

# FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS PARA EL EMPLEO CLÍNICO DE LA TESTOSTERONA

Por el Dr. ENRIQUE B. DEL CASTILLO

## HISTORIA

Por primera vez Berthold, en el año 1849 señaló que la castración en el gallo producía la atrofia de la cresta y que el trasplante del tejido testicular restauraba estas alteraciones.

La demostración categórica, que los testículos ejercen una acción hormonal fué dada por un colaborador de Koch, Mac Gee (1927), quien inyectando un extracto de testículos de toro consiguió hacer crecer de nuevo la cresta atrófica de gallos capones. Antes de aislarse la testosterona Gallagher y Koch (1929) habían establecido la prueba de ensayo de la cresta del capón como investigación cuantitativa fisiológica para la determinación androgénica. Poco después Butenandt (1931) consiguió aislar de la orina masculina una substancia androgénica que designó androsterona y estableció su fórmula empírica y el parentesco con el colesterol.

Como consecuencia de esta investigación se originaron una serie de experimentos que culminaron con una notable adquisición, el descubrimiento por David, Dingemans, Freud y Laqueur (1935) de la hormona segregada por los testículos, la testosterona.

El mismo año que fué descubierta la testosterona Ruzicka y Wettstein y Butenandt y Hanisch (1935) obtuvieron simultáneamente la preparación artificial de la testosterona partiendo del colesterol y pudieron establecer su semejanza con la hormona segregada por las células intersticiales del testículo.

Desde entonces queda incorporada una nueva droga para su empleo terapéutico en la clínica humana.

## NOMENCLATURA QUIMICA

La testosterona pertenece al grupo de las hormonas sexuales y dentro de este al subgrupo de los andrógenos. Se llaman andrógenos a las sustancias u hormonas que impiden las alteraciones ocasionadas por la castración completa en el macho. Las hormonas sexuales tienen un parentesco químico,

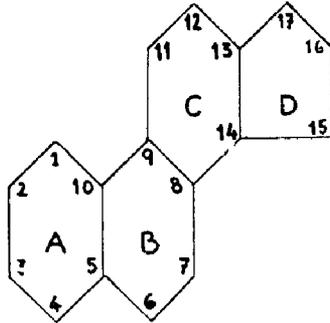


Figura 1: Ciclo penteno fenanteno:  $C_{17} H_{28}$ . Los átomos de carbono se enumeran en rotación y los cuatro anillos son designados A - B - C - D.

pues todas ellas derivan del ciclo penteno fenantreno, un hidrocarburo saturado tetracíclico (Fig. 1).

Los andrógenos (del griego aner, andros: varón) provienen a su vez de un derivado dimetilico del ciclo penteno-fenantreno (Fig. 2).

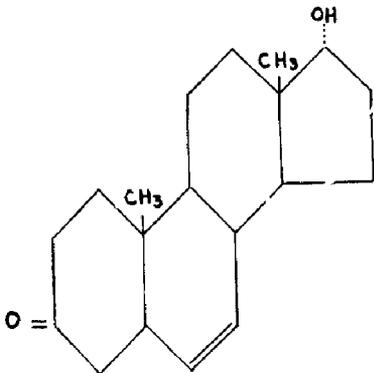


Figura 1

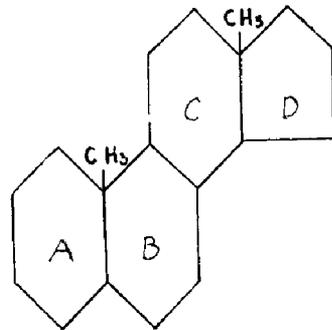


Figura 2

Figura 2: Androstano:  $C_{19} H_{32}$ .

Figura 3:  $\Delta^4$  Androsteno 17 - trans-ol-3-ona: 3-ceto 17 hidroxianandrosterona -  $C_{19} H_{28} O_2$  - ol-hidroxílico onacetónico.

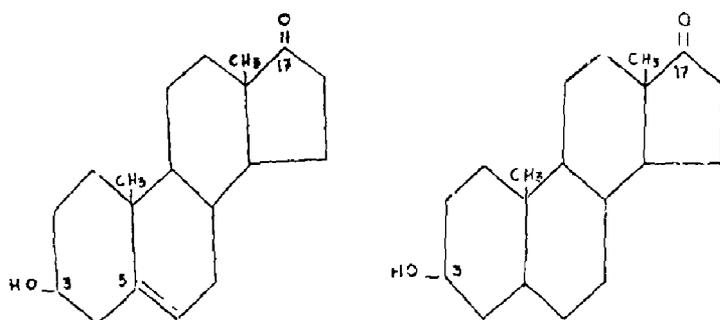
De los andrógenos conocidos hasta ahora, se considera a la testosterona como la verdadera hormona del testículo (Fig. 3). El único sitio del orga-

nismo en donde se la ha encontrado es allí y en ninguna otra parte. Es probable que en algunas especies animales los testículos elaboren otros tipos de andrógenos.

Hasta la fecha han sido aisladas en forma pura 6 andrógenos naturales, 4 de ellos de la orina humana y 2 en los tejidos.

En condiciones normales por la orina del hombre se eliminan dos andrógenos: la androsterona y la dehidro androsterona (Fig. 4).

Existen muchas pruebas experimentales y clínicas que hacen suponer que estas dos sustancias son un producto de metabolización y por lo tanto derivados de la testosterona y además no se elimina en forma libre, sino como glucoronosido y son fisiológicamente inactivas.



Figuras 4 A y 4 B.

Figura 4 A: Androsterona: Producto de excreción de la testosterona. Designación química: Androstano 3-cis-ol-17-ona- $C_{19}H_{30}O_2$ .

Figura 4 B: Dehidro-androsterona: Probablemente un producto intermediario del proceso sintético de la testosterona "in vivo". Designación química:  $\Delta^5$ -androstano-3-trans-ol-17-ona  $C_{19}H_{28}O_2$ .

Los otros andrógenos aislados son la epi-alo pregnanolona que se encuentra en la orina de la mujer embarazada, la isoandrosterona en la orina de tumores córticos-suprarrenales funcionales y finalmente la adrenosterona, encontrada en la corteza suprarrenal y obtenida, de la hormona cortical por oxidación. La orina de mujer normal segrega sustancias androgénicas cuya exacta naturaleza todavía no es conocida.

En el laboratorio han sido preparados muchos otros andrógenos; las principales diferencias en su constitución química se relacionan con los átomos del carbono 3 y 17 y la ubicación de la doble unión; basta recordar que hasta la fecha el número de andrógenos conocidos es poco menos de un centenar.

EXCRECION DIARIA DE ANDROGENOS Y ESTROGENOS EN  
HOMBRES Y MUJERES NORMALES

| Edad                                      | Sexo | Período<br>total, días | AN |    |    | ES |    |    | AN/ES |    |     |
|---|------|------------------------|----|----|----|----|----|----|-------|----|-----|
|   |      |                        | Mx | Mn | Tm | Mx | Mn | Tm | Mx    | Mn | Tm  |
| 1 H                                       | 27   | 42                     | 63 | 24 | 38 | 18 | 4  | 9  | 12    | 3  | 4.2 |
| 2 H                                       | 26   | 42                     | 65 | 27 | 41 | 20 | 2  | 9  | 22    | 2  | 4.6 |
| 3 H                                       | 30   | 44                     | 79 | 13 | 41 | 29 | 2  | 10 | 22    | 1  | 4.1 |
| 4 H                                       | 35   | 36                     | 65 | 23 | 40 | 21 | 5  | 12 | 6     | 2  | 3.3 |
| Término medio hombres.                    |      |                        | 40 |    |    | 10 |    |    | 4.1   |    |     |
| 5 M                                       | 34   | 27                     | 42 | 17 | 25 | 40 | 7  | 27 | 3     | .5 | .9  |
| 6 M                                       | 31   | 30                     | 35 | 10 | 26 | 60 | 13 | 36 | 2     | .3 | .7  |
| 7 M                                       | 24   | 30                     | 46 | 13 | 28 | 28 | 5  | 18 | 4     | .4 | 1.6 |
| 8 M                                       | 23   | 31                     | 85 | 42 | 56 | 41 | 4  | 20 | 11    | 2  | 2.8 |
| Término medio mujeres.<br>(excepto N°. 8) |      |                        | 26 |    |    | 27 |    |    | 1.1   |    |     |

