	70.35	
27	2054		200.00		82.00		
28	1624		92.00		84.00		Control IV
29	1620		148.00		73.50		
30	1955		203.00		66.70		
31	1500		162.00		56.00		
32	2044	1703	189.00	157.83	67.00	68.07	
33	1475		153.00		61.25		
34	1573		148.00		35.35		Propionato Testosterona 100 mg IM
35	2072		152.00		63.80		
36	1344		131.00		72.00		
37	1463	1470	167.00	144.60	59.80	54.39	
38	900		125.00		41.00		
39	1440		170.00		92.40		Control V
40	1980		142.00		51.00		
41	1604	1703	163.00	159.75	71.00	76.85	
42	1862		164.00		93.00		

CASO V



**ESTUDIO COMPARATIVO
BALANCES DE NITROGENO**

Clave	Tratamiento	Excreción promedio-Nitrógeno (g/día)	Período Días	Retención N ₂ por día (g)	Retención Total de nitrógeno (g)
Caso I	Control 1	5.36	6	----	----
	Control 2	5.36	6	----	----
	Δ'M-100 mg 1	3.66	6	1.70	----
	" " " 2	3.99	8	1.37	21.16
	Control 3	5.25	5	----	----
	Control 4	5.58	6	----	----
	P.T.-100 mg	5.02	más de 5.	más de 0.39	más de 1.95
Caso II	Control 1	8.60	5	----	----
	Δ'M-100 mg 1	7.96	6	0.64	----
	" " " 2	7.11	7	1.49	14.27
	Control 2	9.04	2	----	----
Caso III	Control 1	6.70	6	-----	----
	Δ'M-100 mg 1	6.12	6	0.58	----
	" " " "	5.60	6	1.10	----
	" " " "	4.94	8	1.76	24.16
	P.T.-100 mg	5.41	7	1.29	9.03
	Control 2	7.31	2	----	----
Centro IV	Control 1	8.33	6	----	----
	Δ'M-100 mg 1	6.98	6	1.35	----
	" " " 2	6.25	7	2.08	22.66
	Control 2	7.68	3	----	----
	P.T.-100 mg	6.89	6	1.44	8.64
Control 3	8.89	3	----	----	
Caso V	Control 1	9.88	6	----	----
	Δ'M-100 mg	6.60	4	3.71	14.84
	Control 2	11.13	6	----	----
	Control 3	10.79	7	----	----
	P.T. 100 mg				
	fiebre	11.70	4	-1.39	-5.56
	Control 4	9.76	6	----	----
P.T.-100 mg 2	9.38	5	0.93	4.65	
Control 5	10.78	4	----	----	

NITROGENO
DATOS COMPARATIVOS Δ^1M - P.T.

Clave	Δ^1M			P. T.			RELACION		
	Iniciación del efecto anabólico.	Duración del efecto anabólico.	Intensidad (y de N, retenidas.)	Iniciación del efecto anabólico.	Duración del efecto anabólico.	Intensidad (y de N, retenidas.)	Iniciación (P.T./ Δ^1M)	Duración (Δ^1M /P.T)	Intensidad
Caso I	48-72 hs.	14 días	24.16	48-72 hs.	• 5	• 1.95	Se suspendió el tratamiento		
Caso II	48-72 hs.	13 días	14.27	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Caso III	72-96 hs.	20 días	24.16	48-72 hs.	7 días	9.00	0.75	2.85	2.67
Caso IV	Inocuada a 24 hs.	13 días	22.66	24-48 hs.	6 días	8.64	2	2.16	2.62
Caso V	Inocuada a 24 hs.	4 días	14.84	96 hs.	5 días	4.65	4	0.80	3.20
PRON.	24-48 hs.	13 días	19.42	48-72 hs.	6 días	6.06	2.25	1.93	2.83

