

JUAN JOSÉ PAULLADA*
JOSÉ ARTURO BERMÚDEZ**
FLOR DE MARÍA HERRERA ORTIZ***

INVESTIGACION
CLINICA
DEL ETILESTRENOL
COMO AGENTE
ANABOLICO.

LOS AVANCES en la terapia anabólica desde la observación hecha por el fisiólogo francés Brown-Sequard al ingerir un extracto testicular han sido sorprendentes. En breves líneas haremos un bosquejo histórico de los hechos más sobresalientes en las investigaciones referentes a este tipo de compuestos.

En 1931 Ancel y Bouin identifican en orinas masculinas sustancias androgénicas, aislándose en 1932 por primera vez la androsterona por Butenandt y sintetizándose poco tiempo después por Ruzicka en 1934¹. En ese mismo año David y cols² aislaron directamente del testículo la testosterona. Koshakian³ y Murlin en 1935 observaron que al administrar extractos de orinas masculinas a perros sometidos a dietas balanceadas, había un elevado índice de retención nitrogenada, señalando con este hecho, la primera demostración experimental del anabolismo de las hormonas masculinas. En 1938 Kenyon asienta además, que con el uso del propionato de testosterona, no sólo hay balance positivo de nitrógeno, sino que también de calcio, fósforo, potasio y azufre, insistiendo en que estas sustancias deben usarse cuando se requiera aceleración del anabolismo proteico⁴. Foss⁵ en 1939 introduce el uso de la metiltestosterona (ester de la testosterona) en la terapéutica anabólica.

De esas fechas hasta la actualidad, los investigadores se han preocupado por encontrar sustancias que, además de poseer el efecto anabólico de la testosterona y sus ésteres, carezcan de los efectos colaterales indeseables encontrados en ellos tales como: androgenicidad, hepa-

* Profesor de Endocrinología en la Facultad Nacional de Medicina. U.N.A.M.

** Médico Interno del Hospital de la Raza.

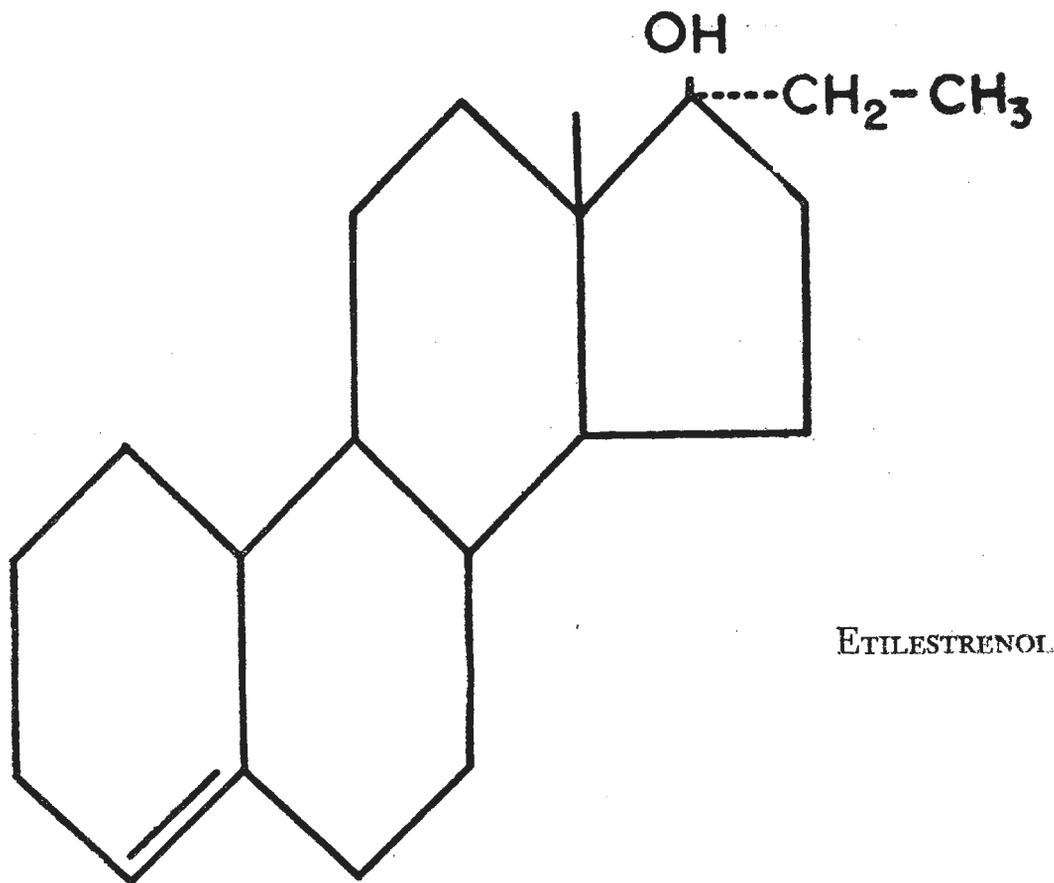
*** Médico Interno del Hospital de la Raza.

toxicidad y maduración prematura de los puntos de osificación, siendo estos los principales:^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.}

Con estos lineamientos y puesto que en la naturaleza no es factible encontrar sustancias con esas características, se procedió a sintetizar químicamente compuestos en que la actividad anabólico-androgénica estuviera completamente dissociada; para ésto se procedió a modificar los grupos funcionales de la sustancia fundamental, que es el Esterán, cuyo núcleo es el cicloperhidropentafenantreno, ya que se demostró que había una relación directa, entre actividad y posición en los carbonos de las caderas laterales²¹. Un paso importante fue la eliminación del grupo metílico en el carbono 19, produciendo 19 noresteroides, intentando disminuir así la actividad androgénica, pero los resultados fueron poco alentadores⁷. Se sintetizan después los 17 alquil derivados, señalando que cuanto más larga es la cadena lateral, la relación anabólico-androgénica se favorece y es factible además que tengan actividad oral¹⁰, obteniéndose los siguientes compuestos: 17 metalil, 17 vinil, 17 etinil, 17 alil, encontrándose además en estos dos últimos, efectos estrogénico y progestacional respectivamente, posteriormente la 17-alfa-etil-19 nortestosterona (Noretandrolona), que aunque sí poseía actividad anabólica, su androgenicidad y hepatotoxicidad^{17, 28, 29, 30, 31}, le disminuyeron importancia terapéutica. En 1959 se introduce el Propionato de Norandrosteno-lona (Delta 4-Androsten-19-Nor-17-beta-hidroxi-Fenil propionato-3-ona) ampliamente estudiado, demostrando discreta actividad androgénica y usándose por vía parenteral^{11, 36, 43}. En 1960 se sintetiza la Oximetalo-lona (Androstan 17-alfa-metil-17-beta-hidroxi-2-hidroximetilen-3-ona) que también presentaban actividad androgénica discreta³⁸. En ese mismo año se produce la Metandrosteno-lona (17-alfa-metil-androstenolona) que con la presencia del metilo en el carbono 17 limitaba su uso^{30, 32, 33, 34}. El compuesto que ahora investigamos se introdujo al mercado en 1961 (Fig. 1)²³, pertenece a la serie 3-desoxi-17-alquilderivada (Delta 4 androsten 19-Nor-17-alfa-etil-beta-ol), conocido como Etilestrenol, cuya disociación anabólico-androgénica ya ha sido enunciada por varios investigadores^{24, 25, 26, 27}. En 1961 también aparece el Androstanozol y en 1962 la Dimetazina, cuyas características ya han sido estudiadas^{18, 22, 19, 20}.