Figura 5

|                                    | U. I. por día | mgrs. expresados<br>en androsterona |
|------------------------------------|---------------|-------------------------------------|
| Orina de hombre (25 -35 años)..... | 40-100        | 4-10                                |
| Orina de mujer (23 -34 años).....  | 30-100        | 3-10                                |
| Orina de niño (6½-10 años).....    | 0.7-2/litro   | 0.07-0.20                           |
| Orina de niña ( 8-10 años).....    | 1.8-2/litro   | 0.18-0.20                           |
| Padrillo.....                      | 1-8/litro     | 0.1 -0.8                            |
| Toro.....                          | < 1/litro     | < 0.1                               |
| Carnero.....                       | 4/litro       | 0.4                                 |
| Rata.....                          | < 1/litro     | < 0.1                               |

Figura 6

## DISTRIBUCION DE LOS ANDROGENOS EN EL ORGANISMO

Los andrógenos han sido encontrados en varios tejidos y líquidos del organismo: pero entre estos la testosterona ha sido aislada solamente en el testículo. Fué encontrada en el testículo de toro en la cantidad de 3 a 9 unidades androgénicas internacionales por libra de tejido del testículo (Mac Gee y colab. 1928) que expresado en miligramos equivale de 90 a 270 mgs. de testosterona por tonelada de tejido (Koch, 1938).

En la sangre, se sostuvo hace algún tiempo, que la hormona masculina se encontraba en alta concentración. Investigaciones de Koch (1938) y sus colaboradores y muchos otros no lo han confirmado. Este mismo autor encontró alrededor de 4 unidades androgénicas internacionales por litro de sangre, y supone que se trate de testosterona.

En el hombre y en la mujer normal se ha demostrado la presencia de andrógenos en la orina, pero nunca se encontró testosterona. En el cuadro adjunto de Koch se presenta un resumen (Fig. 5 y 6).

En algunos estados patológicos, tales como la pubertad precoz y la virilización de la mujer por tumores suprarrenales, también se han hallado sustancias androgénicas eliminadas en la orina.

## METODOS DE DETERMINACION Y TITULACION DE LA TESTOSTERONA

Se han utilizado animales castrados basándose en la capacidad de la hormona de restituir las perturbaciones ocasionadas por la castración. Muchos animales y vertebrados han sido empleados. Los invertebrados no muestran respuestas específicas a la castración (Moore, 1942).

De todas las pruebas de ensayo utilizadas para probar una actividad androgénica, en la actualidad parece la mejor la cresta de gallo capón, según la técnica de Gallagher y Koch (1930). Los andrógenos se dosan en unidades internacionales, 1 unidad capón internacional corresponde a 100 gamas de androsterona cristalizada (0,0001 gr.) y a 13 a 16 gamas de testosterona. Pero en la práctica la actividad se refiere a peso de substancia (Fig. 4. a y b).

## EFFECTOS DE LA TESTOSTERONA

De acuerdo a los conocimientos adquiridos por un cúmulo de investigaciones, tanto en la especie humana como en diferentes animales, se puede analizar la acción de la testosterona en la siguiente forma: a) acción sobre

el testículo y las otras glándulas endócrinas; b) acción metabólica; c) influencia en la mujer; d) determinación del sexo, y antagonismo hormonal.

### ACCION SOBRE LOS CARACTERES SEXUALES. EL TESTICULO Y LAS OTRAS GLANDULAS ENDOCRINAS

Se sabe que en los mamíferos después de la castración, el pene, las vesículas seminales, la próstata, el epidídimo y las glándulas de Cowper sufren

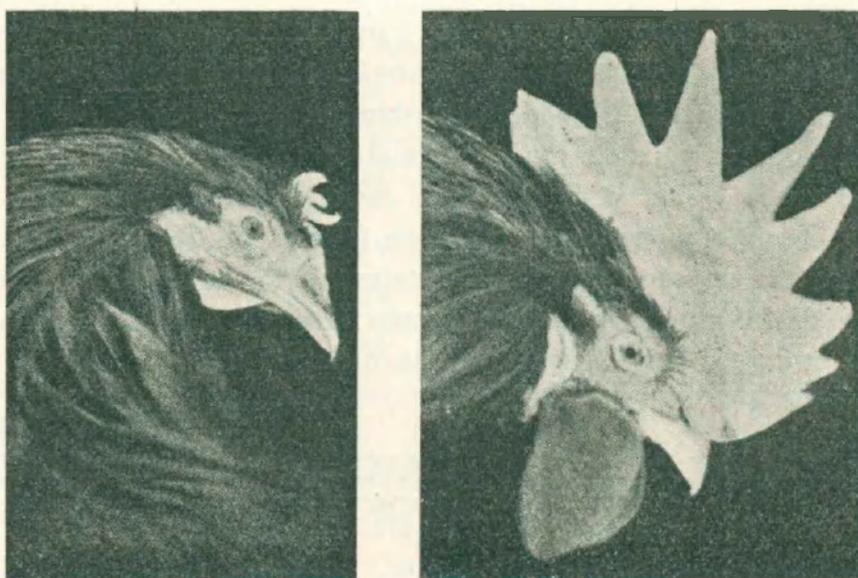


Figura 7 A: Acción de los andrógenos sobre la cresta del gallo: A, tapon Leghorn antes de la inyección; B, el mismo después de 22 inyecciones diarias de 5 mgr. de testosterona (según Callow y Parkes).

marcadas alteraciones regresivas. Todas estas estructuras anatómicas experimentan alteraciones cuando son tratadas con testosterona. El pene, como consecuencia de la castración, experimenta atrofia y disminución de las propiedades eréctiles y cuando se trata con testosterona (Korenchenvsky y colab., rata, 1937), puede ser normalizado (Hamilton, monos, 1937, etc.). También ha sido mostrado en la especie humana por muchos autores, que la testosterona estimula el desarrollo del pene, ya sea en casos de eunucoidismo o de retardo del desarrollo sexual (Hamilton, 1937, Foss, 1938, Kenyon y colab., 1938, etc.). La libido sexual también experimenta un notable aumento sea en la especie humana o en los animales. En la rata castrada e

hipofisopriva se pudo observar repetidas erecciones que ocurrían espontáneamente o con cualquier contacto externo (Hamilton, 1937, nosotros 1937).

Las vesículas seminales, órganos que sufren los efectos de la castración muy precozmente (Moore, 1930, ratas) se consigue llevarlas de nuevo por la testosterona a su peso normal y más aún a sobrepasarlo (Korenchenvsky, 1937, en rata. Zuckerman y Parker, 1938, en mono) (Fig. 8).

Con la dosis diaria de 0,2 mg., o algo más de dipropionato de testosterona (Korenchenvsky y colab., 1937) se logra llevar al peso normal la próstata de las ratas castradas, así mismo en el *Macacus Rhesus*, con dosis

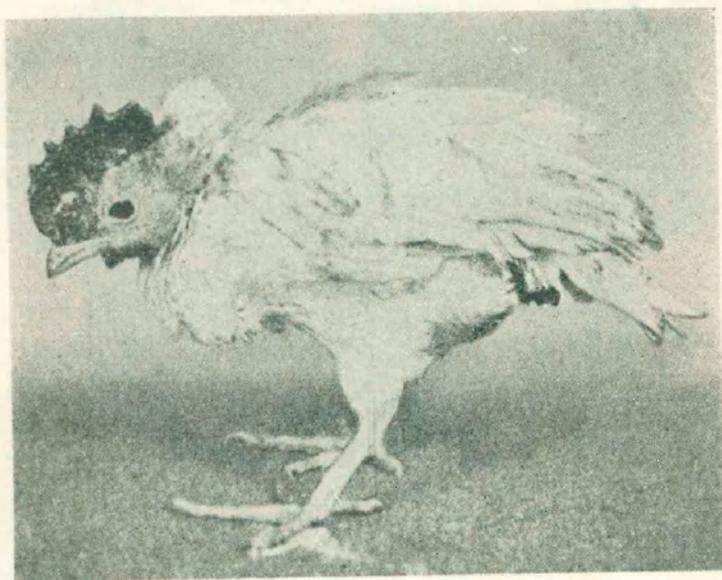


Figura 7 B: Pollito de 5 semanas de edad tratado con androsterona: obsérvese el notable desarrollo de la cresta (según L. Ruzicka)

de 17.5 mg., por semana (Zuckerman y Parkes, 1938); en la especie humana en el hipogenitalismo se ha corroborado el mismo hecho (Kenyon, 1938).