SODIO

POTASIO

CLAVE	Período Tratamiento	Duración Días	Promedio Excreción Diaria (uEq)	Balance Diario en el per- íodo sobre con- trol.	Balance total Período	Balance final	Promedio Excreción diaria (uEq)	Balance Diario en el - Período sobre - control	Balance total Período	Balance final
Caso I	Control-1)	6	38.15				57.76			
	Control-2)	6	52.05				68.63			
	CM-1)	6	73.03	-20.98	-125.88		93.03	-24.40	-146.40	
	CM-2)	8	57.60	- 5.55	- 44.40	-170.28	68.41	- 0.22	- 1.76	-144.68
	Control-3)	5	83.30				68.00			
	Control-4)	6	98.15 ²⁰⁰				46.26			
P.T.-	5	72.08	-17.92	- 89.60	+ 89.60	44.36	-24.77	+121.35	+121.35	
Caso II	Control-1)	5	102.29				65.96			
	CM-1)	6	91.77	+10.52	+ 63.12		50.38	+15.58	+ 93.48	
	CM-2)	7	134.50	-32.21	-225.47	-162.35	54.24	-11.72	+ 82.04	+175.52
	Control-2)	2	113.10				86.65			
Caso III	Control-1)	5 días	83.80				43.40			
	CM-1)	6	100.76	-16.98	-101.88		48.10	- 4.70	- 28.20	
	CM-2)	6	110.40	-26.60	-159.60		39.61	+ 3.79	+ 22.74	
	CM-3)	8	107.13	-23.33	-186.64	-448.12	50.21	- 6.81	- 54.48	- 59.94
	P.T.-	6	86.43	- 2.63	- 15.78	- 15.78	44.75	- 1.35	- 8.10	- 8.10
Caso IV	Control-1)	6	121.03 ¹²¹				45.00			
	CM-1)	6	89.38 ⁵⁷	+ 31.65	+189.90		37.54	+24.69	+148.41	
	CM-2)	6	122.00	- 0.97	- 5.82	+184.08	61.80	+ 0.43	+ 2.58	+156.72
	Control-2)	3	115.66				62.23			
	P.T.-	6	102.53	+18.54	+111.24	+111.24	52.10	+10.13	+ 60.78	+ 60.78
Control-3)	3	128.66				65.03				
Caso V	Control-1)	6	116.16 ¹⁵⁵				53.06 ^{76.11}			
	CM-1)	4	159.55 ⁵⁷	- 4.18	- 16.72	- 16.72	76.70	+ 5.47	+ 21.88	+ 21.88
	Control-2)	6	167.33				98.73			
	Control-3)	7	175.81				84.17			
	P.T. Alérgia	4	169.50	-14.13	- 56.52	- 56.52	70.35	+ 5.82	+ 23.28	+ 23.28
	Control-4)	6	157.83				68.07			
	P.T.-	5	144.60	+10.77	+ 53.85	+ 53.85	54.39	+21.78	+108.90	+108.90
Control-5)	4	159.75				76.85				

DATOS COMPARATIVOS Δ' M.P.T.

S O D I O

P O T A S I O

CLAVE	S O D I O			P O T A S I O		
	Δ' - M Balance final	P.T. Balance final	Relación Δ' M/P.T.	Δ' - M Balance final	P.T. Balance final	Relación Δ' M/P.T.
Caso I	-170.28	+ 89.60	No comparable	-144.64	+ 121.35	No comparable
Caso II	-162.35	-----	-----	+175.52	-----	-----
Caso III	-448.12	-15.78	28.39	- 59.94	-8.10	7.4
Caso IV	+184.08	+ 111.24	1.65	+150.72	+ 60.78	2.47
Caso V	- 16.72	+ 53.85	No comparable	+ 21.88	+108.90	0.20
PROH.	-122.68	+ 59.72	-----	+ 28.70	+ 70.73	-----

C A P I T U L O I V

C O M E N T A R I O

ACCION DE LOS AGENTES ANABOLICOS SOBRE EL NITROGENO SOMATICO

Caso I.—

Sujeto con enanismo hipofisiario e infantilismo sexual. Estos pacientes son particularmente sensibles al efecto de los anabólicos androgénicos.

