Hospital Luis Calvo Mackenna,
Cátedra de Clínica Pediátrica
del Prof. Aníbal Ariztía,

ACCION DE LA METILTESTOSTERONA SOBRE EL CRECIMIENTO

Relato de su uso en un lactante distrófico.

Por el Dr. OSCAR CORREA B.

Es un hecho bien conocido que las hormonas androgénicas poseen, junto a su acción estimulante sobre los órganos sexuales accesorios del hombre que les es característica, efectos aceleradores del metabolismo general, en especial del metabolismo proteico¹. Esta última propiedad de las hormonas mencionadas ha abierto en los años recién pasados, nuevos campos a su empleo en clínica, entre éstos el tratamiento de ciertos tipos de enanismos y retrasos marcados del crecimiento.

En relación con la terapia antes nombrada, han aparecido últimamente numerosas comunicaciones, entre las que sobresalen, por su importancia, las de Albright y colaboradores², Webster y Hoskins³, Joël⁴, Mc Cullagh y Rossmiller⁵, Wilkins, Fleishmann y Howard⁶, Talbot y asociados⁷ ⁸, Deamer⁹ y Shelton y Varden¹⁰. Un hecho que merece ser destacado a este respecto es que el propionato de testosterona, usado en los primeros trabajos, ha empezado recientemente a ser sustituido por la metiltestosterona, preferencia que se justifica por la indiscutible ventaja que significa la administración per os y posible mayor acción como promotor del crecimiento¹¹, de esta última.

El presente artículo tiene por objeto dar a conocer el uso de la metiltestosterona en un lactante distrófico de 18

meses de edad, observación cuyo relato estimamos de interés. dado que, hasta donde nuestra información alcanza, no han aparecido en la literatura publicaciones sobre el empleo de esta hormona en lactantes con alteraciones del crecimiento y desarrollo.

Caso.

LAURA S. — Ficha 45/6034.

Es enviada de 1 mes 28 días por el Servicio Social de la Casa Nacional del Niño para su hospitalización en el Servicio de Asilo del Hospital Luis Calvo Mackenna. Entre sus antecedentes hereditarios y personales, que sólo se conocen en forma incompleta, se señala que la madre, de 34 años, con reacción de Kahn negativa, padece de trastorno mental, por lo cual ha sido internada en el Manicomio. El padre, de 29 años, alcohólico consuetudinario, abandonó el hogar hace meses y se ignora su domicilio actual. Hay tres hermanos, aparentemente sanos. El lactante nació de embarazo de término y ha estado con alimentación al pecho hasta el día de su ingreso. No hay información sobre su peso de nacimiento.

El examen físico revela un lactante en condiciones generales deficientes. Su piel, seca, de elasticidad disminuida, presenta elementos pápulo-pustulosos, algunos recubiertos de costras sucias, en el cuero cabelludo y manos. Turgor disminuido. Pínculo adiposo y musculatura escasa. Polimicroademia. Temperatura: 37.4. Peso: 2,650 grs. Talla: 52.5 cms. Circunferencia craneana: 36 cms. Circunferencia torácica: 32 cms. El examen segmentario no evidencia signos patológicos y el lactante es hospitalizado con los diagnósticos de distrofia y piodermitis.

En el Servicio es colocado a alimentación con leche humana, la que posteriormente es sustituida por Eledón al 5 %, con lo cual la curva ponderal inicia ganancias lentas, pero sostenidas, que se interrumpen en el curso de la tercera semana, debido a la aparición de faringitis y dispepsia. Curados estos procesos se inician agregados crecientes de alimento manteco-farináceo y luego introducción gradual de mamaderas de leche 2/3 8 % citrica, primero, y de leche total al 6 % citrica, después, alimentación que finalmente se completa con 2 sopas de Malta-Keller (cuociente energético alrededor de 180). Se continúa con este régimen, salvo cambios pasajeros, motivados por procesos infecciosos intercurrentes, con repercusión nutritiva, hasta los 7 meses, edad en que se instituye alimentación completa, compuesta de leche total al 10 % citrica, puré de leche, sopas de sémola con puré de verduras y mantequilla, plátano y jugos de frutas, en la cual se hacen en adelante las adiciones (hígado, galletas, etc.) indicadas por las normas pediátricas corrientes (a los 14 meses régimen de 1,045 calorías, con las siguientes características: cuociente energético 174, albúminas 5.2 grs. x kgr., hidratos de carbono 21.8 grs. x kgr. y grasas 6.8 grs. x kgr.).