Las glándulas de Cowper y el epidídimo, en roedores, en el macaco y en el hombre se han conseguido desarrollar y mantener en condiciones normales (Sindram, Woerd y Jongh, 1939, y muchos otros) (Fig. 9).

Se ha supuesto que la hipertrofia de próstata podía ser la consecuencia de una hipofunción testicular, con esa idea se ha intentado el tratamiento con los andrógenos. En la próstata de la rata y de la laucha tratada con estrógenos, se observa una hipertrofia del tejido muscular y conectivo y una me-

taplasia del epitelio. Estas alteraciones no existen cuando el animal posee andrógenos, sea testosterona exógena administrada por inyección o la que producen los propios testículos. (Lacassague, 1933, Burrows y Kennaway, 1934, y Burrows, 1935, etc., de Jongh, 1935, etc.). Con esa base experimental se supuso que en el hombre de edad, la secreción de andrógenos

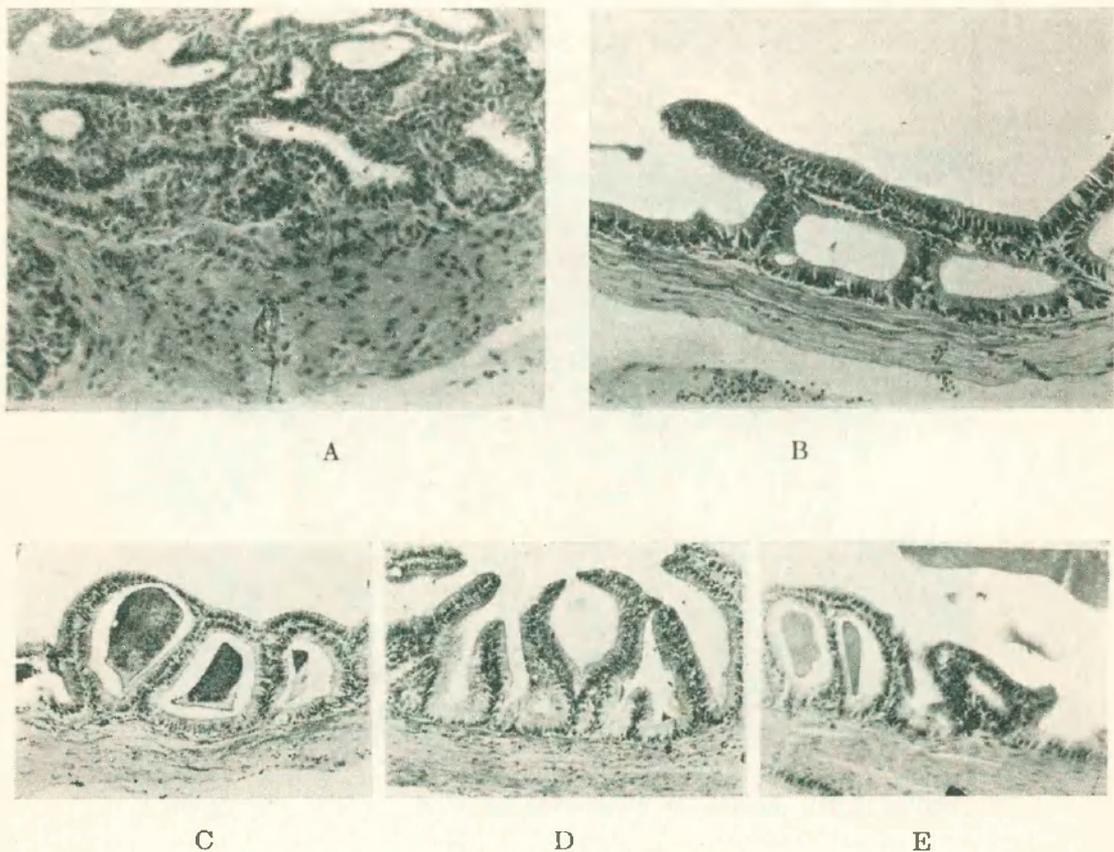


Figura 8: Acción de los andrógenos sobre vesícula seminal de la rata macho castrada: A, no inyectada; B, inyectada 10 días con 5 mgrs.; C, inyectada 10 días con 1 mgr.; D, inyectada 10 días con 0,125 mgrs.; E, rata macho normal testigo (según A. Trabucco y E. B. del Castillo).

estaba disminuida y los estrógenos que normalmente se encuentran en el organismo masculino, carecían de su antagonista (los andrógenos) y en consecuencia se provocaba la hipertrofia de la próstata. En esas circunstancias, si se administra testosterona podrá normalizarse el coeficiente hormonal y entonces se contribuye a corregir las perturbaciones. Como quiera que fuera, hasta la fecha no ha sido demostrado que la hipertrofia de la

próstata en la especie humana sea ocasionada por una producción de andrógenos y por ruptura en el organismo del equilibrio de los andrógenos y estrógenos.

### ACCION SOBRE EL TESTICULO

La interpretación de la acción de la testosterona sobre el testículo ha sido difícil y el progreso del conocimiento en ese sentido se ha visto dificultado por el motivo que esta glándula sólo funciona normalmente y produce espermatozoides recién cuando está situada en el escroto. Se sabe que cuando el testículo pasa del escroto al abdomen, es decir, que si se transforma en crip-

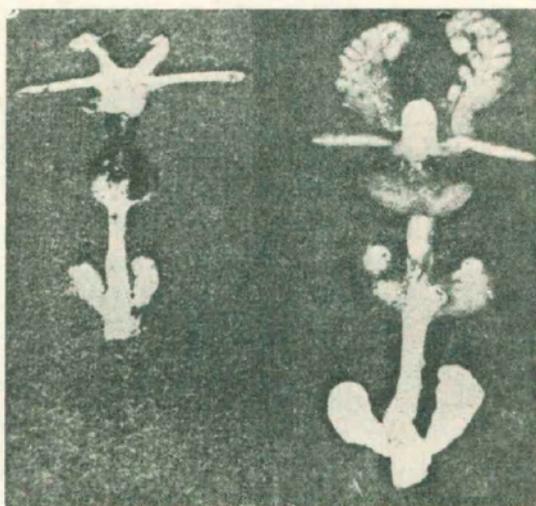


Figura 9: A la izquierda: tributo sexual de una rata castrada desde hace 3 semanas. A la derecha: La misma después de 10 días de tratamiento con testosterona (según E. Tschoff).

troquido la espermatogénesis se detiene. Este fenómeno sucede porque la temperatura abdominal es mayor que la escrotal y la espermatogénesis por este hecho queda inhibida. Fué demostrado por Moore y Quick (1924) y Phillips y McKenzie (1934) y otros que el escroto de los mamíferos tiene una acción termo reguladora sobre este órgano. Por este motivo si se estudia la acción de la testosterona, deberá separarse la influencia directa de esta sobre el testículo y su acción a través del escroto. Está demostrado en varias especies animales que el desarrollo del escroto y el descenso de los testículos en éste, está probablemente bajo la dependencia directa de la acción hormonal de la testosterona (Phillips y Andrews y Zelle, 1942).