Muchos son los usos de los anabólicos proteicos^{16, 21, 22}. Se limitará como objetivo del presente trabajo, el valorar la actividad anabólica del Etilestrenol, en lo que se refiere al aumento de peso y estatu-

ra, y evidenciar si sus características químicas tales como: el carecer de metilo en carbono 19, el haber eliminado el grupo cetónico del carbono 3 y el cambio del grupo etílico en lugar del metílico en el carbono 17, lo liberan de androgenicidad y hepatotoxicidad.



17 α - etil - 17 β -hidroxi - 4 estreno

MATERIAL Y MÉTODO

De la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Hospital de la Raza, I.M.S.S., se seleccionaron 72 niños en los siguientes grupos:

Grupo 1.

30 niños aparentemente sanos cuyas edades fluctuaban entre 3 años 2 meses y 15 años, de los cuales 10 fueron del sexo femenino y 20 del masculino, a quienes se les administró oralmente Etilestrenol en dosis de 2 mg. diarios, durante 6 meses.

Grupo 2.

20 niños también sin evidencia patológica y edades comprendidas entre los 4 años 3 meses y 13 años 1 mes, 7 femeninos y 13 masculinos, administrándoseles placebo diariamente para que sirvieran como testigos durante el mismo lapso.

Grupo 3.

12 niños con edades entre los 6 años y 13 años 10 meses, 8 femeninos y 3 masculinos, que cursaban con hipotiroidismo clínicamente, por laboratorio y gabinete demostrado, cuya terapia consistió en dosis adecuadas de extracto tiroideo que fluctuaron entre 0.125 g. y 0.390 g/d. para cuyo control se vigilaron tanto el aspecto clínico, como el examen mensual de yodo proteico sérico y además 2 mg. de Etilestrenol diario por vía oral, durante 6 meses.

Grupo 4.

10 niños hipotiroideos, 8 femeninos, 2 masculinos y edades entre 5 años 6 meses y 12 años 6 meses, con control de su padecimiento en la misma forma que para los niños del grupo 3, a los cuales se les administró placebo diariamente para que acuaran como testigos durante el tiempo de la observación.

La dieta que llevaron todos los grupos fue de libre demanda y durante el tiempo que duró el estudio se registraron los siguientes aspectos:

Desde el punto de vista clínico en revisión cada 20 días, por interrogatorio: el apetito; y por exploración: peso, estatura, realizando estas medidas en la misma báscula (con aditamento para medición de talla), con la misma cantidad de ropa y a la misma hora cada registro, tonalidad de la voz, distribución y abundancia del vello corporal, longitud, diámetro y erecciones de pene, presencia de acné, aparición de crecimiento glandular mamario, tamaño del clítoris, medición realizada por la técnica de Luengas²⁶, todos estos últimos datos encaminados a evidenciar androgenicidad como efecto colateral indeseable.

Por laboratorio se investigaron en tres ocasiones, o sea, antes del medicamento o placebo, durante la medicación y al finalizar ésta; los niveles séricos de fósforo inorgánico por la técnica de Fiske y Subba-

row⁴⁸, fosfatasa alcalina por la técnica de Bodansky⁴⁹, modificada por Shinowara y Jones⁵⁰, con el objeto de valorar actividad osteogénica, retención de bromosulfaleína para detectar toxicidad hepatocelular⁵¹, por último eliminación urinaria de 17 cetoesteroides en 24 horas^{52, 53, 54} como medida de androgenicidad.

La única prueba de gabinete realizada fue la de edad ósea, al iniciar y al finalizar el estudio, tendiendo a valorar la repercusión sobre maduración esquelética⁵⁵.

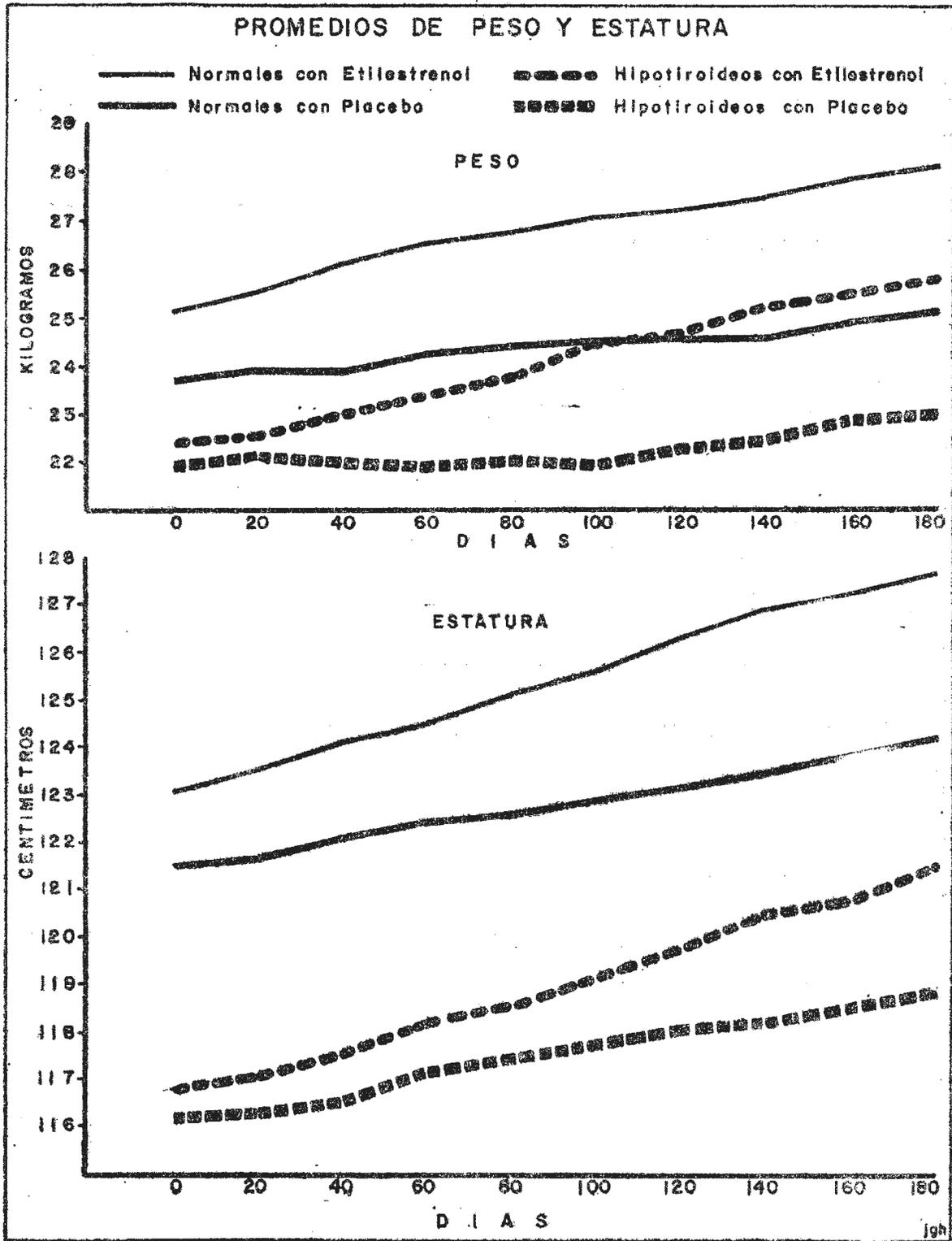
RESULTADOS

Los datos recogidos por interrogatorio revelaron que el apetito mejoró notablemente en todos los grupos, es decir, tanto en los que recibieron placebo como en los niños tratados con Etilestrenol. En tres casos de niños conceptuados como normales y en quienes se administró Etilestrenol se presentaron náuseas, anorexia, meteorismo post-prandial y episodios diarreicos, revelando en exámenes coproparasitológicos: Endamoeba histolítica, Himenolepis nana y Enterobius vermicularis, casos en los que se administró la terapia correspondiente y que no influyeron como veremos más adelante en la acción anabólica del medicamento.

