

INDUCCIONES METABOLICAS DEL FORMEBOLONE EN EL ANCIANO

N. PIATTI - G. POZZI

Departamento de Medicina Geriátrica - Hospital del Círculo de Varese
(Director: Prof. A. Bronzini)

El objetivo del presente trabajo ha sido valorar la acción de un anabólico de síntesis, el Formebolone (2-formil - 17 (α) - metilandrosta - 1,4-dien - 11 (α), 17 (β) - diol - 3 - ona) * en pacientes geriátricos disproteinémicos y dislipémicos.

Las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad demostraron que el preparado en estudio inducía una positividad del equilibrio nitrogenado, del calcio y del fósforo en niños distroóficos,¹² un aumento de la combinación de leucina ¹⁴C en la albúmina sérica en el hombre,² la no aparición de fenómenos importantes de virilización en la rata castrada,⁵ ninguna modificación en el comportamiento de las gonadotropinas,¹⁰ reactivación en los tejidos de los enzimas de oxidoreducción (succinodeshidrogenasa y diaforasa: 4, 6) y no da lugar a fenómenos de colestasis¹ como sucede muy a menudo con los derivados alquilo - 17.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 58 pacientes (con una edad media de 75 años); de ellos, 29

recibieron Formebolone (Fármaco A) y 29 placebo (Fármaco B), realizando entre los pacientes un control doble ciego.

El programa experimental fue el siguiente:

- Los 15 primeros días con tratamiento por vía intramuscular.
- Los 15 días sucesivos con tratamiento por vía oral, procurando, naturalmente, que los pacientes tratados intramuscularmente con el Fármaco A recibieran también el Fármaco A «per os»; de forma similar se procedió para con el Fármaco B.

La dosis terapéutica / día de Formebolone fue de 8 mg intramuscularmente y 20 mg «per os».

En todos los pacientes se realizaron los siguientes registros al inicio y después de 30 días de tratamiento: peso corporal, estado general del individuo, cinestesia, apetito, estudio de las funciones psíquicas por medio de los adecuados tests mentales: 1.º y 2.º test según ISAACS y WALKEY⁸⁻⁹, 3.º test, se-

* Hubernol, de Laboratorios Hubber, S. A.

gún INGLIS, modificado por ISAACS y WALKEY.⁷ Por lo que al cuadro seroproteico y lipidémico se refiere (lipoproteínas α y β , colesterol, triglicéridos) se valoró el hematocrito, la VSG, glucemia, azotemia, SGOT, SGPT y la fosfatasa alcalina.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. Peso corporal

Los datos obtenidos parecían indicar una cierta ventaja del formebolone en relación con el placebo (respectivamente + 1,29 kg y — 0,35 kg). Sin embargo, este parámetro está muy relacionado con las condiciones cardiocirculatorias y renales y, teniendo en cuenta que los anabolizantes esteroideos tienden a inducir una cierta retención hídrica, no se pudo atribuir a los resultados una significatividad.

2. Estado general del individuo, cinestesia, apetito

La evaluación del estado general del individuo pudo llevarse a cabo mediante la comparación entre las observaciones subjetivas y objetivas. Sin embargo, estos parámetros (por otra parte evidentemente positivos en la gran mayoría de nuestros pacientes tratados con formebolone), de ordinario utilizados para la evaluación de la efectividad de un anabolizante, son influenciados de forma muy notable por las condiciones psíquicas y por la reactividad frente al ambiente, y de aquí que resulten difícilmente valorables.

3. Estudio de las funciones psíquicas por medio de los adecuados tests mentales

Las pruebas mentales utilizadas indican que los individuos tratados con formebolone, al final del experimento, no presentan modificaciones significativas con relación a las observaciones iniciales.

4. Exámenes rutinarios

a) Eritrocitos, hemoglobina, leucocitos, VSG glucemia

No se puede decir con exactitud que el tratamiento instituido con formebolone produzca variaciones significativas en el número de los eritrocitos ni en la hemoglobina.