Respecto a la acción de la testosterona sobre la gonada masculina existe una discrepancia en los resultados. En términos generales, según Moore y Morgan (1942), estos resultados experimentales parecen indicar: a) que los andrógenos pueden modificar el desarrollo embrionario de las gonadas indiferenciadas en algunas especies de peces, anfibios, reptiles y aves, mientras que no ejercen ninguna influencia en las gonadas no diferenciadas de los mamíferos; b) tal vez inhiben el crecimiento y espermatogénesis durante el período puberal; c) se encuentra una acción diferente entre los animales que tienen vida reproductiva con variación estacional y los que no la tienen; d) los andrógenos demuestran una acción protectora contra la involución que sigue a la hipofisectomía; e) no pueden considerarse en un sentido general como estimulantes del testículo; f) la acción de los andrógenos sobre la gonada masculina queda todavía con muchos interrogantes. En varios trabajos muy importantes Selye (1940-41) se ha referido en la rata a la atrofia del testículo por los esteroides y menciona que ha sido demostrado que ciertos esteroides, sobre todo los derivados del estrano producen atrofia del testículo en la rata entera. Esta atrofia es debida a la degeneración de los elementos tubulares y en menor proporción a la involución de las células de Leydig. En esos experimentos pudo observar que las pequeñas dosis de testosterona causan atrofia testicular más acentuadas que las grandes. Estos efectos trata de explicarlos (Selye, 1943) diciendo que la testosterona, por su constitución molecular tiene también una acción foliculoide (estrogénica) la cual es responsable de la inhibición de la espermatogénesis.

Los efectos de la testosterona sobre el testículo humano son mal conocidos. Su acción sobre la espermatogénesis en el hombre tampoco se conoce mejor, en general existe la opinión que inyecciones repetidas de propionato de testosterona durante semanas (Heckel, 1939-40, McCullagh y McGurl, 1939) causan la depresión de la actividad espermatogénica; esta depresión es reversible, cesa algún tiempo después de suspendida la droga. Un caso digno de mencionar es el de Hotchkis (1944) quien trató un paciente, primero con dosis masivas de testosterona por vía intramuscular en poco tiempo y no observó ni estimulación ni depresión de la actividad espermatogénica. Poco después este paciente recibió pequeñas dosis, observándose entonces suspensión temporaria de la espermatogénesis. En la estructura del tejido del testículo, como lo prueban las biopsias efectuadas antes y después del tratamiento, no se pudo observar ninguna modificación ni aún en el epitelio germinal y eso que recibió una dosis total de 10.000 mg., de propionato de testosterona en el curso de 10 meses.

Se infiere de todo el conjunto de hechos experimentales y de la casuística humana algo dispar, que las dosis pequeñas de testosterona más bien

son nocivas sobre el testículo, mientras que las grandes dosis no tienen ese efecto.

Si se tienen en cuenta todos los resultados obtenidos hasta ahora es muy verosímil pensar que la testosterona no es el solo factor que gobierna la actividad espermatogénica y androgénica del organismo (Nelson y Merckel, 1937-38, etc.). Para mencionar sólo de pasada, baste recordar que Hisaw, Greep y Fevolp (1939) han conseguido evitar la atrofia de los tubos seminíferos de las ratas hipofisectomizadas administrándoles levadura.

### EFFECTOS SOBRE LA ANTERO HIPOFISIS

Las células de castración de la hipófisis no aparecen, si en seguida después de la extirpación bilateral de ambos testículos se trata al animal con testosterona. Asimismo si después que han aparecido estas células se administran andrógenos, la hipófisis vuelve a su estado normal (Reese y McQueen-Williams, 1932, Nelson y Gallagher, 1935-36, etc.).

La hipófisis de castración posee mayor poder gonadotropo y se disminuye por la administración de testosterona. En experimentos de parabiosis, este mayor poder gonadotropo del castrado se inhibe por la administración de testosterona (Hertz y Meyer, 1937, etc.).

Algunos autores sostienen que en la rata castrada el propionato de testosterona no restaura el balance gonadotropo hipofisario (Carl, Segaloff y Nelson, 1943).

No se conoce bien la acción de la testosterona sobre la función gonadotropa hipofisaria. Según Hellbaum y Greep (1943) en la rata la testosterona, posiblemente, aumenta la substancia luteinizante o estimulante de las células de Leydig en la sangre y la disminuye en la anterohipófisis.

### METABOLISMO DE LA TESTOSTERONA

Poco se sabe con respecto a su bio-síntesis, ha sido encontrada solamente en el tejido del testículo (Laqueur, 1931, Gallagher y Koch, 1933), hasta el presente no hay ninguna prueba que exista otro andrógeno en ese tejido y no se conocen precursores naturales de la testosterona. En el testículo de cerdo ha sido encontrado un esteroide de esta serie, pero no androgénico, la testalonona, que quizá tenga una relación con la formación de andrógenos en otros órganos (Koch, 1942). La prueba que el testículo elabora y vierte andrógenos en la corriente sanguínea ha sido dada por Danby (1938-40). Según esta autora, la sangre del testículo del toro contiene menos de una

unidad internacional por litro, pero si se perfunde tejido testicular que sobreviva, la concentración de andrógenos de esta sangre aumenta de 16 a 46 unidades internacionales por litro, sin disminuir la potencia androgénica del tejido testicular. Danby (1940) también demostró que el testículo puede sintetizar testosterona, pues si se inyecta dehidroisoandrosterona, androste-

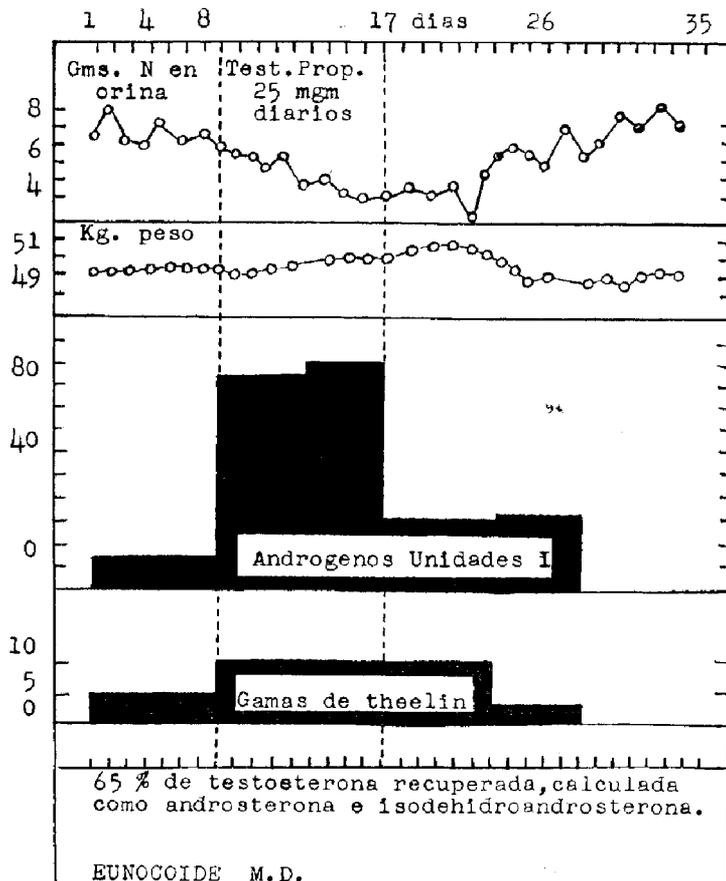


Figura 10: Excreción de andrógeno de un eunucoide durante la administración de propionato de testosterona (según Koch).

nediolo o androstenediona en la sangre que atraviesa el testículo, se nota un aumento de actividad androgénica de 100 a 300 por ciento. Estos experimentos sugieren que algunos o todos los esteroides inyectados se convierten en el testículo en testosterona.

La inactivación de la testosterona y metil testosterona por el hígado, ha sido demostrado por muchos autores. Cuando se inyecta testosterona en la sangre, los andrógenos urinarios no aumentan y desaparecen en un término de 24 horas, pero se siguen segregando en la bilis (Paschkis, Cantarow,

Rakoff y Hansen y Walkling, 1944). El metabolismo de los andrógenos está perturbado en los enfermos con cirrosis hepática (Koch, 1942, etc.), pero no se puede asegurar que sea debido exclusivamente a la enfermedad hepática, puesto que también existe atrofia testicular, pudiendo ser ésta debida a la inactivación de los estrógenos por el mismo hígado que antagoniza la función del testículo, además existen perturbaciones metabólicas generales no específicamente hormonales.