Después de 2 períodos de control, que abarcaron 12 días, y en los cuales se observó una excreción promedio de nitrógeno de 5.36 g/día, se inyectó Delta-1-Masterón (100 mg intramusculares). El esteroide comenzó a actuar a las 48-72 horas. La duración del efecto anabólico, demostrada por una baja en la excreción de nitrógeno (de 5.36 a 3.66 g/día) se prolongó por 14 días, con un total de retención de nitrógeno de 21.16 g. Siguió otros 11 días de control, en los que la excreción de nitrógeno fue bastante similar a los controles iniciales (5.25-5.58 g.) La administración subsiguiente de 100 mg de Propionato de Testosterona produjo retención de nitrógeno desde las 48-72 horas hasta el 4º día (más de 1.95 g), pero el tratamiento fue suspendido al 5º día, de tal manera que no pudo hacerse un estudio comparativo.

Caso II.—

Esta paciente, con delgadez bastante marcada, estuvo en un período inicial de control que abarcó 5 días, durante los cuales la excreción promedio de nitrógeno fue de 8.60 g/día. Al 6º día se inyectó Delta-1-Masterón (100 mg intramusculares), comenzando a actuar el esteroide a las 48-72 horas, por lo que se observó una baja en la excreción de nitrógeno. (De 8.60 a 7.11 g/día). El efecto anabólico se prolongó por 13 días, durante los cuales la retención total de nitrógeno fue de 14.27 g. Siguió un

2º período control, que abarcó 2 días, en el que se observó un aumento en la excreción urinaria de nitrógeno (9.04 g/día) por lo que se dedujo que el efecto de la hormona había terminado totalmente. La paciente no recibió Propionato de Testosterona, por lo que no pudo hacerse estudio comparativo entre esta hormona y el Delta-1-Masterón.

Caso III.—

Síndrome de Sheehan.—La paciente fue sometida a un período inicial de control, que abarcó 6 días. Durante este período, la excreción promedio de nitrógeno, por día, fue de 6.70 g. Al 7º día, se inyectó Delta-1-Masterón (100 mg intramusculares). La hormona comenzó a ejercer su acción a las 72-96 horas, observándose entonces una disminución en la excreción de nitrógeno (de 6.70 a 4.94 g/día). El efecto anabólico se prolongó por 20 días, con una retención total de nitrógeno de 24.16 g. Al vigésimoséptimo día de tratamiento, se inyectó Propionato de Testosterona (100 mg intramusculares). El esteroide comenzó a actuar a las 48-72 horas, con una excreción promedio de nitrógeno de 5.41 g diarios. El efecto de esta hormona duró 7 días, y la retención total de nitrógeno que se produjo fue de 9.03 g. Finalmente, la paciente fue sometida a un 2º período control durante 2 días. En este período, la excreción urinaria de nitrógeno aumentó a 7.31 g/día, cifra bastante similar a la hallada en el control inicial. Al hacer el estudio comparativo de los efectos del Delta-1-Masterón y el Propionato de Testosterona, se vio que esta última hormona inicia su efecto un poco antes que el Delta-1-Masterón (relación 0.75); en cambio, la duración de la acción del Delta-1-Masterón es casi tres veces mayor que la del Propionato de Testosterona, y la intensidad del anabolismo es 2.67 veces mayor que la observada con el Propionato.

Caso IV.—

Síndrome de Stein-Leventhal.—La paciente fue sometida a un período inicial de control de 6 días, durante los cuales la excreción promedio de nitrógeno fue de 8.33 g diarios. Al 7º día se inyectó Delta-1-Masterón (100 mg intramusculares). El efecto anabólico se inició antes de las 24 horas, observándose entonces una disminución en la excreción urinaria de nitrógeno (de 8.33 a 6.25 g/día). Este efecto se prolongó por 13 días, con una retención total de nitrógeno de 22.66 g. Siguió un 2º período control de 3 días, en el que la excreción promedio de nitrógeno subió a 7.68 g/día. Al vigésimotercer día, se administró Propionato de Testosterona (100 mg intramusculares). El efecto de la inyección se empezó a observar a las 24-48 horas, bajando la excreción de nitrógeno de 7.68 a 6.89 g diarios.

El anabolismo pudo observarse durante 6 días, y la retención total de nitrógeno con este esteroide fue de 8.61 g. Finalmente, se sometió a la paciente a un tercer período control, de 3 días de duración. Al hacerse el estudio comparativo de las dos hormonas, se concluyó que el Delta-1-Masterón comienza a actuar 2 veces antes que el Propionato de Testosterona, su acción es 2.16 veces más durable y 2.62 veces más intensa que la del Propionato.