La evolución del lactante durante su primer año se caracteriza por el curso notoriamente arrastrado de la curva pondoestatural, evidenciado en las siguientes cifras: 4,040 grs. y 58 cms. a los 6 meses; 5,060 grs. y 62 cms. a los 9 meses y 5,600 grs. y 64.5 cms. al año. Junto a esto llama la atención la ausencia de dientes, marcada hipotonía muscular con gran laxitud de articulaciones y notable retraso de las funciones estático-dinámicas y psíquicas (incapacidad para mantenerse sentada sin ayuda, para apoyar los pies y falta de vocalización espontánea y balbuceo).

En cuanto a morbilidad, durante dicho lapso presenta abscesos del cuero cabelludo y dorso, dispepsia en tres ocasiones, faringitis y varicela. Debe señalarse que los exámenes de laboratorio hechos al ingreso y repetidos posteriormente, entre los que figuran Kahn-Kline, orina, radioscopia de tórax, serie tuberculínica, proteinemia y fosfemia y calcemia, resultan negativos. A esto hace excepción el hemograma, que revela 3,550,000 glóbulos rojos, con 11 grs. de hemoglobina, por lo cual se indica serie de 4 transfusiones de 40 cc., con lo que el recuento asciende a 4,980,000 y la hemoglobina a 18 grs. %. terapia que por igual motivo se repite en el curso del noveno mes.

Posteriormente, hasta cumplir el año y medio, la evolución de la niña no ofrece cambios de la observada en los meses precedentes y así continúa el carácter arrastrado de su curva ponderal (13º mes: -120 grs.; 14º mes: +320 grs.; 15º mes: +200 grs.; 16º mes: -140 grs.; 17º mes: +60 grs. y 18º mes: +110 grs.), con lo cual alcanza dicha edad con 6,030 grs., siendo el resto de sus medidas: talla: 70 cms., circunferencia craneana: 45.5 cms. y circunferencia torácica: 46 cms. Sus funciones estático-dinámicas se mantienen en más o menos igual grado de retraso que a la edad de 1 año, lo que también es dable observar en el campo del desarrollo psíquico. Algunos exámenes de laboratorio realizados a esta edad, dan el siguiente resultado: proteinemia: 76.3 grs. o/oo, fosfemia: 4 mgrs. %, calcemia: 15 mgrs. % y colesterolemia: 1.87 gr. o/oo. Las reacciones tuberculínicas, repetidas mensualmente en serie de Pirquet a Mantoux al 1%, se mantienen negativas, lo que también vale para la radioscopia de tórax. Una radiografía de carpo y rodilla no revela lesiones patológicas, pero sí evidencia moderado retraso en el desarrollo óseo (núcleos de los huesos grande y ganchoso pequeños).

Respecto a incidencias mórbidas, durante los últimos 6 meses se registran foliculitis, impétigo y abscesos del cuero cabelludo y rinofaringitis y amigdalitis en tres ocasiones. El apetito es bueno y recibe en su totalidad, con excelente tolerancia, el régimen indicado, que está compuesto de leche total al 10% cítrica, puré de leche total y sopas de sémola con puré de verduras y mantequilla, hígado, plátano, galletas y jugo de frutas, lo que da un total de 995 calorías (cuociente energético alrededor de 160, albúminas 5.3 grs. x kgr., hidratos de carbono 24.8 grs. x kgr. y grasas 5.2 grs. x kgr.). En cuanto a vitaminas, tanto en este lapso como durante el primer año, la niña recibe vitamina D, en la forma clásica de 10 gotas al día de un preparado de potencia

corriente, con lo cual alcanza, desde su ingreso, un total de 1.500.000 unidades internacionales y vitaminas B y C en forma de levadura de cerveza y jugo de frutas. Durante este período, además, se practica nueva serie de transfusiones sanguíneas por ligera anemia.

Ante el marcado retraso del crecimiento y desarrollo antes descritos, se decide, en el curso del 19º mes, en un intento para estimular éstos, emplear metiltestosterona, medicamento del cual (Nasdol) (*) se administran 2,5 mgrs. al día, dosis que se mantiene en forma ininterrumpida durante 9 semanas. El efecto sobre la curva de peso es rápido e inmediato (gráfico Nº 1), con la obtención de un aumento de 580 grs. en el primer mes, 880 grs. en el segundo y 540 grs. en el tercero, ganancias que posteriormente continúan en forma sos-

tenida, para alcanzar los 22 meses con 8,650 grs.; 2 años, 9,400 grs.; 26 meses, 10,140 grs. y 28 meses, edad de su alta, 10,600 grs.