Entre las sustancias androgénicas eliminadas en la orina, nunca se

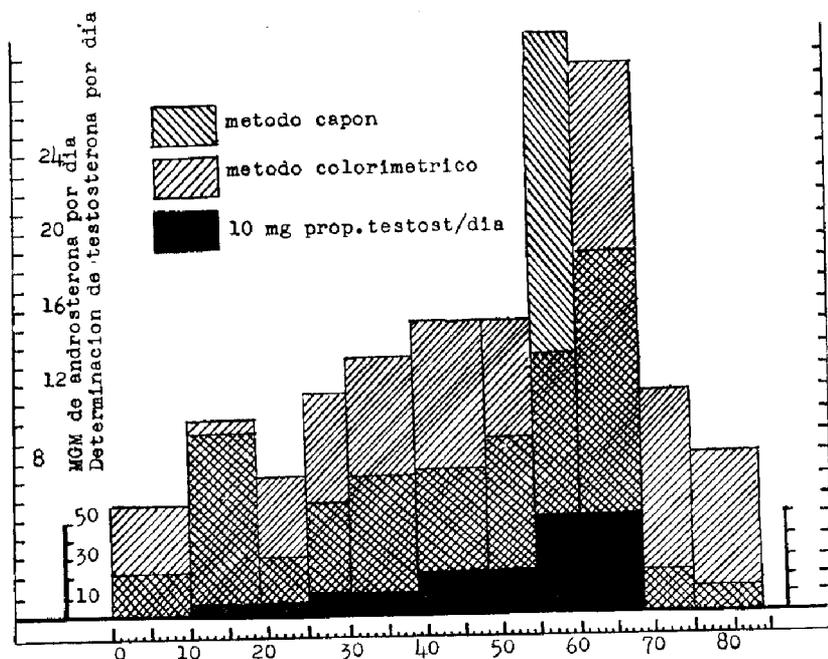


Figura 11: Excreción de andrógenos de un eunucoide (según Koch).

encontró la testosterona y el hombre es el ser que excreta las cantidades mayores de esteroides sexuales urinarios, no habiéndose encontrado cifras tan altas en ningún otro mamífero. El hombre castrado o hipogenital excreta en la orina los mismos esteroides que el hombre normal, pero en menor cantidad; esto demuestra que existe otro sitio que el testículo para la producción de andrógenos, con toda probabilidad debe ser la corteza suprarrenal.

Puesto que se sabe que la testosterona es la hormona segregada por el testículo humano y que algunos de los andrógenos hallados en la orina son productos de su metabolización en el organismo, deberán éstos aumentar en la orina cuando se administra testosterona exógena (Fig. 10 y 11).

Pues, es lo que se observa cuando a individuos normales o pacientes con insuficiencia gonadal (Hoskins y colab., 1939) son tratados con testosterona; existe un marcado aumento de los andrógenos urinarios (Callow, 1939, Dorfman, Cook y Hamilton, 1939, Hoskins, 1939-40) hecho que concuerda con lo observado en el mono chimpancé (Fish y Dorfmann, 1944).

Es muy curiosa la observación efectuada que contrasta con lo dicho anteriormente y es respecto a la administración de metil testosterona, pues no se ha podido observar consecutivamente a su administración un aumento de la excreción de los andrógenos urinarios. La suerte que sigue la metil testosterona en el organismo por ahora es desconocida.

Fermentaciones de esteroides sexuales por bacterias específicas fué observado por varios autores (ver Koch, 1942); tal vez esas oxidaciones, reducciones e hidrogenaciones que involucran ciertos tejidos del organismo humano y algunos de los productos de degradación de los andrógenos que se encontraran en la orina, sean debidos a la influencia de la flora intestinal.

### ACCION METABOLICA

Los andrógenos despertaron la atención al comienzo de su empleo porque ejercían ciertos efectos que no se limitaban a la esfera sexual. Uno de estos efectos es sobre la calorígenes. Así se pudo observar en los eunucos un aumento del metabolismo básico (Kenyon y colab., 1938) después del tratamiento con propionato de testosterona (Thonisson y Heckel, 1939) y con metil testosterona por vía bucal (McCullagh y Rossmiller, 1941).

Acción anabólica de los andrógenos fué observada (Kochakian y Mur, 1935-36-37) en el perro castrado. Efectos semejantes fueron notados en eunucoïdes tratados con propionato de testosterona, por Kenyon (1938), quien comprobó retención de nitrógeno, creatina, fósforo inorgánico, sulfato inorgánico, sodio, cloruros, potasio y agua. No son efectos secundarios al desarrollo genital y según Kenyon deben ser interpretados como acción somatotropa, todavía mal conocida. Los mismos efectos han sido descriptos por McCullagh y Rossmiller (1941) en eunucoïdes tratados con metil testosterona por vía bucal.

### OTRAS ACCIONES

Es posible que contribuya a la involución del timo (Korenchenvsky, Dennison y Simpson, 1935, etc.).

El propionato de testosterona (Chiodi, 1938) produce profunda atrofia del timo de ratas enteras o castradas de ambos sexos. Según Chiodi la hormona masculina destruye los timocitos.

De acuerdo a Korenchenvsky, Dennison y Simpson (1935) los andrógenos previenen la hipertrofia suprarrenal consecutiva a la castración en ratas de ambos sexos, asimismo se evitan las modificaciones de la zona X de la laucha castrada (Deanesly y Parkes, 1937). La pérdida de peso que acontece en el hígado, corazón y riñón (Korenchenvsky y colab., 1935) consecutiva a la castración es evitada por los andrógenos, además ejercen una acción protectora contra la lesión renal del sublimado, exageran la hipertrofia renal compensadora e inhiben o retardan la hidronefrosis ocasionada por la ligadura del ureter (Selye y Friedman, 1941, Ludden y colab., 1941). Estos efectos pueden considerarse como metabólicos.

### EFFECTOS EN EL SEXO FEMENINO

Los andrógenos actúan en la hembra estimulando órganos rudimentarios tales como el clítoris (Korenchenvsky, 1939), las glándulas periuretrales, los vestigios de próstata femenina. Provocan el crecimiento de caracteres sexuales secundarios, tales como la vagina y el útero. Combinados con estrógenos se observan cambios particulares en los caracteres sexuales de la hembra y también del macho (del Castillo y Pinto, 1937).

La testosterona inhibe el ciclo menstrual y vaginal en la mona y en la mujer (Zuckerman, 1937, Hartman, 1937, Gaines y colab., 1938, Papanicolaou y colab., 1938, Salaber y del Castillo, 1939).

En las ratas hembras y machos normales y castradas, el benzoato de testosterona provoca el desarrollo mamario; hecho que no se observa en los animales hipofisoprivos (Selye, Mac Ewen y Collip, 1936-37). La testosterona tiene efectos variados en la mujer, algunas veces estrogénica, otra progesterogénica, anti-estrogénica y finalmente efectos arrenomiméticos.

### ACCION SOBRE EL DESARROLLO DEL SEXO

El sexo está determinado genéticamente por los cromosomas sexuales. Pero además, existen pruebas evidentes que demuestran que el desarrollo de las gonadas y de los caracteres sexuales secundarios está determinado por factores hormonales y los andrógenos con los estrógenos, desempeñan un papel importante.

Con el empleo de la testosterona y hablando en términos generales, ha sido posible influenciar el desarrollo de ambas gonadas y de los caracteres sexuales secundarios en algunos vertebrados, pero no en los mamíferos. Por ejemplo en el ambliostoma, la testosterona cambia parcialmente el ovario en testículo (Burns, 1938-39, etc.). En las aves, masculiniza los caracteres

sexuales secundarios del embrión genéticamente hembra, pero no cambia el ovario en un testículo (Dantschakoff, 1938). Muchos otros experimentos tienen el mismo sentido de los mencionados. En síntesis, se puede decir, que los andrógenos de los mamíferos pueden modificar, en cierta medida los caracteres sexuales, pero no cambian el sexo, que pre-existe de acuerdo a su determinación genética cromosómica.

## SIGNIFICACION CLINICA DE LA TESTOSTERONA

La apreciación de los efectos de la testosterona en el hombre no ha sido tarea sencilla. Varios motivos contribuyeron a ello; los pacientes en los cuales fué utilizada, era el primer escollo que se presentó, pues muchas veces eran síndromes complicados, ya sea porque existieran repercusiones en otras glándulas o que hubiesen alteraciones secundarias directas o indirectas en otros organismos; la dificultad para poder examinar y estudiar su acción en los diferentes tejidos; el testículo sí bien se presta para su examen comparativo, en cambio, con bastante frecuencia, los enfermos no permiten que se les efectúe una o más biopsias del mismo.