Caso V.—

Esterilidad secundaria.—El paciente se sometió inicialmente a un período control de 6 días, durante el cual la excreción promedio de nitrógeno fue de 9.88 g. Al 7º día se inyectó Delta-1-Masterón (100 mg intramusculares). La iniciación del efecto anabólico ocurrió antes de las 24 horas, bajando la excreción de nitrógeno de 9.88 a 6.60 g diarios. La duración de este efecto fue de 4 días, con una retención total de nitrógeno de 14.84 g. Siguió 13 días de control, en los que la excreción de nitrógeno aumentó nuevamente hasta 11.13 g.

Al vigésimocuarto día de tratamiento, se inyectó Propionato de Testosterona (100 mg intramusculares), pero hubo una reacción alérgica, manifestada por fiebre, dolor, enrojecimiento y edema en el sitio de la inyección. Por este motivo, los resultados fueron anormales. La excreción de nitrógeno resultó aún mayor que en los períodos control (11.70 g.) El efecto de la inyección duró 4 días, y durante ellos se observó una excreción total de nitrógeno de 5.56 g. Siguió un nuevo período control, que duró 6 días, durante los cuales se observó una excreción promedio de nitrógeno de 9.76 g. Al trigésimocuarto día de iniciado el tratamiento, se volvió a inyectar Propionato de Testosterona a la misma dosis, y esta vez sin complicaciones. El efecto anabólico se inició a las 96 horas y duró 5 días, observándose una retención total de nitrógeno de 4.65 g. Finalmente, el paciente fue sometido a un nuevo período control, que duró 4 días, observándose una excreción de nitrógeno bastante similar a los otros períodos control (10.78 g.) Al hacerse el estudio comparativo de las dos hormonas en este paciente, se vio que el Delta-1-Masterón inicia su acción anabólica 4 veces antes que el Propionato de Testosterona; la duración del efecto fue ligeramente menor que con el Propionato (relación 0.80); en cambio, la intensidad de la acción del Delta-1-Masterón resultó 3.20 veces mayor que la del Propionato de Testosterona.

Acción de los agentes anabólicos sobre el sodio y el potasio somáticos

Caso I.—

La administración de Delta-1-Masterón provocó en este paciente una excreción de Na de 170.28 mEq en el balance final. Con el Propionato de Testosterona hubo una retención de Na de 89.6 mEq. En cuanto al potasio, después de inyectar Delta-1-Masterón se observó una excreción de 144.64 mEq; el Propionato de Testosterona, en cambio, dio un balance final positivo, con una retención de 121.35 mEq. La relación entre ambas hormonas no resultó comparable, por tratarse de cifras negativas en un caso (excreciones) y cifras positivas en el otro (retenciones).

Caso II.—

La inyección de Delta-1-Masterón dio como resultado un balance final negativo de Na, con una excreción de 162.35 mEq. El balance final de K fue positivo, con una retención de 175.52 mEq. No se administró Propionato de Testosterona, por lo que no pudo realizarse un estudio comparativo.

Caso III.—

El Delta-1-Masterón provocó en esta paciente una excreción de 448.12 mEq de Na, en balance final. Con el Propionato de Testosterona la excreción fue de 15.78 mEq. Las cifras de K fueron igualmente negativas en ambos casos; el Delta-1-Masterón provocó una excreción de 59.94 mEq, y el Propionato de Testosterona una excreción de 8.10 mEq. Al efectuar un estudio comparativo, pudo verse que el Delta-1-Masterón provoca una excreción de Na 28.39 veces mayor que la excreción provocada por el Propionato de Testosterona. En cuanto al potasio, la administración de Delta-1-Masterón da por resultado excreciones 7.4 veces mayores que las obtenidas con el Propionato de Testosterona.