Los leucocitos, VSG y glucemia no presentaban variaciones significativas.

b) Azotemia

— Pacientes tratados con placebo: los valores iniciales de la azotemia resultaron normales en 20 y patológicos en 9. Los 20 normales presentaron oscilaciones significativas. En 8 de los 9 patológicos se observó una disminución media del 39,3 %.

— Pacientes tratados con formebolone: los valores iniciales de la azotemia resultaron normales en 17 y patológicos en 12. Entre los 17 normales las variaciones no condujeron a la azotemia más allá de los límites fisiológicos. De los 12 pacientes con valores

iniciales patológicos se observó una disminución del 36,1 % en 9 individuos.

Entre ambos grupos de pacientes no se observaron variaciones significativas de la azotemia; sin duda alguna, la dieta hospitalaria, el descanso y la respuesta del comportamiento del paciente influyeron positivamente sobre este parámetro.

5. Cuadro seroproteico

Los análisis se efectuaron en 24 pacientes tratados y en 29 controles.

a) *Proteínas totales*

- Pacientes tratados con placebo: modificaciones no significativas (valor medio: — 1,8 %) con relación a la base.
- Pacientes tratados con formebolone: aumento del 3,46 % con relación a la base.

La valoración estadística de los datos (subdivididos en clases de variaciones) permiten afirmar que las modificaciones de los valores de las proteínas séricas en los pacientes tratados con formebolone son significativas ($P < 0,05$) con relación a las del grupo de placebo.

b) *Albúminas*

- Pacientes tratados con placebos: no presentaron modificaciones significativas con relación a los valores de base.
- Pacientes tratados con formebo-

lone: aumento del 8,33 % con relación a los controles; significativo para $P < 0,05$.

c) *Globulina y relación A/G*

En todos los individuos examinados al inicio del tratamiento la globulina aparecía en cantidades superiores a la normal, de forma que la relación A/G es siempre claramente inferior a la unidad. Entre las globulinas aumentaron, con relación a la norma, las β , no infrecuentemente las α y siempre en una medida evidente las γ .

El concurso de formebolone tiende a disminuir los porcentajes de las globulinas. Cuando el tratamiento actúa sobre la disproteinemia disminuyen las β , relevantemente las α y, no constantemente las γ ; en algunos casos la relación A/G ha alcanzado y sobrepasado a la unidad.

Los individuos tratados con placebo no presentan variaciones y repiten los datos observados de la disproteinemia del anciano.

Los datos obtenidos sobre las modificaciones del cuadro seroproteico permiten llegar a la conclusión de que el formebolone interviene positivamente a nivel de la síntesis proteica, confirmando los resultados ya registrados, obtenidos anteriormente por otros autores.^{12 1}

6. Lípidos hemáticos

a) *Lipoproteínas*

- Se tomaron en consideración las fracciones α y β y la relación co-

rrespondiente entre ellas. Las modificaciones observadas en los pacientes tratados no resultaron estadísticamente significativas en relación a los controles:

b) *Colesterol*

— No se observó ninguna variación significativa en los pacientes tratados con formebolone con relación a los controles, ya sea con relación a los valores de la colesteroemia total o fraccionada.

c) *Triglicéridos*

— En 3 de los 24 pacientes tratados con placebo se observó una disminución de los valores (12,5 %), en 11 un aumento (45,8 % y en otros 10 (41,7 %) sin variaciones en el resultado.

De los 29 pacientes tratados con formebolone, la determinación de los triglicéridos se realizó en 21 casos: de éstos, en 15 (71,4 %) se observó una disminución notable (más del 30 %, entre el 30 y el 15 % y un 15 % en 8, 4 y 3 casos, respectivamente), en 2 (9,5 %) los valores permanecieron invariables (± 3 %) y en 4 (19 %) se observó un aumento alrededor del 10 %, sin por ello salirse de los límites fisiológicos. Las variaciones representativas de la disminución de los valores resultaron significativas con relación a los controles.