Los pacientes tributarios de esta medicación pueden clasificarse en dos grupos: a) con insuficiencia androgénica, aquí como medicación sustitutiva y, b) sin insuficiencia androgénica, en los cuales el medicamento se utiliza ya sea por su acción metabólica, farmacodinámica o de antagonismo hormonal.

Los efectos pueden agruparse en la siguiente manera. a) desarrollo, maduración y mantenimiento de los caracteres sexuales; b) acción sobre el crecimiento somático y c) influencia sobre la personalidad.

### a) INFLUENCIA SOBRE LOS CARACTERES SEXUALES

La administración de testosterona provoca la masculinización y se logra hacer desaparecer muchos de los síntomas debidos a la insuficiencia gonadal (Foss, 1937, Kenyon y colab., 1937, Hamilton, 1937).

Con esta terapéutica sustitutiva se ha podido observar una rápida y constante mejoría en las funciones genitales, más marcada en los individuos jóvenes; se observa aparición de erecciones, a veces a pocas horas de su administración (McCullagh, 1939). Así mismo, se manifiesta la libido y el orgasmo se desenvuelve con caracteres normales, sea por masturbación o por coito. El pene experimenta un evidente desarrollo en muchos casos (Tager, 1942), empieza a las pocas semanas y alcanza su límite máximo entre los 6 y los 9 meses.

El monte de Venus se vuelve a cubrir de vello, pudiendo tardar en normalizarse hasta dos años. En las axilas, el pecho y la cara el pelo crece y este crecimiento depende del estado y tiempo de la insuficiencia.

Las cualidades acústicas de la voz se modifican en el sentido que se aproxima a la voz masculina del hombre adulto, pero estas modificaciones son las que más tardan en hacerse presente. El escroto aumenta de tamaño, sin guardar ninguna relación con el desarrollo del testículo y este no se modifica; la próstata también se desarrolla, pero parece que no alcanza al desarrollo normal (Hamilton, 1941).

Se observan pérdidas seminales nocturnas y con mayor cantidad de semen. En la orina se ha podido notar una mayor eliminación de andrógenos (McCullagh, 1933, Nathanson y Towne, 1939) que se evidencia a las pocas horas de inyectar el propionato de testosterona, para disminuir a las 48 horas, pudiendo a veces, quedar aumentado varios días. Los niveles altos de eliminación de andrógenos urinarios pueden servir como guías para el tratamiento adecuado (Dorfman y Hamilton, 1939-41). Por lo general la piel del enfermo que padece de insuficiencia androgénica es pálida, seca, poco elástica y arrugada; después del tratamiento aumenta su coloración y su turgencia, en una palabra, recobra paulatinamente los caracteres de la piel normal (Edwards, 1941, Hamilton, 1938).

### ACCION SOMATOTROPA

La configuración corporal también tiende a la normalización, es más evidente en los pacientes delgados y es debido a la acción que ejerce la droga sobre el trofismo muscular y el esqueleto. Es indudable que la testosterona posee una influencia de estimulación sobre la producción del crecimiento estatural. (Webster 1938-39, Monricard y Bize 1937, Rapfogel 1940, etc.).

Ha sido observado en enanos de origen hipofisario jóvenes (Thompson, Heckel y Thompson 1944) que fueron tratados con gonadotrofina corionica y hormona sexual masculina una rápida aceleración del crecimiento semejante al que ocurre normalmente en la pubertad. Se aconseja iniciar el tratamiento antes que se produzca la soldadura de los cartílagos conjugales.

### C) INFLUENCIA SOBRE LA PERSONALIDAD

Por los resultados terapéuticos obtenidos, no se infiere que las alteraciones de la función testicular estén directamente vinculadas, con la constitución psicológica del paciente. Los hipogenitales, sean pre o post puberales su personalidad es masculina, asimismo sus actividades o inclinaciones. Como con-

secuencia de la incapacidad genital se crea una sensación de inferioridad, con ansiedad y estados depresivos. Las reacciones son variadas en tipo e intensidad, dependen de la constitución psico-somática de cada sujeto. La terapéutica con la hormona masculina aumenta la libido en su aspecto psíquico y físico y conduce a actividades sexuales del tipo de la masturbación o del mismo coito. (Tager 1942. etc.). Se observa aumento de la energía, sensación de bienestar y optimismo; espíritu de lucha y aún de agresividad hacia el ambiente en que viven con una mayor estabilidad emocional (Carmichael y Kenyon 1938, Vest y Howard 1939) sin excluir sensación de afecto o de amor (Kosanin y Biskind 1943).

Todos los autores que se han ocupado con seriedad y capacidad del tema sostienen que el hipogonitalismo no tiene nada que ver con la homosexualidad y en este caso se trata de perturbaciones psicológicas independientes de la insuficiencia androgénica.

### INDICACIONES TERAPEUTICAS

Desde luego que la indicación terapéutica más definida de los andrógenos está dada por los casos de castración bilateral: y los pacientes que sufren de insuficiencia gonadal, pero que no son castrados.

Antes de iniciar el tratamiento hay que considerar dos aspectos: primero el estado funcional y después el estado anatómico del aparato genital. Hay pacientes que con escaso desarrollo anatómico son normales desde el punto de vista funcional; esta categoría de sujetos, en términos generales no deberá ser sometida a la terapéutica androgénica, pues, además de ser difícil la apreciación del grado de insuficiencia, los resultados pueden ser muy mediocres y con posibles derivaciones psíquicas, en un individuo que hasta ese momento estaba muy conforme con su situación.

En los niños y adolescentes, la hipoplasia genital puede ser la única manifestación o bien estar asociada con obesidad y con perturbaciones del crecimiento, sea el retardo o la exageración. En los niños que presentan hipoplasia genital sola o con criptorquidia o con obesidad y delimitando más o menos el síndrome conocido como distrofia adiposohipogenital, en general se opina que no debe utilizarse la medicación con testosterona, es preferible el empleo de las gonadotrofinas, a falta de otra cosa mejor y muchas veces la experiencia demuestra que la mayoría de estos niños se normaliza sin ninguna terapéutica endocrina. Ya hace mucho Cushing habló del hipogonitalismo de la pubertad como una cuestión casi normal.

Tampoco debe olvidarse que antes de esgrimir la medicación androgénica deberán administrarse los preparados tiroideos, ya que muchas veces son

útiles en las insuficiencias gonadales de ambos sexos. Es claro que deberán eliminarse los muchachos que sufran de insuficiencias gonadales originadas por causas extra-endocrinas, tales como malformaciones congénitas, lesiones cardíacas, renales, metabólicas, etc.

En los adolescentes que además del hipogenitalismo presentan escaso desarrollo o constituyen verdaderos enanismos, la testosterona tiene su indicación justificada. Pues se sabe por las primeras demostraciones de Kenyon (1937-39) y las recientes de Thomsen (1944) la influencia que posee la testosterona sobre el crecimiento, actuando sobre el desarrollo esquelético, muscular y sobre la mayoría de los tejidos del cuerpo. Provoca el cierre de las epífisis, pero no afecta el desarrollo estatural normal. Como estímulo de crecimiento no pasa los límites normales y no provoca gigantismo.

Cuando el esqueleto va tomando en los adolescentes proporciones eunucoides, deberá prescribirse esta terapéutica, puesto que evitará esas deformaciones y además detiene el desarrollo exagerado estatural como ha sido probado ya repetidas veces en jóvenes acromegálicos con tendencia al gigantismo. En una palabra, deberá evitarse que el período de crecimiento se prolongue más allá del tiempo cronológico que corresponde al cierre de las epífisis.

