

Laboratorio de Fisiología General (C.S.I.C.)  
Facultad de Medicina  
Valencia

## Contribución al estudio de los anabólicos\*

por  
J. V. Bori

(Recibido para publicar el 22 de abril de 1966)

Desde que en 1935 KOCHAKIAN y MURLIN introdujeron en la terapéutica la testosterona, se comprobó que además de su acción sexual posee una importante acción anabólica.

Los experimentos básicos preliminares se realizaron en perros castrados, demostrando que la administración de un extracto urinario humano provoca una retención de nitrógeno.

Estos hallazgos fueron confirmados más tarde por KENYON empleando testosterona sintética (propionato de testosterona).

De todas formas la acusada acción virilizante de la testosterona limitó desde un principio su empleo como anabolizante; por este motivo no tardaron en iniciarse investigaciones para lograr moléculas afines a la testosterona desprovistas de actividad androgénica.

Muchos son los trabajos experimentales y clínicos que se han efectuado sobre anabolizantes, pero insuficientes a nuestro entender, para enjuiciar con objetividad el lugar que ocupan en la farmacología moderna.

En el presente trabajo se estudia experimentalmente la acción anabólica de un derivado de la testosterona, el 17- $\alpha$ -hidroxi, 17- $\beta$ -metil, androstán 1-4-dien, 3-ona (Dianabol).

Cuando se aborda el estudio de un anabólico puede hacerse desde un doble punto de vista: 1.º Del metabolismo inorgánico, puesto que química y farmacológicamente están emparentados con los corticoides suprarrenales, pudiendo producir, si las dosis son muy elevadas y continuas, retención de sodio y agua. También estimulan el crecimiento esquelético por sinergizar la hormona somatotropa. El peligro de producir soldadura precoz de las epífisis, con la consiguiente detención de la talla, que puede presentarse con el tratamiento masivo con testosterona, ha sido eliminado prácticamente con los derivados de dicha hormona. 2.º Metabolismo orgánico: desde los estudios de KOCHAKIAN (5) se

\* Trabajo realizado con ayuda de una Beca de la Comisaría de Protección Escolar para la iniciación en la investigación.

sabe que los anabólicos promueven el anabolismo proteico.

Es realmente difícil demostrar y medir el efecto ahorrador de proteínas de una sustancia anabólica; por ello nos hemos ocupado en el presente trabajo de estudiar este efecto de una forma indirecta, es decir, determinando el efecto que el anabólico objeto de estudio tiene sobre el crecimiento y desarrollo ponderal.

### Material y métodos

En nuestro trabajo hemos empleado siempre como animal de experimentación el cobayo, utilizando un total de 122. Estos animales han sido distribuidos en varios lotes:

En el primer lote de animales hemos empleado el 17- $\alpha$ -metil, 17- $\beta$ -hidroxi, androstan 1-4-dien, 3-ona en un grupo de 20 animales adultos durante un período de tiempo de 15 días y a dosis elevadísimas (100 mg por kg de peso), empleando producto puro en suspensión oleosa y por vía intraperitoneal, con el fin de detectar las posibles acciones tóxicas del fármaco, que lógicamente se harían mucho más visibles a dosis tan elevadas. Los animales se pesaban a los 7 y 15 días y a continuación se sacrificaban, fijando diversos órganos en Bouin acuoso para su ulterior estudio histopatológico.

El segundo lote de animales (30 en total) lo constituían animales recién nacidos, seleccionados de la siguiente forma: A un cobayo hembra embarazada se le separaba del resto de los animales y se esperaba a que diera a luz; al día siguiente de nacer se pesaban las crías y, dejando una como testigo, se les administraba a las demás el anabolizante, el cual se empleó en solución acuosa, por vía intramuscular y a dosis fisiológicas (0,5 mg por kg de peso). Los animales se pesaron cada semana y al cabo de dos meses fueron sacrificados, procediéndose

a la fijación y estudio, sobre todo de sus glándulas endocrinas.

Al tercer lote de animales (20 en total) seleccionados de la forma descrita en el párrafo anterior se les administró el producto por vía oral a la misma dosis que al lote anterior, pero prolongando su administración durante 15 semanas.