Resulta interesante, para este parámetro, tener en cuenta el significado que presentaban los valores iniciales. Entre los pacientes tratados con for-

mebolone, 10 presentaban valores iniciales dentro de la norma y las modificaciones observadas continuaron dentro de lo normal, mientras que 11 presentaron valores patológicos iniciales o en los límites superiores. En todos estos últimos casos se obtuvo una notable disminución, siendo en valor medio porcentual, con relación a la base, del — 32,5 %.

Por otra parte se ha observado que puede obtenerse una notable disminución de los triglicéridos hemáticos incluso sin tratamiento alguno, en las adecuadas condiciones de nutrición y de abstinencia de bebidas alcohólicas; semejante planteamiento dietético resulta, sin embargo, difícil de llevar a cabo no sólo en los pacientes ambulatorios, sino también dentro del curso hospitalario, por cuanto es preciso acortar notablemente la administración de glúcidos. La dieta administrada en nuestro departamento no es con toda seguridad la adecuada para inducir una disminución natural de los triglicéridos sin el auxilio de los medicamentos; de hecho, todos los controles han manifestado una variación no significativa de los triglicéridos hemáticos incluso cuando estos lípidos se presentaron dentro de los valores patológicos o próximos a los límites superiores de lo normal.

Frente a la efectiva disminución de los triglicéridos hemáticos, no está claro el comportamiento de las lipoproteínas y de la relación α/β . En efecto, en la situación observada, el cociente lipoproteico habría debido tender hacia una mejoría. La discordancia deriva,

así lo creemos, del hecho de que no se han valorado las lipoproteínas pre- β , de las que se observó el significado negativo con respecto a la homeostasis de los lípidos hemáticos.

No se programó la determinación de la pre- β dado que el interés por los lípidos hemáticos, dentro de la economía de la investigación, sólo tenía el sentido de una comprobación, no preveyendo que un derivado del androstano, fuertemente desvirilizado, tuviese semejante acción antidislipémica, aunque sin ignorar que los andrógenos tienden a hacer aumentar el colesterol plasmático al tiempo que reducen los triglicéridos.³

Los inesperados resultados precisan una confirmación, la definición de la influencia del tiempo y de la dosis o de ambas variantes con respecto a la obtención de la significatividad del fenómeno y finalmente una aclaración de la relación existente entre la disminución de los triglicéridos hemáticos y el comportamiento de las lipoproteínas mediante un fraccionamiento más profundo de las mismas lipoproteínas.

La no significatividad de las modificaciones del colesterol, ni resta ni añade validez al fenómeno antes observado, teniendo también en cuenta la mínima importancia que hoy en día se da a las variaciones de la tasa hemática del colesterol.

7. Enzimas séricos

Se han explorado tres enzimas que pueden indicar eventuales efectos secundarios derivados del tratamiento

con formebolone por parte del hígado y de las vías biliares.

a) SGOT y SGPT

- Las transaminasas no presentan variaciones significativas en los casos tratados ni en los del grupo de control, teniendo en cuenta que en línea de base en todos los individuos examinados no se observaron datos de base patológica.
- Estos resultados permiten afirmar que el tratamiento con formebolone no produce ninguna lesión hepatocelular, ni tampoco a nivel de la membrana, que se hubiera revelado por el aumento en el suero de los «enzimas de salida», ligados principalmente a la estructura citoplasmática como la GPT y buena parte de la GOT, o mitocondriales como el isoenzima II de la GOT.

b) Fosfatasa alcalina

- En los 29 pacientes tratados con placebo, la fosfatasa alcalina resultaba ligeramente disminuida en 11 (37,9 %), aumentada en 3 (10,3 %), sin variaciones en 15 (51,7 %).
- En los 29 pacientes tratados con formebolone la fosfatasa alcalina resultaba disminuida en 18 (62 %), aumentada, aunque siempre dentro de lo normal, en 2 (6,8 %) y sin variaciones en 9 (31,1 %).

