

ACCION CLINICA Y BIOQUIMICA DEL FENILPROPIONATO DE NOR-ANDROSTENOLONA Y DEL DECANOATO DE NOR-ANDROSTENOLONA EN LA RETINOPATIA DIABETICA

POR

A. J. HOUTSMULLER y H. E. HENKES

Rotterdam, Holanda

La retinopatía diabética es el capítulo más difícil del problema diabético; en vez de la muerte en estado comatoso, ahora más bien es el estado de los vasos sanguíneos el factor decisivo en la diabetes¹. Es cierto que en estos últimos años se han llegado a conocer muchas cosas nuevas acerca de esta cuestión; sin embargo, todas las investigaciones para descubrir una terapéutica estable y eficaz de la retinopatía diabética han fracasado hasta ahora. Por esas razones, es comprensible que el informe del Dr. Valks sobre las experiencias favorables con el fenilpropionato de Nor-androstenolona en el tratamiento de las retinopatías², suscitó mucho interés.

El objeto de esta ponencia es la relación provisional sobre un grupo de 71 enfermos afectados de retinopatías, tratados durante bastante tiempo con fenilpropionato de Nor-androstenolona y decanoato de Nor-androstenolona; en todos esos enfermos se ha podido seguir el efecto de la terapia clínica, bioquímica y oftalmológicamente. Los exámenes comprendían:

A. Una vigilancia clínica-interna de los enfermos con especial consideración para con los vasos.

B. Un Control bioquímico.

C. Un reconocimiento oftalmológico. Ver cuadro 1.

Todos los enfermos quedaron sometidos al tratamiento interno general de sus respectivos médicos; sin embargo, fueron controlados cada mes por nosotros y

les administrábamos, sea 25 mg. de fenilpropionato de Nor-androstenolona cada semana, sea 50 mg. de decanoato de Nor-androsienolona cada 3 semanas en inyección. Cualquier modificación de la terapéutica estrictamente diabética fue emprendida por el especialista, independientemente de nosotros. Estas condiciones ofrecen la ventaja de una crítica objetiva muy amplia. Para excluir también en todo lo posible los factores sicogénicos, se utilizó además dos grupos para una prueba clínica a ciegas: mientras que un grupo recibía decanoato de Nor-androstenolona, al otro se administraba un placebo; para nosotros mismos, incluso, la técnica de la prueba a ciegas era desconocida, es decir, que no sabíamos cuál de los preparados contenía el noresteroide ni cuál el placebo. Un juicio sobre tales experiencias no es posible naturalmente, hasta una vez terminadas.

Cuadro 1. *Esquema de investigación*

- I. Reconocimiento clínico-interno
 - Presión arterial, ECG, Organos (Hígado)
 - Vasos sanguíneos (Resistencia capilar, *Rumpel-Leede*)
 - Control del peso
- II. Controles bioquímicos
 - A. Lipoides: Fosfolipoides }
 Colesterol } Cociente C/F
 - B. Proteínas: Espectro albumínico normal }
 Glicoproteínas } Electroforesis sobre agar
 Lipoproteínas }
 Mucopolisacáridos }
 - C. Hidratos de Carbono: Glicemia
 Tolerancia a la glucosa
 Tolerancia a la insulina
 Glicosuria
 - D. Función hepática: Bilirrubina
 Tiempo de protrombina
 Turbidez con timol (nefelometría)
 Fosfatasa alcalina
 - E. Función renal: Prueba de concentración
 Urea }
 Creatinina } Prueba de eliminación
 Control de la orina
 - F. Hierro sérico, Capacidad de combinación, Velocidad de sedimentación,
 Hemograma, Hemoglobina
- III. Reconocimiento oftalmológico
 entre otro, electrorretinografía;
 fotografía del fondo del ojo (cuando era posible).

En la parte que sigue, relataremos especialmente los efectos clínicos y bioquímicos del fenil propionato de Nor-androstenolona y del Decanoato de Nor-androstenolona, tal como los hemos podido observar en 59 enfermos durante 3 hasta 10 meses. Algunos de los pacientes habían recibido ya Fenilpropionato de Nor-androstenolona, pero mucho antes (hasta 2 años). Otros 20 enfermos con retinopatías participaron en la prueba doble a ciegas; en otro lugar referiremos acerca de ellos³. De esos 59 enfermos, 46 solamente se presentaron bastante a menudo a los exámenes para poder tomarlos en consideración. De ellos, hemos tratado 20 con Fenilpropionato de Nor-androstenolona y 26 con Decanoato de Nor-androstenolona.