La prescripción de testosterona en casos de importancia deberá ser precedida por un estudio muy detenido, deberá tenerse en cuenta que la impotencia es solamente un síntoma y puede ser ocasionada por una insuficiencia testicular intercurrente, puede tener un origen neurogénico. circunstancia esta, la más frecuente y puede estar relacionada con enfermedades orgánicas genitales y extragenitales. Muchas veces es imposible establecer el origen endocrino, podrá intentarse el tratamiento de prueba una o dos semanas y aún así la cuestión no queda decidida, pues hay un grupo de psicópatas que sufren de impotencia y que mejoran, eso sí, transitoriamente, con cualquier tipo de medicación, son la mayoría de los casos curados con "glándula fresca"; que no hay más que observarlos durante un tiempo suficiente para poder comprobar que vuelven a presentar las perturbaciones del comienzo. Se sabe que el testículo desempeña dos funciones: 1º la producción de testosterona por sus células intersticiales y 2º, la producción de células germinales por los tubos seminíferos. La producción de testosterona se relaciona con el individuo, lo hace apto para la vida reproductiva y la producción de espermatozoides se relaciona con la perpetuación de la especie. La insuficiencia de las células de Leydig es paralela a la aptitud para la fecundación, vale decir, insuficiencia androgénica significa esterilidad mientras que la esterilidad no siempre va acompañada de insuficiencia androgénica, es decir, testículos que producen cantidades normales de testosterona, pero que no producen espermatozoides.

Existe todavía una situación confusa en lo que respecta al valor terapéutico de los andrógenos sobre la insuficiencia seminal.

Muchas observaciones en la especie humana prueban que la testosterona puede ocasionar oligospermia (Heckel 1939, McCullagh y McGurl 1939-40, Hamilton y Wolf 1940, Kenyon 1938, Rubinstein y Kurland 1940, Heckel y Steinmetz 1941), siendo transitoria y una vez que se suprime el medicamento el recuento de espermatozoides se normaliza; la cantidad de líquido seminal se conserva siempre normal. Del examen actual de los trabajos publicados relacionados con la acción terapéutica de la testosterona sobre la insuficiencia seminal no se puede sacar ninguna conclusión (Pullen, Wilson y colab. 1942) y se puede decir que todavía no existe ninguna hormona que pueda ser utilizada como activante específica para la espermatogénesis (Hotchkiss 1944).

Por su acción de antagonismo hormonal o metabólica el ginecólogo posee actualmente un elemento más en su arsenal terapéutico.

En la mujer está indicada la testosterona: 1º en la menopausa, particularmente en las pacientes que sufren de tufaradas de calor y que el tratamiento con estrógenos provoca hemorragia uterina o en todo caso la asociación de estrógenos y andrógenos (Greenblatt 1942); 2º Cuando los estrógenos o progesterógenos no alivian los dolores de la ciclomastopatía que se observa en el síndrome de retención pre-menstrual, la testosterona da por lo general excelentes resultados; 3º Para suprimir la lactancia, es mejor que los estrógenos; 4º En los dolores de la dismenorrea; 5º En las hemorragias funcionales y cuando se sospecha la endometrosis y en ciertos casos de fibromiomas; 6º En la frigidez con probabilidades de éxito sobre todo en las mujeres que anteriormente tuvieron libido normal.

En los síndromes en los cuales se sospecha una insuficiencia del testículo o que los andrógenos fueron ensayados por su acción farmacodinámica, corresponde preservar de la hipertrofia de la próstata en la cual no está probada su eficacia. En la miotonía atrófica (Hesser, Langworthy y Vest 1940) solo dos casos han sido publicados que sufrían además de hipogenitalismo, estos resultados todavía no han sido corroborados.

En muchos estados psicopáticos también ha sido utilizada, en la actualidad los resultados son de difícil apreciación, las mejorías ostensibles se obtienen en pacientes que además de su psicopatía son hipogenitales; los efectos benéficos obtenidos en otros casos pueden ser meras coincidencias, acción de la sugestión, etc.

Existen algunas observaciones de índole experimental (Ratschow y Klostemann 1938, Korenchensky, Hall, Burbank y Cohen 1941, etc.) en donde se comunica que los andrógenos poseen alguna acción sobre los vasos

y el corazón. La aplicación de esas propiedades con objeto terapéutico fué extendida a la especie humana.

Un grupo de pacientes con perturbaciones vasculares periféricas orgánicas (Edwards, Hamilton y Duntley 1939, Walker 1940-42, Arndt 1939, Wolfgang 1942) fué tratado con testosterona. Según los autores se pudo observar una mejoría subjetiva y objetivo, que se manifiesta por disminución del dolor y mayor capacidad para el ejercicio, normalización del color y de la temperatura cutánea, curación de úlceras gangrenosas y mejoría del pulso periférico.

Resultados igualmente favorables se han publicado en enfermos que sufren de angina de pecho y de hipertensión arterial (Bonnell, Pritchelt y Rarden 1941, Lesser 1942, Ham 1942, Steinach y colab. 1938, Walker 1942, Schittenhelm 1942, etc.). Por el momento no se puede emitir un juicio seguro sobre el empleo de los andrógenos en estos pacientes, las observaciones son escasas, el tiempo transcurrido no es mucho e intervienen varios factores que dificultan la exacta interpretación de los resultados.

### LIMITACION Y PELIGROS

Las dosis excesivas de testosterona pueden acarrear perturbaciones que por su origen se pueden clasificar en dos grandes grupos: 1º trastornos en relación con los caracteres sexuales y 2º alteraciones de origen metabólico.

Las dosis excesivas en el niño pueden ocasionar el síndrome de pubertad precoz, que es reversible quedando indefinidamente ciertas perturbaciones, tales como el cierre prematuro de las epífisis óseas, dejando en consecuencia para siempre unas proporciones esqueléticas anormales. Se ha visto muchas veces que la testosterona provoca azoospermia y depresión de la función gonadotropa del lóbulo anterior de la hipófisis, es cierto que son alteraciones reversibles, pero individualmente pueden tener mayores consecuencias.

Su empleo es peligroso en hipertensos acentuados, arterioesclerosis con enfermedad cardíaca y en casos de insuficiencia renal. En la mujer está perfectamente probado que puede causar cierto grado de virilización. Se ha exagerado mucho este peligro, pues la virilización aparece con dosis excesivas. Es una droga que tiene sus perfectas indicaciones en el sexo femenino, que presta una gran ayuda en el tratamiento de algunas ginecopatías y muchas veces constituye el mejor tratamiento. Cuando se usa, sin discriminación puede provocar acné en la cara y en la espalda, voz gruesa, aumento del tamaño y de la fuerza de los músculos, virilización pilar, desarrollo exagerado del clítoris, mayor líbido y orgasmo. Casi todos estos síntomas regresan,

pero se ha observado casos que han quedado con alteraciones permanentes (Hamblen 1942).

Los síntomas dependientes de las perturbaciones metabólicas se relacionan con la hipoproteïnemia. Pues se sabe que la testosterona provoca retención de nitrógeno, en individuos normales y en pacientes con varias lesiones: pero al provocar la retención de nitrógeno es decir la formación de proteínas en los tejidos se provoca también la hipoproteïnemia (Kenyon 1942, Abels, Nelson, Young y Taylor 1944).

En pacientes con tendencia a la hipoproteïnemia los andrógenos la exageran, trayendo en consecuencia edemas sobre todo en los miembros inferiores y agravación de otros síntomas como ha sido observado en la nefrosis. También en eunucoïdes se ha notado después del empleo de la metil testosterona por vía bucal, la ginecomastia, inconveniente este que limita el empleo del medicamento.