La exploración no reportó datos positivos en cuanto a androgenicidad, más aún, 3 niños hipotiroideos que tenían discreto hirsutismo labial y pubiano, así como pene aumentado de tamaño y grosor en dos casos y clítoris aumentado de volumen en otro, por haber recibido otro anabólico con anterioridad, observamos regresión de estos efectos colaterales.

Los resultados obtenidos en los que se refiere al anabolismo en peso y estatura se encuentran en la gráfica 1. Como se ve, los 30 niños normales que recibieron anabólicos tuvieron un promedio de peso inicial de 25.3 y un promedio final de 28.1 ambas cifras representando los kilogramos de peso, lo que significa un aumento ponderal de 2.8 kg. En estatura el promedio inicial fue de 123.1 cm. y final de 127.7 o sea, un aumento de 4.6 cm durante los seis meses del estudio.

En el grupo dos, los 20 niños normales que no recibieron anabólico en peso los promedios fueron: inicial de 23.7 kg. y final de 25.1kg., o sea un aumento de 1.4 kg. En estatura las cifras son las siguientes: promedio inicial de 121.5 cm. y final de 124.1 cm. diferencia de 2.6 cm. en el mismo tiempo.



GRAFICA I

19h

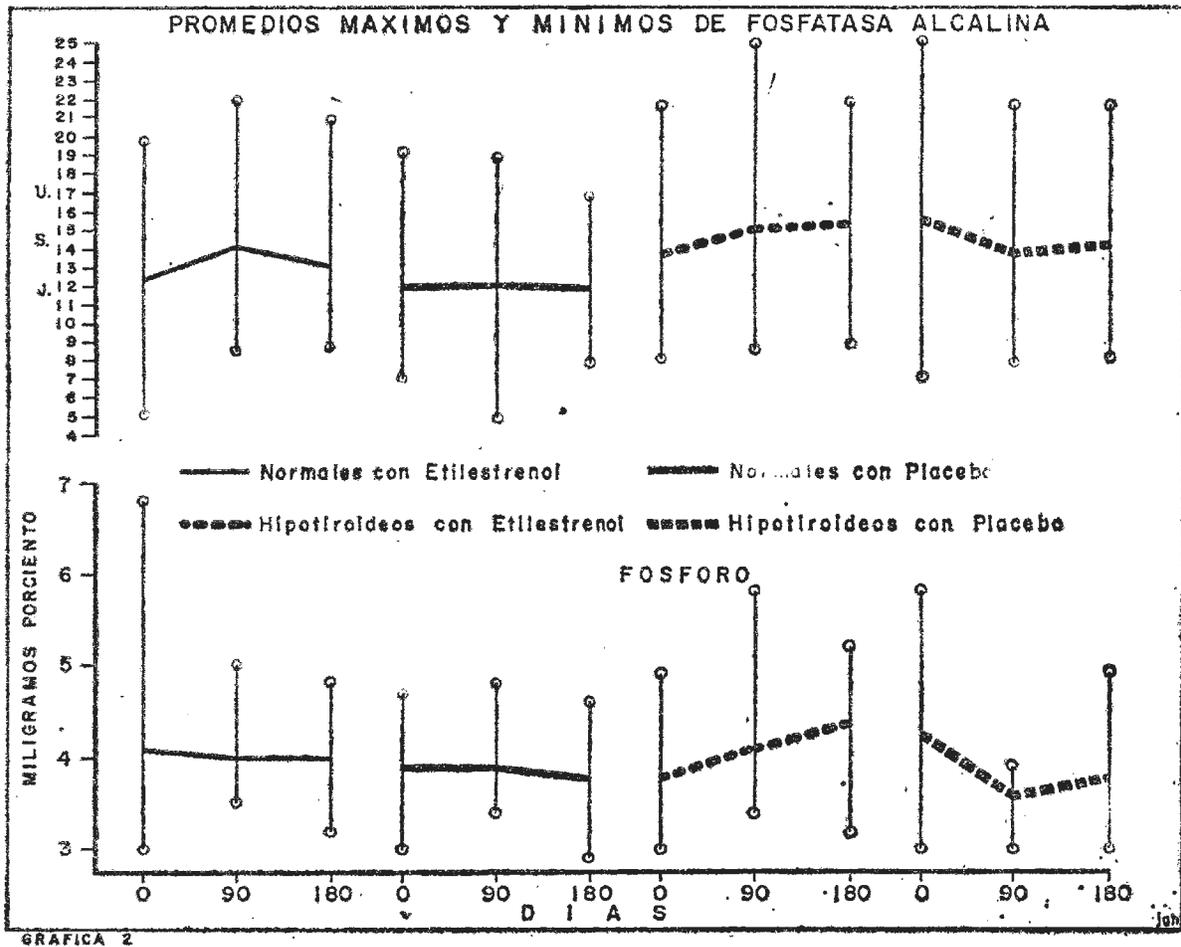
En el grupo tres encontramos que los 12 niños que recibieron etilestrenol aumentaron 3.4 kg., ya que el promedio inicial fue de 22.4 kg. y final de 25.8. En estatura el aumento fue de 4.7 cm. como promedio, ya que el inicial fue de 116.8 cm. y el final de 121.5 cm.

En los 10 niños hipotiroideos con placebo del grupo 4, el incremento ponderal fue de 21.9 kg. como promedio inicial a 23.05 Kg. como final o sean, 1.29 kg. En estatura, los niños del mismo grupo el crecimiento fue de 116.2 cm. a 118.8 cm. promedios inicial y final respectivamente, con diferencia de 2.6 cm. en el aumento.

En los exámenes de Laboratorio, el fósforo y la fosfatasa alcalina se manifestaron (Gráfica 2), en el grupo uno con cifras promedio iniciales de fósforo de 4.1 mg.%, máxima de 6.8 mg.% y mínima de 3.0 mg.%; a los 90 días 5.0 mg.% de máxima, 3.5 mg.% de mínima y 4.0 mg.% de promedio, al finalizar el estudio el mismo promedio de 4.0 mg.% con máxima de 4.8 mg.% y mínima de 3.2 mg.%. La fosfatasa alcalina se mostró al iniciar la terapia en cifras de 12.4 USJ como promedio con 19.8 USJ de máxima y 5.1 USJ de mínima; a los 90 días 14.2 USJ en promedio con máxima de 22.0 USJ y mínima de 8.6 USJ. A los 180 días encontramos 13.1 USJ de promedio con máxima de 20.9 USJ y mínima de 8.7 USJ.