METODOLOGIA

Para la determinación del colesterol, se escogió el método de *Liebermann-Burchhart*⁴; para los fosfolipoides, la determinación del ácido molibdénico⁵. Las glicoproteínas, las lipoproteínas y los mucopolisacáridos se determinaron por electroforesis sobre agar⁶; este método se publicará de manera detallada en otro lugar³.

La fig. 1 da un ejemplo de la técnica.

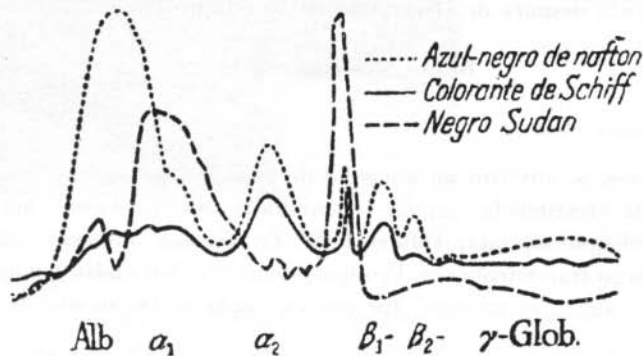


Fig. 1 Determinación cuantitativa del espectro de la albúmina por coloración de los componentes albuminosos (azul-negro de naftol), de las lipoproteínas (Schiff) y de las lipoproteínas (negro Sudan) de un mismo suero.

RESULTADOS

A. Los síntomas subjetivos

Casi todos los enfermos presentan una mejoría general después de algunas semanas o algunos meses. El cansancio general desapareció o disminuyó netamente; los síntomas anginosos o de claudicación disminuyeron de intensidad.

Muy a menudo, se observó una mejoría subjetiva de la agudeza visual: estos casos eran evidentes para nosotros, cuando los enfermos, que venían antes acompañados a los reconocimientos, se presentaban luego solos. Además, se observó también un aumento de los síntomas hipoglicémicos, aumento especialmente marcado en los primeros meses después del principio del tratamiento con el Duralolín. Aquí nos hemos enfrentado con una dificultad en la prueba, debida a la influencia recíproca de los pacientes. Mientras los primeros enfermos tratados con Fenilpropionato de Nor-androstenolona daban parte de sus síntomas hipoglicémicos, se presentaron en un corto plazo algunas hemorragias del fondo del ojo, que exigieron a veces un tratamiento clínico. Nuestra suposición de que la hipoglicemia podía ser la causa de esas hemorragias fue corroborada por publicaciones similares de otras clínicas⁷. A raíz de eso, aconsejamos una estrecha vigilancia del uso de insulina, y, como consecuencia, al cabo de unos meses, se observaron síntomas hipoglicémicos en vez de los hiperglicémicos observados anteriormente, porque se administraban cantidades deficientes de insulina. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se establecía un equilibrio en la sintomatología subjetiva, después de varios meses. En algunos enfermos, se advirtió acné, transformaciones de la voz y fenómenos de erotización; eso, sin embargo, únicamente después de tratamiento con Fenilpropionato de Nor-androstenolona; esos fenómenos aún no se han producido después de Decanoato de Nor-androstenolona.

B. *Los síntomas objetivos*

1. *Modificaciones clínicas*

En unos casos, se advirtió un aumento de peso. La gran vulnerabilidad de los vasos dérmicos (resistencia capilar disminuída, *Rumpel-Leede* muy positivo) quedó largo tiempo sin estar influenciada. En algunos enfermos, se desarrollaron, tras un largo tratamiento con Fenilpropionato de Nor-androstenolona, indicios de masculinización y, en un caso, fue preciso pasar al Decanoato de Nor-androstenolona.

Se observó en 14 casos (24%) una disminución de las cantidades necesarias de insulina.

Esas cantidades constaban de 4 hasta 42 unidades, por término medio, 10 unidades. Hemorragias del fondo del ojo se produjeron en 12 casos (20%) —probablemente como consecuencia de la hipoglicemia—. En un caso se produjo un infarto mortal del corazón durante el tratamiento. Estas complicaciones, por lo menos las primeras mencionadas, a mi juicio, son consecuencia de una mayor sensibilidad de los enfermos a la insulina; resulta pues absolutamente necesario establecer un control riguroso de la diabetes durante las primeras semanas de la terapia por el Fenilpropionato de Nor-androstenolona.

2. Modificaciones bioquímicas

A. 1. Función renal: Un aumento de más del 50% de la tasa de urea en la sangre se encontró en 10 casos (17%) y la correspondiente concentración de creatinina había aumentado (de 12,5 hasta 23 mg./1) en 9 enfermos (15,3%). De esos casos, 4 fueron clasificados como enfermedad de *Kimmelstiel-Wilson*.