Paralelamente a este excelente progreso ponderal se comprueba una influencia favorable del tratamiento sobre el crecimiento, lo que aparece evidente de las siguientes cifras: 20 meses, 71 cms.; 22 meses, 74 cms.; 2 años, 77 cms.; 26 meses, 80 cms. y 28 meses, 83.5 cms. En cuanto a dentición (sólo incisivos centrales inferiores a los 18 meses), se registra lo siguiente: 20 meses, incisivos centrales superiores; 22 meses, incisivo lateral inferior izquierdo; 2 años, incisivo lateral inferior derecho y 4 primeros premolares; 26 meses, caninos superiores y 28 meses, caninos inferiores. Es obvio hacer presente que, junto a los signos de maduración antes señalados, se observó un marcado aumento de la musculatura corporal con un desarrollo paralelo de las funciones estático-dinámicas, en forma tal que rápidamente inició movimientos de gateo y dió los primeros pasos con apoyo, para luego andar sola.

(*) Gentileza de la Casa Schering.

Respecto a procesos infecciosos, en los últimos diez meses de estado en el Servicio sólo presentó catarros leves de las vías respiratorias superiores en varias ocasiones. Su apetito y tolerancia nutritiva, ya excelentes desde el año de edad, no experimentaron cambios, lo que permitió, sin contratiempos, reforzar el régimen según necesidades derivadas de la evolución. A este propósito debemos declarar que éste no se modificó del instituido al año de edad y sólo se aumentó la ración o concentración de algunos de sus componentes, con el fin de mantener el cociente energético cercano a las 160 calorías (grs. x kgt. de albuminas, hidratos de carbono y grasas: alrededor de 5, 20 y 5, respectivamente). Una radiografía de extremidades hecha a los 22 meses, o sea, a 16 semanas de la fecha de iniciación del tratamiento con metiltestosterona, no demostró cambios en relación al examen anterior, observándose los dos núcleos del carpo antes encontrados de iguales dimensiones. Una proteinemia practicada en esta misma época, resultó de 72 grs. o/oo y la fosfemia y calcemia de 4.1 y 10.5 mgrs. %, respectivamente.

Comentario.

Del análisis de la evolución de este caso no quedan dudas de la acción estimulante de la metiltestosterona sobre el crecimiento y desarrollo. Se obtuvo, como es posible apreciar, ganancias de peso inmediatas y un marcado aumento de la musculatura corporal. Ante estos resultados, cabe preguntarse, ¿a qué respondía el desarrollo subnormal de este lactante?. ¿qué causas entrababan su progreso ponderal?

Desde un punto de vista puramente clínico parece improbable la existencia de perturbaciones en los procesos de digestión y asimilación de los alimentos, con el consiguiente déficit calórico total. Esto se excluye, en efecto, tanto de la observación del lactante como del resultado obtenido con la metiltestosterona, la cual, dado su mecanismo de acción, enteramente independiente de los fenómenos antes citados, no habría, de haber existido dicha causa, rendido el efecto que se observó. En la explicación de los hechos antes anotados nos sentimos más bien inclinados a pensar en la existencia de un excesivo gasto calórico total, en tal forma que el cociente energético, de por sí alto (entre 160 a 180), fuese casi en su totalidad derivado a subvenir las necesidades energéticas y restase sólo mínima parte de él para los requerimientos del crecimiento y desarrollo. Ahora, sobre las posibles causas de este hipermetabolismo, preciso es manifestar que las desconocemos. En este terreno desestimamos, basados en el estudio clínico del

caso y resultado de los exámenes de laboratorio, la posibilidad de un hipertiroidismo, cuadro que en forma categórica excluye tanto la falta de sus característicos signos y síntomas como el desarrollo óseo, manifiestamente retrasado.

Un hecho que nos parece digno de destacar aquí es el inmediato y marcado efecto de la droga sobre el progreso ponderal, el que se mantuvo, con más o menos igual ritmo, durante los meses siguientes a su suspensión y ello frente a un cociente energético prácticamente inalterado. Esto está en desacuerdo con lo que cabía esperar de la conocida acción aceleradora del metabolismo de la metiltestosterona, ya que si bien podría haberse obtenido un aumento de la masa muscular, ello habría sido a costa, de no mediar una disminución del gasto energético total, de calorías derivadas del consumo de los propios tejidos del lactante, lo que habría dado como resultado final un estacionamiento persistente del peso o quizás si hasta leve descenso de éste.