En el grupo dos, los niveles de fósforo resultaron como sigue: máximo de 4.7 mg.% mínima de 3.0 mg.% y 3.9 de promedio al inicio; 3.9 mg.% de promedio también a los 90 días con máximo de 4.8 mg.% y mínima de 3.4 mg.% y al finalizar la investigación, mínima de 3.4 mg.% y al finalizar la investigación, mínima de 2.9 mg.%, máxima de 4.6 mg.% y 3.8 mg.% de promedio. La fosfatasa alcalina se manifestó en cifras iniciales de 11.9 USJ de promedio (19.1 USJ de máxima y 6.0 USJ de mínima); 12.0 USJ de promedio (18.9 USJ máxima y 4.7 USJ mínima) a los 90 días y 11.9 USJ de promedio (16.8 USJ y 7.8 USJ máxima y mínima respectivamente al finalizar el estudio.

En el grupo tres de niños hipotiroideos con etilestrenol el fósforo se encontró en 3.8 mg.% de promedio al comenzar (4.9 mg.% máxima y 3.0 mg.% mínima); a los 90 días promedio de 4.1 mg.% (máxima 5.8 mg.%, mínima de 3.4 mg.%) y a los 180 días 5.2 mg.%, 3.2 mg.%, 4.4 mg.%, máxima, mínima y promedio respectivamente. La fosfatasa alcalina al inicio 13.8 USJ (21.7 máxima y 8.0 USJ mínima); a los 90 días 15.1 USJ de promedio, 25.5 USJ y 8.5 USJ máxi-



ma y mínima en el mismo orden. 15.3 USJ de promedio, 21.9 máxima, 8.9 USJ de mínima.

Para el grupo 4 las cifras fueron: fósforo antes del tratamiento 4.3 mg.% de promedio (5.8 mg.% de máxima y 3.0 mg.% de mínima); durante el tratamiento promedio de 3.6 mg.% (3.9 mg.% y 3.0 mg.%, máxima y mínima respectivamente) y al finalizar éste 3.8 mg.% de promedio, 3.0 mg.% de mínima y 4.9 mg.% de máxima. Los niveles de fosfatasa alcalina al iniciar fueron de promedio 14.6 USJ (25.5 USJ de máxima y 7.0 USJ de mínima, a los 90 días 13.9 USJ de promedio (21.7 USJ, 7.8 USJ, máxima y mínima. Al finalizar 14.4 USJ de promedio, 21.7 USJ máxima y 8.0 USJ de mínima.

Las retenciones de bromosulfaleína nos dió las cifras siguientes (Gráfica 3) valores todos ellos en por ciento de retención. En el grupo uno, cifras iniciales de 2.6 como promedio y 6.0 y 0.5 máxima y

mínima respectivamente. A los 90 días 2.9 de promedio (5.5 máxima y 0.7 mínima) y al finalizar el estudio promedio de 2.9, 5.5 máxima y 0.6 de mínima.

Grupo 2. Antes de la medicación 1.9 de promedio, 6.0 de máxima y 0.5 de mínima. Durante la terapia, 4.0 de máxima, 0.7 de mínima y 1.9 de promedio. Después de la medicación 2.5 de promedio, 4.0 y 0.9 máxima y mínima.

Los niños hipotiroideos del grupo tres, al inicio tuvieron un promedio de 2.6 con máxima de 6.0 y mínima de 0.7, cifras intermedias de 2.1 de promedio, 4.0 y 0.5 máxima y mínima respectivamente; cifras finales de 2.4, 4.5 y 1.0 promedio, máxima y mínima.

La retención del grupo 4 fue así: Antes, 3.0 de promedio, máxima de 5.5 y mínima de 1.3, a los 90 días 2.3 de promedio, 5.0 y 1.0 de máxima y de mínima. Al final 2.8 de promedio, 6.0 de máxima y 1.5 de mínima.

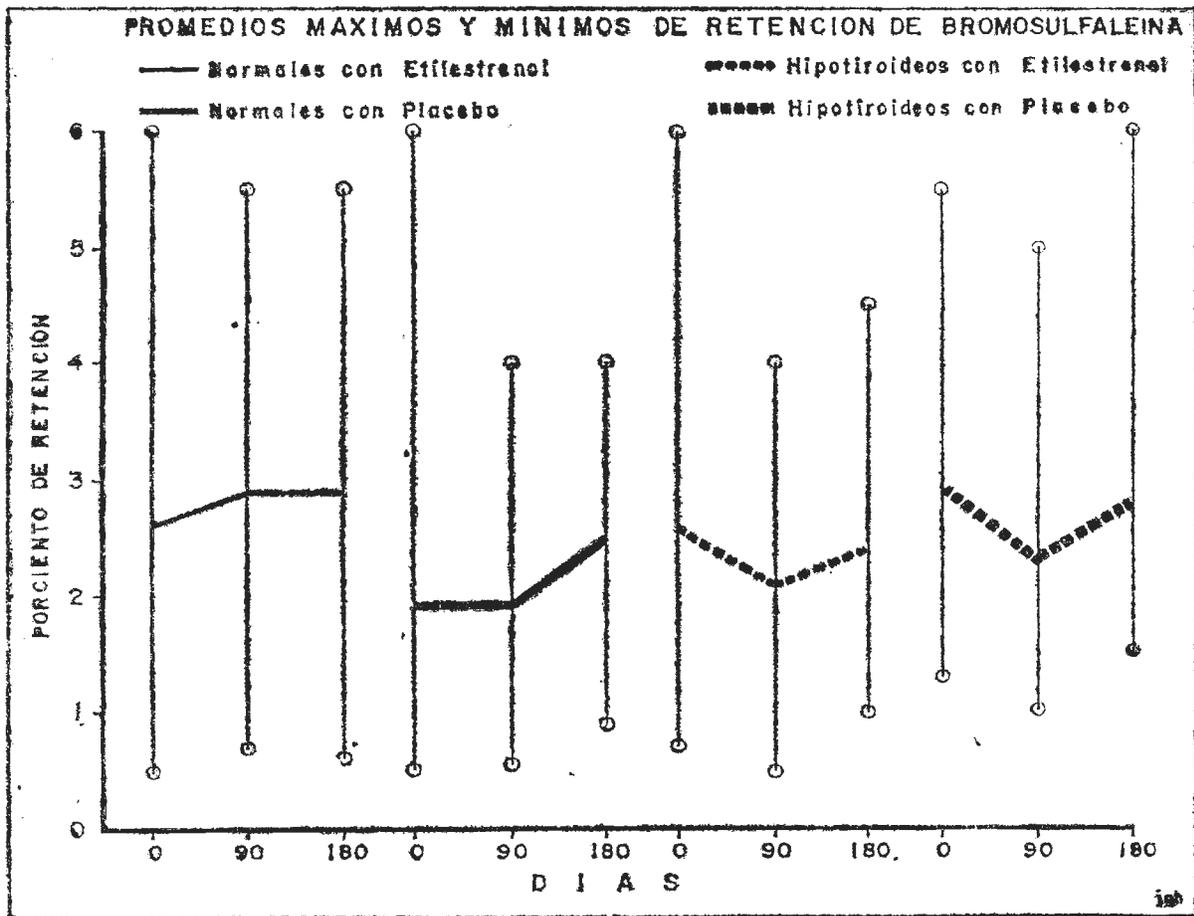
Los resultados de la eliminación urinaria de 17 cetoesteroides (Gráfica 4) fue como sigue: Para los niños del grupo uno, al comenzar 4.463 mg. en las 24 hs., que para evitar el repetirlo, sólo lo mencionaremos aquí. Máxima de 9.093 mg. y mínima de 1.081 mg. a los 90 días 4.075, 11.230 y 0.352 mg. para la máxima y mínima los dos últimos y promedio la primera. A los 180 días 4.261 de promedio y 10.505 de máxima y .806 de mínima.