2. Prueba de la función hepática: El tiempo de protrombina se modificaba en la mayoría de los casos (pero también de manera insignificante); en cuanto a las demás pruebas, no se alejaban más que esporádicamente de las normas.

3. Hierro sérico: En 16 casos, es decir, en la tercera parte del hierro sérico había descendido bajo de 70 *gama* % (promedio en 59 casos: 84 *gama* %); determinaciones comparativas unos meses más tarde dieron, en general un aumento del hierro sérico. Pero como esta carencia en hierro se daba a conocer a los especialistas que trataban normalmente a los enfermos y como se empezaba generalmente una terapéutica marcial, esas mejorías no se pueden considerar con seguridad como efectos del Fenilpropionato de Nor-androstenolona.

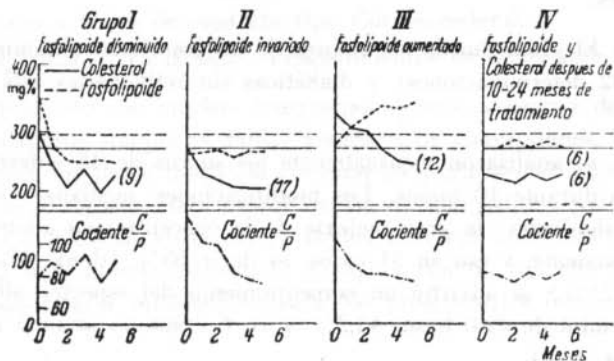


Fig. 2 Modificaciones del colesterol y del fosfolipide bajo el efecto de Durabolín y Deca-Durabolín (6 meses).

4. Velocidad de sedimentación: La velocidad de sedimentación no aumentó más que en 11 casos por encima de 10 hasta 20 cm. en la 1/2 hora, es decir, en un promedio bastante más reducido que el encontrado por *Gastglioni*⁸. Después de 6 meses de Decanoato de Nor-androstenolona, aún no se notaba mejoría.

B. Modificaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, lipoides y proteínas.

1. Hidratos de carbono: Además de una mayor sensibilidad a la insulina, se averiguó generalmente una disminución de azúcar en la orina. También, en varios casos, hemos notado una mejor tolerancia a la glucosa³. En 2 enfermos, después

de unos meses, pudimos rebajar la dosis de insulina de 46 unidades a 6 unidades; estos dos pacientes eran mantenidos, desde años antes con 46 unidades.

2. Lipoides: Se analizó los lipoides en los sueros de 38 enfermos con retinopatías. Llamaba la atención la proporción de fosfolipoides: esta proporción había bajado netamente en 9 casos, aumentado de modo significativo en 12 casos, mientras se encontraba invariada en 17 enfermos. A pesar de que el significado de estos resultados no esté aún completamente claro para nosotros, hemos clasificado nuestros enfermos en 3 grupos "bioquímicos" (ver fig. 2). En los 3 grupos, hemos encontrado una fuerte disminución de la concentración del colesterol sanguíneo: desde 293 hasta 209, desde 263 hasta 202 y desde 329 hasta 250 mg. %. En un pequeño grupo de 6 enfermos, tratados desde hace mucho tiempo ya (12 a 24 meses) con Fenilpropionato de Nor-androstenolona, no observamos ningún efecto sobre las concentraciones de colesterol y fosfolipoides: no sería pues improbable que ese efecto del Fenilpropionato de Nor-androstenolona deje de manifestarse después de algún tiempo. Sin embargo, es preciso notar que las concentraciones de colesterol y fosfolipoides se situaban, en ese grupo, entre límites normales.

3. Proteídos: El promedio de los valores de las fracciones albuminosas en personas sanas (22 determinaciones) y diabéticas sin retinopatías está expuesto en el Cuadro 2.

Hasta ahora, se analizaron mensualmente los sueros de 48 enfermos con retinopatías, y eso durante 10 meses. Las modificaciones medianas después de 6 meses son las siguientes: la gran mejoría de la concentración albumínica disminuida es sorprendente, y eso en 31 casos, es decir 65% (desde 41,4 a 50,8%). En 11 casos (23%) se advirtió un empeoramiento del espectro albuminoso (la albúmina descendió de 49,0 hasta 43,2% y en 6 casos no se notó ninguna diferencia (fig. 3 a, b, c).

CUADRO 2

	Albúmina (1) %	Globulina %				
		Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gama
Tasa normal (22 determinaciones)	53,6	5,6	12,1	11,2	3,0	14,5
Promedio de la tasa en 21 diabéticos sin retinopatías	44,2	6,0	16,5	10,7	4,5	18,1

(1) Proporción albúmina-globulina sin factores de corrección.