Resulta particularmente interesante la evaluación de los casos que presen-

taban al principio valores patológicos de fosfatasa alcalina; éstos eran 19, de los que 10 recibieron placebo y los 9 restantes recibieron formebolone. En el primer grupo se observó una disminución de los valores enzimáticos en 2 casos y ninguna variación en los 8 restantes. En el grupo de los 9 pacientes tratados con formebolone el enzima resultó disminuido en todos los casos.

Estos datos se prestan a algunas consideraciones importantes, teniendo en cuenta que el formebolone es un derivado 17 alquil y de aquí, que el experimentador prestase atención, en un tratamiento prolongado de 30 días, en controlar un eventual aumento en relación a esta enzima particular.

Este fenómeno recuerda una reciente investigación farmacológico que demuestra cómo se puede obtener experimentalmente, como consecuencia de la administración de formebolone, una disminución significativa en el animal de laboratorio (rata y conejo) de la fosfatasa alcalina en la sangre.²

CONCLUSIONES

Se ha llevado a cabo una investigación controlada (control entre pacientes) en 58 individuos, de los cuales 29 fueron tratados con un nuevo anabolizante, el formebolone, y 29 en el grupo de control (placebo). Duración del tratamiento: 30 días consecutivos.

La investigación ha tomado especialmente en consideración las variaciones observadas como consecuencia del tratamiento en los elementos corpusculares y de las diversas constantes bioquí-

micas de la sangre. Por los datos recopilados, podemos afirmar que el formebolone:

1. Conlleva un aumento no importante aunque estadísticamente significativo de las proteínas totales séricas, de la albúmina sérica y consecuentemente de la relación A/G.
2. Determina una disminución de los triglicéridos hemáticos, aunque no del colesterol.
3. No altera las transaminasas séricas, al tiempo que provoca una disminución significativa de la fosfatasa alcalina cuando el enzima se encuentra en los límites patológicos.
4. No modifica de forma estadísticamente significativa los demás parámetros, tales como la glucemia, la VSG o la azotemia misma.
5. Induce, aunque de forma no constante, un aumento de los eritrocitos; no modifica, sin embargo, el número de leucocitos.

RESUMEN

Los autores, en una investigación controlada entre pacientes, refieren las variaciones de algunas constantes bioquímicas de la sangre obtenidas por medio del tratamiento con un anabolizante esteroide, el formebolone; aumento de la albúmina sérica, disminución de los triglicéridos y de la fosfatasa alcalina son las modificaciones más importantes observadas.

BIBLIOGRAFIA

1. D'ATRI, G.; GALIMBERTI, E., y GOMARASCA, P.: *Boll. Chim. Farm.*, 112, 620, 1973. Ver GALIMBERTI, E.; CERUTTI, S.: *Gazz. Int. Med. Chir.*, 77, 2312, 1972.
2. ESPOSITO, R.; PLUVIO, M, y GIORDANO, D.: *Curr. Med. Res. Opinion*, 3, 43, 1975.
3. FURMAN, R. H.; HOWARD, R. P.; LAKSHANI, K, y NORCIA, L. N.: *Am. J. Clin. Nutrition*, 9, 72, 1961.
4. GALIMBERTI, E.; D'ATRI, G., y CERUTTI, S.: *Boll. Chim. Farm.*, 112, 370, 1973.
5. GOMARASCA, M.: *Min. Med.*, 62, 842, 1971.
6. GOMARASCA, P.; GALIMBERTI, E., y CERUTTI, S.: *Boll. Chim. Farm.*, 111, 731, 1972.
7. INGLIS: *J. Ment. Sci.*, 105, 440, 1959.
8. ISAACS, W.: *A. J. Psychiatr.*, 120, 173, 1963.
9. ISAACS, W.: *Geront. Clinica*, 6, 114, 1974.
10. ISIDORI, A., y DONDERO, F.: *Min. Med.*, 61, 5364, 1970.
11. MOLINO, N.; BELLUARDO, C., y ROSSO, B.: *Ci. Terap.*, 66, 167, 1973.
12. VACCARI, A., y LIVINI, E.: *Min. Med.*, 62, 846, 1971.