En el grupo dos, al inicio promedio de 3.741 (Mx 5.279 y Mn 0.366); a los 90 días 2.986 de promedio, Mx 4.795 y Mn 0.629. A los 180 días 2.937 de promedio, 5.579 Mx y 1.262 Mn.

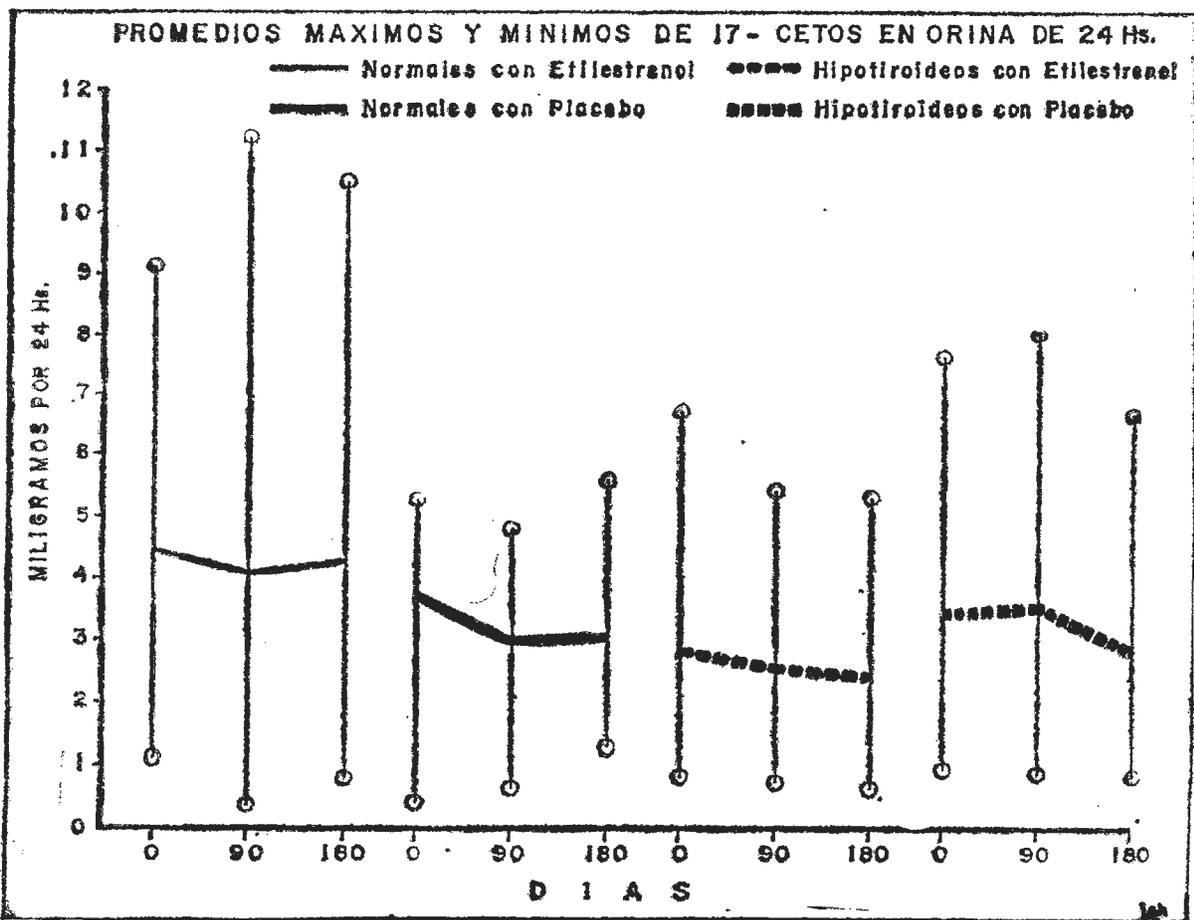
En el grupo tres, encontramos cifras iniciales promedio de 2.819, Mx 6.670 y Mn. de 0.806. Intermedias de 2.498 promedio y Mx de 5.420 y Mn de .707. Finales de 2.402, 5.308, 0.606, promedio, Mx y Mn.

Para los niños del grupo cuatro, antes: promedio de 3.459, Mx 7.607 y Mn 0.901. Durante la medicación 3.507 de promedio Mx de 7.999 y Mn de 8.881 y al finalizar ésta 2.777 de promedio Mx 6.670 y Mn 0.806.

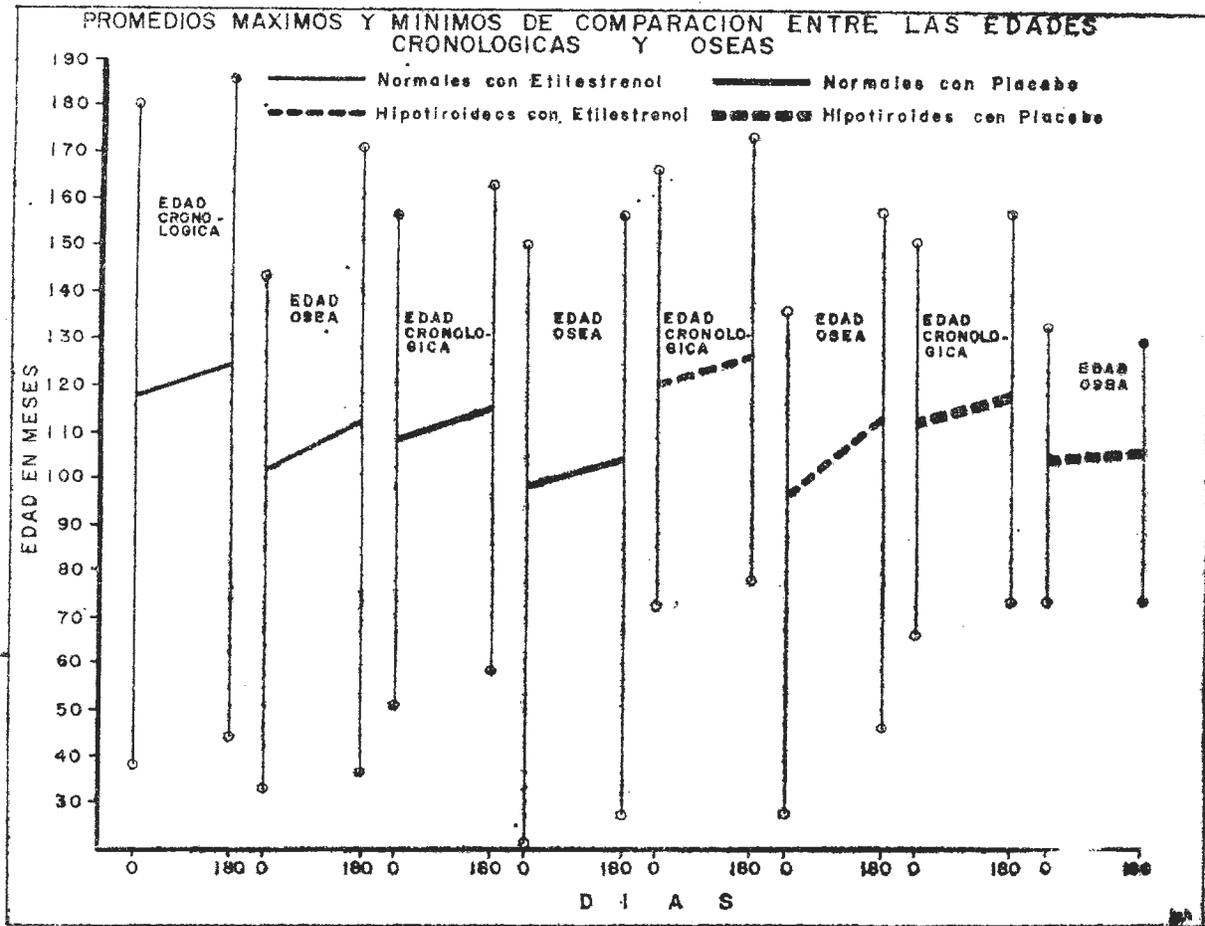
En la gráfica 5 se encuentran las cifras de comparación entre las edades cronológicas y óseas de los diferentes grupos estudiados, cuyos valores son los siguientes: En el grupo uno, la edad cronológica promedio al iniciar fue de 118.8 meses con una Mx de 180 y una Mn de 38 meses, al concluir el estudio 124.8 meses de promedio con Mx de 186 y Mn de 44 meses. La edad ósea, 102.5 meses de promedio inicial con