Caso IV.—

En esta paciente, los datos de Na y K obtenidos por balance final fueron positivos en ambos casos. La administración de Delta-1-Masterón produjo retención de 184.08 mEq de Na y de 150.72 mEq de K. Las retenciones al usar Propionato de Testosterona fueron de 111.24 y 60.78

mEq para el Na y K, respectivamente. Al efectuarse el estudio comparativo, se vio que el Delta-1-Masterón provocó una retención de Na 1.65 veces mayor que la obtenida con el Propionato de Testosterona y una retención de K 2.47 veces mayor que el Propionato.

Caso V.—

La administración de Delta-1-Masterón provocó una excreción de 16.72 mEq de Na; la inyección de Propionato de Testosterona dio como resultado una retención de 53.85 mEq. Por tratarse de una cifra positiva y otra negativa, los datos, en cuanto a Na, no fueron comparables.

En cuanto a K, el Delta-1-Masterón provocó una retención de 21.88 mEq, y el Propionato de Testosterona una retención de 108.90 mEq. Al efectuar el estudio comparativo, se vio en este paciente que el Delta-1-Masterón produjo una retención de Potasio 5 veces menor que el Propionato de Testosterona (relación 0.20).

C A P I T U L O V

CONCLUSIONES

En los casos estudiados se encontró que el Acetato de 2- α -metil 5- α -androstán 17- β -ol 3-ona (Delta-1-Masterón) ($\Delta^1 M$) es un agente anabólico más eficaz que el Propionato de Testosterona (P.T.), y puede deducirse que el primero retiene tres veces más nitrógeno que el segundo; es doblemente durable en su acción y más inmediato en sus efectos.

Con respecto al sodio, se observó que el Delta-1-Masterón provoca cierta excreción, mientras que con el Propionato de Testosterona hubo ligera retención.

En cuanto al potasio, al administrar Delta-1-Masterón pudo observarse que los casos con pituitaria normal (II, IV, V) retienen este elemento. Esta retención es un fenómeno concomitante a la síntesis de proteínas, que ocurre para mantener el equilibrio electro-osmótico intramolecular. En cambio, en los casos de hipopituitarismo (I, III) se observó excreción de potasio. Con el Propionato de Testosterona, excepto en el caso I, se hicieron observaciones similares con respecto a este ión. El mecanismo de estos hechos no se conoce.

C A P I T U L O VI

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Albanese-Nutritional and Metabolic Effects of Some Newer Steroids (Stanozolol).
New York J. Med.-64: 864-75 1 Apr. 64.
Arriaga G. M.—El Empleo del SU-4885 en la Valoración Indirecta de la Reserva Hipofisiaria del ACTH.—
Tesis Profesional.—1963.—U.N.A.M.
- ² Beck et Berthaux.—Effets Anabolisants et Endocriniens Chez le Vieillard d'un Nouveau Stéroïde: Le 4-hydroxy 17- α -méthyl-Testostérone.
Sem. Hop. Paris.—37: 2728-30 8 Oct. 61.
- ³ Bellora J. A. et Al-La Oximetolona como Coadyuvante en el Tratamiento de la Distrofia Grave del Lactante.
Dia Med. 35: 2100-2 19 Dec. 63.
- ⁴ Corona R. G.—Oximetolona en Gastrectomizados.
Medicina-44: 195-8 10 May 64.
- ⁵ Damsté P. H.—Virilization of the Voice Due to Anabolic Steroids.
Folia Phoniati (Basel).—16:10-8 1964.
- ⁶ Delgado J. N. et Al.—Steroids.
Texas J. Med. 60: 92-4 Jan. 64.
- ⁷ Edgren R. A.—A Comparative Study of the Anabolic and Androgenic Effects of Various Steroids.
Acta Endocr. (Kobenhavn) 41: Supp. 187: 1-21 1963.
- ⁸ Ezrin C.—Anabolic Agents.
Canad. Med. Ass. J. 92: 529-30 Mar. 65.
- ⁹ Finardi G.—Les Effets des Nouveaux Stéroïdes Anabolisants sur le Métabolisme du Sodium et du Potassium Chez l'Homme.
Presse Med.-71: 2387-8 23 Nov. 63.