Un cuarto grupo de animales (12 en total) fueron castrados cuando las crías tenían 15 días de edad, sin distinción de sexo; el anabólico se les administró por vía oral a dosis de 0,5 mg por kg de peso durante un lapso de tiempo de 12 semanas.

El quinto lote (20 animales) fue de animales tireoprivos; pero, debido a que éstos no sobrevivían un tiempo mínimo de tres semanas, preparamos un último lote de cobayos recién nacidos a los cuales les administramos tiourea por vía intramuscular con el objeto de conseguir un cuadro semejante al que presentan los animales tireoprivos. La administración del anabólico se prolongó en este caso durante un período de ocho semanas a dosis de 0,5 mg por kg de peso.

Las glándulas endocrinas estudiadas han sido la hipófisis, tiroides suprarrenal, páncreas y gónadas, y en la mayoría de los casos, además, se estudió también timo, hígado y hueso.

Los cortes obtenidos tras la inclusión en parafina se coloreaban según la técnica de hematoxilina-floxina de GÖMORI (4), hematoxilina eosina y P.A.S. (para el glucógeno hepático), procediéndose más tarde a su estudio microscópico.

### Resultados

En el primer lote de animales, en el que se emplearon dosis elevadísimas para detectar las posibles acciones tóxicas del producto, el estudio de la gráfica ponderal no reveló notables diferencias entre los animales testigos y los trata-

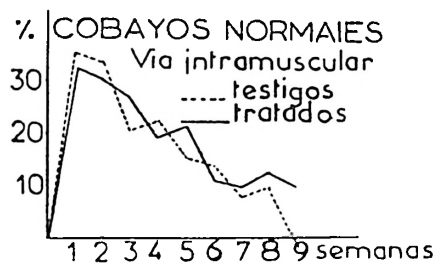


FIG. 1

dos. El estudio histológico evidenció ligeras variaciones en la textura glandular, pero tan pequeñas y poco acusadas, que nos indujeron a pensar que el tiempo de aplicación era corto, o bien que los animales adultos no eran los más adecuados para el estudio del fármaco. Desde luego no encontramos lesiones tóxicas en ningún caso en las glándulas endocrinas ni en riñón e hígado en los casos estudiados.

Pensando, pues, que esta mecánica no era la más idónea, substituímos el producto puro en suspensión oleosa por el producto comercial en solución acuosa y cambiamos también la vía de administración, haciéndolo ahora por vía intramuscular y prolongándose la administración del anabólico a dos meses, pesándose los animales cada semana. Los resultados obtenidos se recogen en la figura 1, en la cual, al igual que las que se exponen más adelante, recogen las varia-

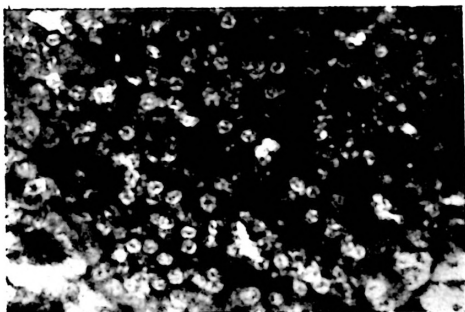


FIG. 2. Islote de Langerhans teñido según el proceder de Gomori a la hematoxilina-Floxina.

ciones ponderales de los animales expresadas en tanto por ciento.

Como se aprecia fácilmente, ambas curvas son muy semejantes. Por otra parte, el estudio histológico de los órganos biopsiados no reveló alteraciones en ninguno de ellos, observándose únicamente en los cobayos tratados un aumento de las células alfa de los islotes de LANGERHANS pancreáticos de un 16 % respecto a los animales testigos (fig. 2).