GRAFICA 3



GRAFICA 4



GRAFICA 5

Mx de 144 y Mn de 33 meses y cifras finales de 112.1, 171.36 meses de promedio, Mx y Mn respectivamente.

En los niños del grupo dos, las edades cronológicas fluctuaron entre 157 y 51 meses, con promedio de 109.1 meses, al iniciar la investigación y al finalizar ésta 115.1 meses de promedio con Mx 163 y Mn 57 meses. Las edades óseas iniciales 98.5 meses de promedio, Mx de 150 meses y Mn de 21 meses. Al término de la investigación 104.5 meses de promedio con máxima de 156 meses y Mn de 27 meses.

Grupo tres: Edad cronológica promedio al comenzar de 120.5 Mx de 166 y Mn 72 m, final de 126.5 meses Mx. 172 meses y Mn 78 meses. Las óseas con promedio inicial de 96.8 meses Mx de 135 meses y Mn 27 meses. Las finales de 113.1 de promedio, Mx 156 meses y Mn de 45 meses.

En el grupo cuatro, encontramos edades cronológicas iniciales con promedio de 111.3 meses Mx de 150 meses y Mn de 66, con cifras fi-

nales de 117.3 de promedio, 156 Mx y 72 Mn. Siendo las edades óseas de 103.2 meses de promedio inicial con Mx de 131 meses y Mn. de 72 y con promedio final de 106.6 Mx de 129 y Mn 72 meses.

Abreviaturas: Mx — Máxima, Mn — Mínima.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó determinando bajo la fórmula de Student^{62, 63, 61}, la independencia de las muestras que sirvieron como testigos y los grupos problemas, así como el significado estadístico según la tabla de Fisher, en relación con los niveles de p obtenidos.

En la tabla I vemos que para los grupos 1 y 2 los incrementos ponderables individuales promedio fueron en los 180 días de 2.79 kg. y 1.38 kg. respectivamente, con desviaciones standard de ± 1.17 para el grupo 1 y ± 0.79 para el 2. Con un valor de sigma de 1.05, el valor de t igual a 4.761 y un nivel de P menor de 0.01 para los 50 casos en total de los dos grupos, lo que nos revela que estadísticamente hay significancia.

Para los grupos 3 y 4 las cifras promedio de incremento ponderal individual fueron durante el tiempo de investigación de 3.41 Kg. y 1.29 Kg. respectivamente con desviaciones standard para el grupo 3 de ± 1.50 y para el 4 ± 0.97 , cuyo valor de sigma fue de 0.945, siguiendo el mismo orden; el valor de t en este caso fue de 5.720 y el nivel de p menor de 0.01, nuevamente estadísticamente significativo para los 22 casos comparados.

GRUPO	MEDICAMENTO	Nº de CASOS	E S T A T U R A			
			PROMEDIO DE INCREMENTO TOTAL EN CMS. EN 180 - DIAS Y DESVIACIONES.	SIGMA	t	NIVEL DE P
1	Estilestrenol 2 mg/día	30	4.61 \pm 1.22	1.160	6.707	menor de 0.01
2	Placebo	20	2.43 \pm 0.99			
3	Estilestrenol 2 mg/día y Tiroides.	12	4.08 \pm 1.14	0.945	5.765	0.01
4	Placebo y Tiroides	10	2.65 \pm 0.41			

En la tabla II se encuentran los datos referentes a estatura, vemos que el promedio en los 30 niños del grupo 1 fue de 4.61 cm. y 2.43 cm. para los 20 del grupo 2, en los 6 meses de la investigación; con desviaciones de ± 1.22 y ± 0.99 respectivamente, con sigma de 1.160 y un valor de t de 6.707, estando el nivel de P en cifras menores de 0.01, que evidentemente revela significación estadística.

GRUPO	MEDICAMENTO	Nº de CASOS	P E S O			
			PROMEDIO DE INCREMENTO TOTAL EN 180 DIAS EN - KGS Y DESVIACIONES.	SIGMA	t	NIVEL DE P
1.	Etilestrenol 2 mgs/día	30	2.79 \pm 1.17	1.05	4.761	menor de 0.01
2	Placebo	20	1.38 \pm 0.79			
3	Etilestrenol 2 mgs/día y Tiroideas.	12	3.41 \pm 1.50	0.945	5.720	menor de 0.01
4	Placebo y tiroides	10	1.29 \pm 0.97			

Para los grupos de niños hipotiroideos, en los 12 niños con etilestrenol el promedio individual de aumento estatural fue de 4.08 cm. y para los 10 testigos de 2.65 cm. en los 180 días, con desviaciones standard de ± 1.14 y ± 0.41 respectivamente, cuya sigma fue de 0.945 y t de 3.765 con un nivel de P 0.01, que aunque en los límites, hay significancia estadística.

En la tabla III se encuentran los datos relacionados con las edades óseas, en donde observamos que los 30 niños con etilestrenol del grupo uno aumentaron 9.6 meses su edad ósea con desviación standard de ± 7.64 , en los 180 días del estudio y los 20 niños testigos 6.0 ± 2.95 , cuya sigma fue de 6.33 y un valor de t de 2.03, con un nivel de P superior a 0.01⁵, o sea, no significativo estadísticamente.

Los 12 niños hipotiroideos con medicación anabólica y tiroides aumentaron 17.1 meses con desviación standard de ± 10.75 en los 180 días, su edad ósea y los 10 niños hipotiroideos 2.4 ± 3.35 meses, con resultado de sigma de 8.69, valor de t de 4.28 o sea un nivel de P menor de 0.01, con significado estadístico.

Dado que en los exámenes de laboratorio, las variaciones fueron mínimas y nunca fuera de los límites conceptuados como tolerables, decidimos no efectuar análisis estadísticos de ellos.

GRUPO	MEDICAMENTO	Nº DE CASOS	EDADES OSEAS.		SIGMA	t	NIVEL DE P
			PROMEDIO DE INCREMENTO EN MESES A LOS 180 DIAS	Y DESVIACIONES.			
1	Estilostrenol 2 mgs/día	30	9.6	7.64	6.33	2.03	N.S.
2	Placebo	20	6.0	2.93			
3	Estilostrenol 2 mgs/día y Tiroideas	12	17.1	10.75	8.69	4.208	menor de 0.01
4	Placebo y Tiroideas	10	2.4	3.53			

N.S. = No Significativo.