- 10 Crossman J. and Yalow A. A.—Effects of Anabolic Steroids on Albumin Metabolism.
J. Clin. Endocr. 25: 698 1965.
- 11 Jacobsohn.—Development of Female Rats injected Shortly after Birth with Testosterone or "Anabolic Steroids".
Acta Endocr. (Kopenhagen) 45: 402-14 Mar. 64.
- 12 Jacobsohn.—Effect of Anabolic Steroids on Rats.
Brit. Med. J.-5365: 1128 2 Nov. 63.
- 13 Kirschvink J. F. et Al.—Comparison of the Effects of Norethandrolone and Methyltestosterone on Height and Skeletal Maturation in Mongoloid Children.
Amer. J. Dis. Child.-106: 368-74 Oct. 63.
- 14 Lambotte.—Les Anabolisants en Gynécologie.
Rev. Med. Liege-19: 784-7 1 Dec. 64.
- 15 Laron Z.—Anabolic Steroids: Their Clinical Use and Specific Dangers in Pediatrics.
Clin. Pediatr. (Phila) 2: 594-600 Nov. 63.
- 16 Lynch M. J. et Al.—Compuestos Bioquímicos Importantes del Organismo.—
Métodos de Laboratorio.—1ª Edic.
Edit. Interamericana, S. A. p. 28 1965.
- 17 Lynch M. J. et Al.—Fundamentos Generales de la Fotometría de Llama.—
Métodos de Laboratorio.—1ª Edic.
Edit. Interamericana, S. A. p. 139 1965.
- 18 Metcalf.—A Quantitative Expression for Nitrogen Retention with Anabolic Steroids (I) Norethandrolone (II) Norethandrolone Propionate—Comparison with Testosterone Propionate and Norethandrolone.
Met. 12: 899-923 Oct. 63.
- 19 Pincus G.—Recent Progress in Hormone Research—Proceedings of The Laurentian Hormone Conference 1958.
Academic Press N. Y. and London—pp. 71-115 1969.
- 20 Ray C. G. et Al.—The Effect of Oxandrolone on Height and Skeletal Maturation in Mongoloid Children.
Amer. J. Dis. Child.—106: 375-80 Oct. 63.
- 21 Rosnick M. J.—Use of Anabolic Steroid, Stanozolol, to Promote Weight Gain in Underweight Patients.
Clin. Med. 71-989-95 Jun. 64.
- 22 Ruchelman.—Evaluation of an Anabolic Agent, Ethylestrenol, and its Effect on Nitrogen Balance in the Presence of a Steroid Agent, Dexamethasone.
Met.—12: 846-9 Sep. 63.
- 23 Tainter M. L.—Anabolic Steroids in the Management of the Diabetic Patient.
New York J. Med.-64: 1001-9 15 Apr. 64.

- 24 Tarizuka K.—The Effect of Anabolic Steroids upon Protein Metabolism Studied by the Isotope Method.
Met.-1: 11- 1963.
- 25 Tindall W. J.—Androgenic and Anabolic Steroids.
Brit. Med. J.—5375: 105-7 11 Jan. 64.
- 26 Tindall W. J.—Androgenic and Anabolic Steroids.
Brit. Med. J.—5385: 771-2 21 Mar. 64.
- 27 Vanha-Perttula.—The Effect of Anabolic Hormones on the Reproductive System of Intact Mature Female Rats.
Ann. Med. Exp. Fenn. 41: 289-96 1963.
- 28 Vanha-Perttula.—The Effect of Anabolic Hormones on the Pregnancy and the Reproductive Development of Young Female Rats.
Ann. Med. Exp. Fenn. 41: 297-304 1963.
- 29 White A et Al.—Protein Metabolism.
Principles of Biochemistry 1954.
Mc Graw Hill Book Co. Inc. N. Y. Toronto-London.pp. 500-527.
- 30 White A. et Al.—Androgens.
Principles of Biochemistry 1954.
Mc Graw Hill Book Co. Inc. N. Y. Toronto-London.pp. 902-909.
- 31 Progresos Recientes en el Problema de la Estimulación del Crecimiento.
Prensa Médica Argentina-50: 847-51 29 Mar. 63.
- 32 L'Hormone Male a-t-elle encore sa place en Gynécologie?
Rev. Med. Liege-19: 787-9 1 Dec. 64.