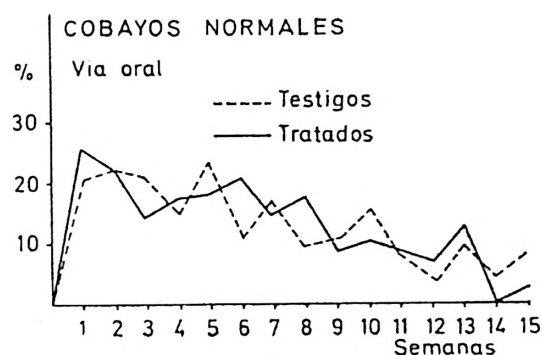


FIG. 3

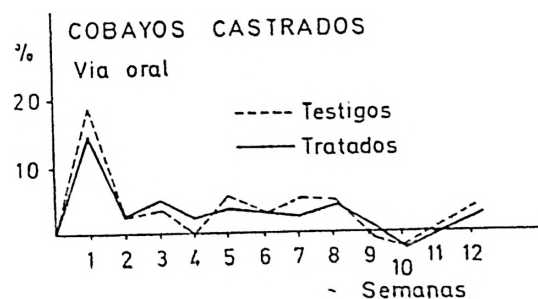


FIG. 4

En el tercer lote de animales se les administró el fármaco *per os* y se prolongó la experiencia a 15 semanas. El promedio de las variaciones ponderales se recoge en la figura 3.

Como se ve, con ligeras variantes, esta gráfica es muy semejante a la anterior.

El grupo de los animales castrados ha dado una gráfica muy poco demostrativa (fig. 4), siendo de destacar únicamente que en este grupo las variacio-

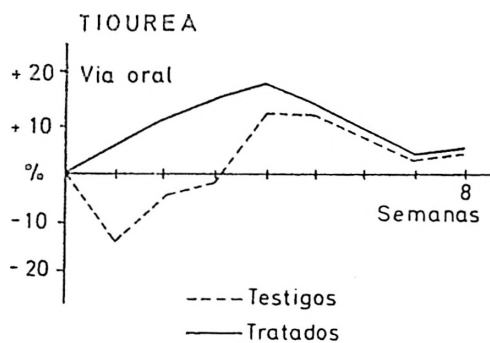


FIG. 5

nes de peso son mucho más suaves que en los grupos anteriores, aunque también discurre paralelamente.

De lo expuesto hasta aquí deducimos que en todos estos animales el anabólico tiene una acción muy poco marcada, si bien es posible apreciar en términos generales que los animales tratados suelen tener un peso ligeramente inferior, lo cual podría explicarse por la transformación de la grasa de los depósitos en proteínas. Hay que insistir en que en ningún caso de los estudiados hasta ahora hemos encontrado lesiones de ningún tipo en los órganos biopsiados.

De los animales tireoprivos no hemos podido confeccionar una gráfica ponderal, porque ninguno de los animales de este grupo ha sobrevivido más de tres semanas, a pesar de administrarles lactato cálcico para prevenir una accidental y casi segura extirpación de las glándulas paratiroides. Por este motivo decidi-

mos sustituir la tiroidectomía por la administración de tiourea.

Nuestros primeros pasos han sido para determinar en el cobayo la dosis-efecto tireotóxica. Hemos observado que, a pesar de que a dosis de 1 mg por kg de peso se encuentra ya una acción evidente, la mejor dosis es, en nuestra opinión, la de 10 mg por animal, repetida durante todos los días que duró la experiencia.

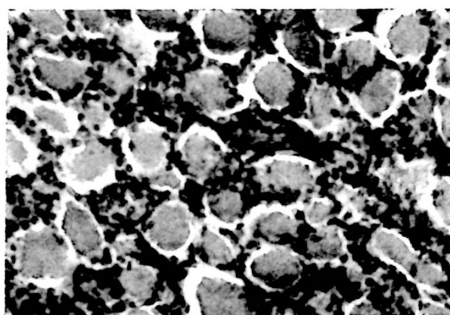
Los resultados obtenidos en este grupo de animales se reflejan en la figura 5.

Como se aprecia fácilmente, las curvas de desarrollo ponderal son sorprendentemente distintas, pues mientras los animales tratados presentan una curva franca y uniformemente positiva, los testigos, por el contrario, tienen una curva negativa durante gran parte de su evolución, siendo siempre inferior a la de los animales tratados con anabólico.