FORMULAS.

$$\text{Desviación Standard} = \sqrt{\frac{\text{suma de } (X - \bar{X})^2}{N-1}}$$

$$\text{Sigma} = \sqrt{\frac{N_1 S_1^2 + N_2 S_2^2}{N_1 + N_2 - 2}}$$

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\text{Sigma} \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

DISCUSIÓN

Por las cifras de aumento de peso de 2.8 Kg. para los niños que recibieron Etilestrenol, en comparación con 1.38 Kg. de los testigos, en 6 meses de estudio y el análisis estadístico realizado, vemos que el anabolismo proteico fue real, lo mismo podemos decir para los niños hipotiroideos con administración del producto, que aumentaron 3.4 kg. en relación con sus testigos 1.2 Kg; un hecho muy importante de hacer notar es que el aumento ponderal de los niños del grupo tres fue superior inclusive al de los testigos normales, hechos por lo demás *con-tundente de evidencia* anabólica.

En estatura podemos también observar la acción anabólica del Etilestrenol, fundamentada en que los testigos crecieron 2.4 cm. en los 180 días, en cambio los niños tratados aumentaron 4.6 cm. en el mismo tiempo. Asimismo, los niños hipotiroideos con etilestrenol tuvieron un incremento estatural de 4.3 cm. en comparación de sus testigos de 2.6 cm. durante el tiempo del estudio. Y además que, del análisis estadístico podemos decir que las muestras son independientes y que el aumento se debe precisamente a la acción del etilestrenol, tanto para peso y estatura en los diferentes grupos analizados. Resultados que concuerdan con otras experiencias^{24, 25, 26}.

Los niveles de fósforo en los niños con Etilestrenol tuvieron respuestas diferentes; en los hipotiroideos hubo una franca tendencia a subir los niveles ya que de 3.8 mg.% de promedio inicial, tuvieron 4.4 mg.% de final, en cambio en los niños del grupo uno, las cifras se mantienen sensiblemente iguales, sucediendo lo mismo con sus testigos y disminuyendo en el caso de los niños hipotiroideos testigos de 4.3 mg.% a 3.8 mg.% al final del estudio. Gómez⁵⁶ encuentra que en los niños desnutridos durante su recuperación, los niveles séricos de fósforo y fosfatasa alcalina, aumentaron aún sin terapia anabólica y Mc Swiney⁵⁷ encuentra que el fósforo baja con este tipo de medicación; ahora bien, la fosfatasa alcalina mantiene un paralelismo en todos los casos en relación al fósforo, nada más en los niños del grupo uno (niños normales con Etilestrenol), las curvas son divergentes. Otras experiencias revelan que también la fosfatasa desciende con administración de anabólicos⁵⁸. Cómo se ve hay mucha discordancia en los datos reportados, por el momento carecemos de una explicación adecuada para este fenómeno.

Se escogió la retención de bromosulfaleína como índice de hepatotoxicidad, ya que en ausencia de ictericia, como aconteció en todos nuestros casos, es una prueba fidedigna del estado hepatocelular^{28, 30, 36, 37, 38}. Como en ninguno de los casos se presentó elevación exagerada y las cifras variaron dentro de límites aceptables podemos decir que en los 6 meses del estudio la tolerancia hepática del Etilestrenol fue bastante satisfactoria. Las experiencias de otros autores con distintos anabólicos difieren de nuestras observaciones^{28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 35, 37, 38}.

Ya que desde el punto de vista clínico no se encontraron síntomas o signos de androgenicidad y las cifras de 17 cetoesteroides tuvieron una disminución discreta en los casos tratados con Etilestrenol, como ya había sido observado por otros investigadores durante la terapia con otro tipo de anabólico⁵⁹, podemos inferir que no existe virilización clínicamente manifiesta; un dato que merece ser discutido es el aumento de la edad ósea, que es bien sabido se trata de un signo precoz de androgenicidad⁶⁰, pero como vimos por el cálculo estadístico la no significancia para los grupos 1 y 2, pensamos que esa cifra de 17.1 meses de aumento en promedio de la edad ósea, en los niños hipotiroideos con Etilestrenol, durante los seis meses de estudio, se debe a que probablemente, puesto que es imposible substituir ad integrum la homeostasis orgánica natural, estuvimos administrando dosis de extracto tiroideo un poco por arriba de los requerimientos y que ésta, sumada al etilestrenol, hubieran repercutido sobre los puntos de osificación, no como dato de androgenicidad, sino como actividad anabólica de crecimiento y que como puede observarse, la edad ósea estaba disminuída de manera importante. Una nota aclaratoria pertinente es hacer hincapié en el hecho de que estas determinaciones de edad ósea, se hicieron con un manual extranjero, de poblaciones con otros niveles de desarrollo, de ahí la incompatibilidad de edades en los niños conceptuados como normales. Por otro lado, los aumentos de la edad ósea en ningún caso llegaron siquiera a aproximarse a las cifras de edad cronológica.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudiaron durante 180 días 72 niños cuyas edades fluctuaron entre 3 años 2 meses y 15 años, de los cuales 22 fueron hipotiroideos; dividiéndose en cuatro grupos: el primero 30 niños normales, con la administración oral de 2 mg. diarios de Etilestrenol, el segundo 20 niños normales que sirvieron como testigos, 12 niños hipotiroideos con

Etilestrenol a la misma dosis y extracto tiroideo en dosis diaria adecuada para cada caso en el tercer grupo y el cuarto 10 niños hipotiroideos con placebo y tiroides en las mismas condiciones que para los del grupo tres, que también actuaron como testigos. Se valoró la actividad anabólico-androgénica del etilesterol con dieta de libre demanda, registrando peso, talla y aparición de androgenicidad clínica cada 20 días. Por laboratorio y gabinete al iniciar, durante y al finalizar el estudio, se determinaron niveles séricos de fósforo, fosfatasa alcalina para valorar actividad de crecimiento; retención de bromosulfaleína para evidenciar toxicidad hepática; excreción urinaria en 24 hs. de 17 cetoesteroides para valorar androgenicidad y determinación de edad ósea al iniciar y finalizar el estudio para observar repercusión sobre maduración esquelética. Se procedió a analizar estadísticamente los resultados obtenidos.

los niños normales con etilestrenol el aumento ponderal y estatural fue

Se concluye que Etilestrenol posee actividad anabólica, ya que en de 2.8 Kg. y 4.6 cm. respectivamente, en comparación a los testigos de 1.4 Kg. y 2.4 cm. en el mismo orden. También demostró actividad anabólica en niños que cursaban con hipotiroidismo. Carece de androgenicidad clínicamente manifiesta y de hepatotoxicidad. Ejerce actividad sobre maduración ósea, sin importancia para los seis meses del estudio.