Por las consideraciones antes expuestas, creemos que, por mecanismos cuyo exacto conocimiento aun se nos escapa, la metiltestosterona, en ciertas circunstancias, es capaz de promover el crecimiento y desarrollo, acción que cumpliría mediante tanto su conocido efecto estimulante del anabolismo proteico como reducción del metabolismo energético. El hecho de que el aumento de peso y talla haya continuado en forma normal después de la suspensión de la hormonoterapia, podría avanzarse en apoyo del argumento de Talbot, de que la metiltestosterona actúa no sólo como un factor de crecimiento sino también como estimulante de los factores intrínsecos que gobiernan éste, ligados, como se sabe, al funcionamiento de diferentes glándulas endocrinas, especialmente hipófisis y corteza suprarrenal (hormona S o factor de anticrecimiento de Albright).

En el estudio del caso es también digna de comentarios la curva estatural, que ofrece características especiales. Llama la atención, según puede verse, que no obstante el casi total estacionamiento de la gráfica ponderal durante el primer semestre del segundo año, la talla continuase en aumento y ello a una tasa relativamente satisfactoria. Este hecho no concuerda con lo que es dable observar en los estados distróficos, que llegan a diario a nuestras manos, en los cuales, como respuesta al daño que motiva el trastorno nutritivo crónico, hay una marcada disminución y,

muchas veces, una completa detención, del progreso estatural. Estimamos que la interpretación de este fenómeno pueda quizás estar en el hecho de que los impulsos genéticos de crecimiento existían y actuaban aquí¹² según ritmo normal, radicando el verdadero daño del lactante en un defecto del factor o factores que tienen a su cargo el anabolismo proteico, el que, si bien como el crecimiento, está en parte bajo la acción de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, reconoce, seguramente, también otros centros de control.

Resumen.

Se describe el caso de un lactante distrófico de 18 meses de edad con marcado atraso pondoestatural, en quien se empleó metiltestosterona como promotor del crecimiento. La droga se administró en dosis de 2.5 mgrs. al día, durante 9 semanas, observándose un efecto inmediato sobre la curva de peso y desarrollo muscular, el que continuó, según ritmo normal, después de suspendida ésta.

El autor comenta los resultados antes mencionados.

Summary.

A case of a 18 months old girl with marked retardation of somatic growth is reported. In view of evidence that male sex hormones may stimulate body growth methyl testosterone was used for 9 weeks. It was noted a prompt and fairly rapid increase in the rate of weight and height and muscular development, which continue, according to normal standards, thereafter.

The author discuss the results above mentioned.

Bibliografía.

- 1.—HOWARD, J. — Chemical, physiological and clinical aspects of the androgens. Bull. New York Acad. of Med. 17: 519-531, julio de 1941.
- 2.—ALBRIGHT, F.; BURNETT, C.; PARSON, W.; REIFENSTEIN, E. y SMITH, P. — The effect of testosterone propionate on panhypopituitarism. Reported at a meeting of the Assoc. for the Study of Internal Secretions, 3 de mayo de 1941, Atlantic City. Citado en 6.

- 3.—WEBSTER, B. y HOSKINS, W. — Influence of androgen therapy on growth rate of hypogonadal adolescent boys. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 45: 72-75, octubre de 1940.
- 4.—JOEL, C. — Clinical results obtained with sublingual administration of methyl testosterone. *J. Clin. Endocrinol.* 2: 116-119, febrero de 1942.
- 5.—MC CULLAGH, E. y ROSSMILLER, H. — Methyl testosterone. II Calorigenic activity. *J. Clin. Endocrinol.* 1: 503-506, junio de 1941.
- 6.—WILKINS, L.; FLEISHMANN, W. y HOWARD, J. — Creatinuria induced by methyl testosterone in the treatment of dwarfed boys and girls. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 69: 493-503, diciembre de 1941.
- 7.—TALBOT, N.; BUTLER, A.; PRATT, E.; MAC LACHLAN, E. y TANNHEIMER, J. — Progeria. Clinical, metabolic and pathological studies on a patient. *Am. J. Dis. Child.* 69: 267-279, mayo de 1945.
- 8.—TALBOT, N.; SOBEL, E.; BURKE, B.; LINDEMANN, E. y KAUFMAN, S. — Dwarfism in healthy children: its possible relation to emotional, nutritional and endocrine disturbances. *Am. J. Dis. Child.* 72: 450-451, octubre de 1946.
- 9.—DEAMER, W. — Growth-stimulating effects of androgen. *Am. J. Dis. Child.* 72: 472-473, octubre de 1946.
- 10.—SHELTON, E. y VARDEN, E. — Use of methyl testosterone in the treatment of premature infants. *J. Clin. Endocrinol.* 6: 812-816, diciembre de 1946.
- 11.—LEVINE, S. — En discusión del trabajo de N. Talbot (8).
- 12.—WILKINS, L. — En discusión del trabajo de N. Talbot (8).