El efecto se hace más notable todavía si comparamos el promedio del peso de los animales al final de la experiencia :

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Animales testigos . . . . | 282 g |
| Animales tratados . . . . | 350 g |

El estudio histológico del tiroides de estos animales ha sido también sorprendente (fig. 6). Mientras en los animales tratados con el anabólico la glándula muestra una estructura muy semejante a la normal, en los animales testigos (que solamente tomaron tiourea), presentan, como era de esperar, un ti-



Testigo

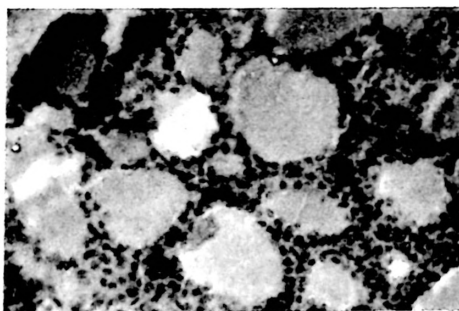


FIG. 6

Tratado

roides que muestra una hiperplasia ineffectiva del epitelio tiroideo, puesto que la tiourea inhibe la síntesis de la hormona tiroidea. El déficit de tiroxina estimula la producción de hormona tireotrófica, que es la responsable de la hipertrofia glandular.

El aspecto de los animales es también muy demostrativo, destacando, frente a la abulia de los animales testigos (propia de un tireoprivo), la vivacidad de los animales tratados.

### Resumen

Se estudia la acción anabólica (medida por el desarrollo ponderal) de un derivado sintético de la testosterona, el 17  $\alpha$  metil, 17  $\beta$  hidroxi, androstan, 1-4 dien, 3 ona (Dianabol) sobre animales adultos, recién nacidos, castrados y sometidos a una administración de 10 mgr. de tiourea diarios.

De los resultados obtenidos se destacan dos importantes hechos: 1.º En ningún caso se observaron lesiones tóxicas, y 2.º Los resultados obtenidos en los animales sometidos a la administración de tiourea fueron espectacularmente favorables para los tratados, observándose no sólo un gran aumento del peso, sino también una buena regresión de las lesiones histológicas tiroideas.

### Summary

#### Contribution to the study of anabolics

A study has been made of the anabolic action (measured by the development in weight) of a derivative of testosterone,

17- $\alpha$ -methyl, 17- $\beta$ -hydroxyl, androstan, 1-4-dien, 3-one (Dianabol) on adult and new-born animals, castrated and subjected to an administration of 10 mg of thiourea daily.

From the results obtained, two important facts stand out: 1. In no case were toxic lesions observed. 2. The results obtained in the animals subjected to the administration of thiourea were spectacularly favourable for those treated, and we observed not only a great increase in weight but also a marked regression in the thyroid histological lesions.

### Bibliografía

- (1) ARNOLD, A., POTTS, G. O., y BEYLER, A. L.: *J. Endocrinol.*, **28**, 87, 1963.
- (2) CHAVES MONTES, J.: *Rev. Iber. Endocr.*, **11**, 252, 1964.
- (3) GANDARIAS, J. M., SOLOAGA, A., y RECIO, J. M.: *Rev. Clin. Esp.*, **58**, 211, 1953.
- (4) GÖMÖRI, G.: *Am. J. Path.*, **15**, 497, 1939.
- (5) KOCHAKIAN, C. D.: *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, **2**, 317, 1958.
- (6) LIS, M., HONDAGNEU, A., GROSS, R., y ROSALES, G.: *Sem. Méd. (Buenos Aires)*, **123**, 1052, 1973.
- (7) PERELLO, J.: *Acta Otorrinolarin. Iber. Amer.*, **15**, 139, 1964.
- (7) RAY, C. G., KIRSCHVIN, I. F., WAXMAN, S. H., y KELLEY, V. C.: *Amer. J. Dis. Child.*, **106**, 378, 1963.
- (9) SOLER ARCILAGA, G.: *Med. C'ln.*, **40**, 334, 1963.
- (10) VILLALARA MIR, J.: *Med. C'ln.*, **41**, 319, 1963.