REFERENCIAS

1. Ruzicka, L., Rosenberg, H. R., and Goldberger, G.: *Helv Clin. Acta* 18, 147, 1935.
2. David, K., Dingemans, E., Freud, J., Laqueur, E.: *Physiol. Chem.* 233-281, 1935.
3. Kochakian, C. D., and Murlin, J. R.: *J. Nutrition* 10: 437, 1935.
4. Kenyon, A. T., Sadiford, I., Bryan, A. H., Knowlton, K. and Koch, F. G.: *Endocrinology* 23: 135, 1938.
6. Dorfman, R. I. and Shipley, R. A.: *Androgens* 18: 333, 1956.
5. Foss, G. L.: *Brit. Med. J.* 2: 11, 1939.
6. Dorfman, R. I. and Shipley, R. A. *Androgens* 18: 353, 1956.
7. Hershberger, A., Shipley, E. G., and Meyer, R. K. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 83: 175, 1953.
8. Viecher, E., Meystre, C. H. and Wettstein, A.: *Helv. Chim. Acta* 38: 1502, 1955.
9. Reiffenstein, E. C. J.: *Southern Med. J.* 49: 933, 1956.
10. Overbeek, J. and De Visser. *Acta Endocrinol.* 24: 209, 1957.
11. Jonxis, J. H. P., and Maats, B. C.: *Ned T. Geneesk.* 101: 639, 1957.
12. Drill, V. A., and Riegel, B.: *Academ. Press. Inc.* 14: 29, 1958.

13. Desaulles, P. A., Kraheembühl, CH. Shuler, W. and Bein, H. J.: *J. Suisse Med.* 1959.
14. Fox, M., Minot, S. and Liddle, G.: *J. Clin. End. and Met.* 22: 921, 1962.
15. Potts, G. O., Beyer, A. L. and Burham, D. F.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 103: 383, 1960.
16. Harris, L. H.: *J. Clin. End. and Met.* 21: 1099, 1961.
17. *Use of anabolic Hormones as growth stimulants.* *Nutrition Reviews.* 19: (1) 2, 1961.
18. Howard R. P. and Firman, R. H.: *J. Clin. Endocrinol.* 22: 43, 1962.
19. De Ruggiere, P., Matscher, R., Gandolfi, C., Chiaramonti, D. and Cols. *Arch. Sci. Biol.* 1962.
20. Matscher, R. C., Lupo, C. and De Ruggieri, P., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 38: 526, 1962.
21. Shedl, H. Deles, C., and Bartter, F. C.: *J. Clin. Endocrinol. and Met.* 19: 921, 1959.
22. Beyler, A. Potts, G. O., Burham, D. F.: *Abstracts First International Congress of Endocrinology.* Copenhagen, 1960.
23. Winter, M. S., De Siegman, C. M., and Szpilfogel, S. A. *Chem. and Ind.* p. 905, 1959.
24. Overbeek, G. A., De Visser, J. and Delver, A.: *Acta Endocrinol.* (Supl. LXIII) 39: 7, 1961.
25. Escobar G., Vargas de la C. J., Ruiz de Ch. C., Zentella, M., Herrera, F. M., Bermúdez J. A.: *2a. Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nut. y Endoc.* San José Purúa, Michoacán, 1961.
26. Luengas, J., y García, L.: *X Congreso Mundial de Pediatría.* Lisboa, 1962.
27. Van Herk, E. J.: *Acta Endocrinol.* 42: 407, 1961.
28. Marquardt, G. H., Fisher, C., Levy, P. and Dowben, R.: *J. Amer. Med. Ass.* 175: 851, 1961.
29. Dunning, M. F.: *J. Amer. Med. Ass.* 167: 1242, 1958.
30. Heaney, R. P. and Whedon, G. D.: *J. Lab. Clin. Med.* 52: 169, 1958.
31. Schaffner, F., Popper, H. and Chesrow, E.: *Amer. J. Med.* 26: 249, 1959.
32. Werner, S. C., Hanger, F. M., and Kritzler, R. A.: *Amer. J. Med.* 8: 325, 1950.
33. Kaplan, A. A.: *Gastroenterology.* 31: 384, 1956.
34. Gutman, A. B.: *Amer. J. Med.* 23: 841, 1957.
35. Foss, G. L. and Simpson, S. L.: *Brit. Med. J.* 1: 259, 1959.
36. Wernze, H. and Kuschke, H. J.: *Brit. Med. J.* p. 1956, Jun. 25, 1960
37. Wynn, V. and Kaweran, E.: *Lancet* 1: 69, 1961.
38. Gómez Mont, F., y Herrera, L.: *Press. Med. Mex.* 25: 255, 1960.
39. Foss, G. L.: *Brit. Med. J.* 1: 1300, 1960.
40. Saunders, F. J.: *Acta Endocrinol.* 26: 345, 1957.
41. Saunders, F. J. and Drill, V. A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 94, 646, 1957.
42. Epstein, J. A., Vosburgh, L., Roid, G. and Kupperman, H. S.: *Clin. Res. Proc.* 5: 16, 1957.
43. Ungari, C. and Rossoni, C.: *Aggiern, Pediat.* 9: 311, 1958.

44. Beyler, A. L., Potts, G. O., Burham, D. F. and Owczarski, C. A.: *Datos de los Arch. del Inst. de Invest. de Sterling-Winthrop, Rensselaer, N. Y. E. U. A.*
45. Brown, S. S., Libo, H. W. and Nussbaum, A. H.: *Memorias de la Asamblea Anual de la Amer. Acad. of Ped., Chicago, Ill. 1958.*
46. Liddle, G. W. and Burque, H. A.: *Helv. Med. Acta* 27: 504, 1960.
47. Wynn, V. and London, J.: *Brit. Med. J.* 1: 998, 1961.
48. Fiske, C. H. and Subbarow, Y.: *J. Biol. Chem.* 66: 375, 1925.
49. Rodansky.: *J. Biol. Chem.* 191: 93, 1933.
50. Shinowara, Jones and Reinhart. *J. Biol. Chem.* 142: 921, 1942.
51. Rosenthal and White. *J. Amer. Med. Ass.* 84: 1112, 1925.
52. Holtroff and Koch: *J. Biol. Chem.* 135: 377, 1940.
53. Zimmermann and Pincus Z.: *Physiol Chem.* 289: 95, 1952.
54. Cahen, R. L. and Salter, W. T.: *J. Biol. Chem.* 152: 489, 1944.
55. Todd, T. W.: *Atlas of Skeletal maturation.* Mosby. Col. 1937.
56. Gómez, F.: *Bol. Med. del Hosp. Inf.* 13: 865, 1956.
57. Mc Swiney, R. R. and Prunty, F. T. G.: *J. Endocrinol.* 16: 28, 1957.
58. Albeaux, Fernet, M.: *En Prensa.*
59. Brendler, H., and Winkler, B. S.: *J. Clin. Endocrinol.* 19: 183, 1959.
60. Edna H. and Sobel, M. D.: *J. Clin. and Met.* 16: 241, 1956.
61. Fisher, R. A.: *Métodos estadísticos para Investigadores.* Aguilar S. A. Ed. Madrid, 1949.
62. Cramer, H.: *Métodos matemáticos de estadística.* Aguilar, S. A. Ed. Madrid, 1960.
63. Yule, G. and Kendall, M. G.: *Introducción a la estadística matemática.* Aguilar S. A. Ed. Madrid, 1959.

RECONOCIMIENTOS

A Sr. Dr. Gustavo Marín Fernández, C. Director del Hospital de la Raza I.M.S.S., por haber dado las facilidades necesarias para la elaboración de este trabajo.

Para el Dr. Elías Casarín, quien realizó la interpretación radiológica de las Edades óseas. Y al Sr. Nereo Lastra G. por la dirección del análisis estadístico.

A Organon Mexicana, S. A., quien proporcionó el Etilestrenol.