#### EMPLEO DE LA TESTOSTERONA: POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION

Del grupo de los andrógenos los utilizados preferentemente con fines terapéuticos son la testosterona, el propionato de testosterona y la metil testosterona. El propionato de testosterona se administra por vía intramuscular y la testosterona en comprimidos debajo de la piel. Por vía oral el propionato de testosterona o la testosterona es poco activa, es absorbida por el tubo digestivo y se comprueba su eliminación renal en su producto de metabolización, la androsterona (Dorfman, Cook y Hamilton 1939, Callow 1939, Dorfman y Hamilton 1939). La administración de hormonas en forma de comprimidos para colocar debajo de la piel fué ideado por Deanesly y Parkes el año 1937. Este método se ha mostrado de una gran eficacia en la administración de hormonas puras y en la actualidad ocupa un lugar importante en la terapéutica. Tiene una amplia base experimental (Forbes 1941, Vest, Drew y Langworthy 1941). La implantación subcutánea de comprimidos se caracteriza por: a) la cantidad de hormona absorbida del cristal implantado está en relación con la superficie más que con el peso; b) la densidad de las tabletas es un factor importante en la tasa de absorción y c) los andrógenos implantados son absorbidos en el siguiente orden de rapidez descendente: testosterona, metil testosterona, monopropionato y dipropionato de testosterona (Howard y Jewelt 1942). En la actualidad, se expenden en el comercio comprimidos de diferente peso y forma; basándose en los trabajos experimentales y clínicos (Howard y Vest 1939, Biskind, Escamilla y Lissner 1941). Se colocan estos cristales debajo de la piel de la región interescapular o en la

línea axilar media a nivel de las últimas costillas. Es una técnica simple de cirugía menor. Habrá que tener siempre la precaución de colocar el comprimido o "pellets" a unos 6 o 7 cm. de la línea de incisión. No provoca mayores inconvenientes y como hemos tenido oportunidad de observarlo, al 2º o 3º día el paciente no siente el menor dolor. En algunos casos en que el dosaje fuera excesivo los comprimidos se extrajeron.

Los comprimidos de testosterona tienen su mejor indicación en el eunucidismo, y se implantan alrededor de 900 a 1000 mg. y cuando la reabsorción se ha producido se vuelven a implantar de nuevo, ya sea por medio de incisión de la piel o por un trocar (Vest y Howard 1939). El procedimiento de implantación de cristales de testosterona se recomienda en la insuficiencia testicular acentuada, es decir, cuando es necesario un tratamiento intenso y prolongado. Cuando se requieran dosis medianas o pequeñas no debe utilizarse, pues existe el peligro del hiperdosaje, es el caso de los niños, en donde puede ocasionar pubertad precoz o excesiva y en la mujer con su desagradable consecuencia, la virilización.

El ester de la testosterona, el propionato es la medicación más conveniente para la administración por vía intramuscular. En el comercio se expenden ampollas con 5, 10 y 25 mg. de propionato de testosterona en 1 c.c. de solución aceitosa. Esta forma es tal vez la más adecuada, porque es la más fácil de dosificar. Su indicación apropiada son las diversas ginecopatías en las cuales se emplean los andrógenos ya sean las ciclomastopatías o aún cáncer del seno (Fels 1944), en este caso en dosis masivas; metrorragias funcionales, algomenorreas y perturbación del climaterio.

Recuérdese en términos generales, que la tensión premenstrual con mastodinia o la algomenorrea están dentro de las dosis de 50 a 200 mg. a razón de 10 mg. diarios o día por medio; las hemorragias funcionales entre 200 y 600 mg. dosis total y cuando se quiera provocar la amenorrea será necesaria la dosis de 700 mg.

En los eunucos o eunucoides la dosis diaria es de 20 a 25 mg. de propionato, por vía intramuscular parece la más adecuada (Kenyon 1938, Hamilton 1939).

En los niños hipogenitales con trastornos de crecimiento no conviene bajar de 30 mg. por semana y de esa cifra como límite inferior se aumentará hasta obtener resultados terapéuticos ostensibles en el aspecto sexual y metabólico, particularmente en el estado del esqueleto.

También se ha utilizado, más bien a título experimental, la aplicación de andrógenos por vía percutánea. Es un método sencillo y de fácil realización, pero tiene el grave inconveniente en la dificultad de mantener un nivel

adecuado de la tasa de andrógenos en el organismo y además está sujeto a la constancia y disposición del paciente para ejecutarlo.

Se puede decir que casi el único andrógeno activo por vía oral es la metil testosterona. Fué demostrado por Miescher y Tschopp (1938), que la metil testosterona conserva mayor actividad que la testosterona cuando se administra por la boca y esta droga es la más activa de todos los andrógenos (Ruzicka y Rosemberg 1936). La actividad por la boca es 3 o 4 veces menor que el propionato por vía intramuscular. De 50 a 200 mg. diarios en el hipogenitalismo mantienen la cantidad más conveniente de acción (Foss 1939, Byron y Katzen 1941). El dosaje de la metil testosterona tiene su importancia, la buena posología permite los mejores resultados. Algunos autores prefieren colocar las tabletas debajo de la lengua (Jöel 1942). Por este procedimiento la absorción es rápida por la boca y se evita la inactivación por el hígado, pasando a la circulación arterial y por ende a los órganos efectores. En el comercio existen, entre muchas, tabletas de 5 mg. y 10 mg. Su dosaje varía de 5 a 30 mg. diarios cuando se utiliza en los trastornos femeninos de la menopausa como tufaradas de calor, prurito, leucoplastia, o kraurosis vulvar: en la nerviosidad o en el insomnio, 15 mg. diarios generalmente son necesarios. Se tolera perfectamente, no provoca náuseas, ni vómitos. Los peligros de la virilización se vigilarán cuidadosamente, además son reversibles y aparecen con dosis por arriba de 900 mg. (Jöel 1942).

En el hipogenitalismo, es donde la dosis diaria debe ser más alta, su efectividad empieza por arriba de los 40 mg. pudiendo administrarse hasta 300 mg. diarios. Se obtendrán todos los resultados que se notan con el propionato de testosterona. (Pratt 1941, Escamilla y Lisser 1941), con el inconveniente que se puede observar ginecomastia, cuyo significado no se conoce y hecho curioso, el título de los andrógenos urinarios no aumentan.

La metil testosterona puede reemplazarse por vía bucal, en todas sus indicaciones, a la testosterona y a sus esteres, baste recordar que se necesitan dosis 3 a 4 veces mayores.

### CONSIDERACIONES GENERALES

La síntesis del propionato de testosterona representa desde el punto de vista del conocimiento de la fisiología del testículo un progreso fundamental. La testosterona, como hormona sexual masculina, desempeña un papel biológico esencial, al desarrollar y mantener los órganos de la reproducción, al asegurar la aptitud para la fecundación y contribuir para que se cumplan todas las funciones que se relacionan con la propagación de la especie.

El empleo terapéutico de esta hormona se ha deducido en ancha medida

de los conocimientos, que han llegado de la química biológica y de la fisiología experimental. Su acción fisiológica en la especie humana ha sido deducida de las observaciones clínicas en las cuales era aparentemente ausente, tales como los casos de castración terapéutica o accidental o pronunciadas insuficiencias del testículo.

Se ha llegado a conocer que en cierta medida puede servir admirablemente como medicación sustitutiva y en otros estados patológicos es un agente eficaz por su acción farmacodinámica.

Para su empleo clínico se utilizan: la testosterona cristalizada en forma de comprimidos que se implantan debajo de la piel; el propionato de testosterona en solución aceitosa por la vía parenteral y finalmente la metil testosterona por vía enteral.

Su principal indicación la constituyen los casos de insuficiencia testicular y los de castración, ya sea que se trate del niño o del adulto. Es muy discutido su empleo en los pacientes de edad puberal que presentan discreta insuficiencia gonadal.

En el sexo femenino también desempeña su papel importante, es un agente terapéutico eficaz. Se ha exagerado demasiado el peligro de la virilización.

Sus contraindicaciones están regidas por el diagnóstico adecuado del paciente.

Es conveniente recordar que esta medicación es sustitutiva muchas veces y otras es inespecífica. La dosificación adecuada es esencial, su correcta administración apareja su mejor rendimiento y la inconveniente dosificación puede ocasionar fracasos y trastornos al organismo. Dentro de las condiciones generales, cada caso requiere su consideración particular de acuerdo a la intensidad de la lesión, constitución y reaccionabilidad individual.

No siempre se ha el empleo juicioso de un agente terapéutico y la testosterona ya ha recibido ese "mal trato". Con la incorporación en la terapéutica de los andrógenos químicamente conocidos y rigurosamente titulados, quedan sustituidos en consecuencia todos los extractos de testículo.

Ha sido usada muchas veces en forma inapropiada en cuadros clínicos disparatados. Existen trabajos que demuestran que algunos pacientes mejoraron también cuando se les inyectó solamente aceite esterilizado. Cuando es convenientemente indicada es muy útil y su mal uso trae el descrédito.

#### BIBLIOGRAFIA

- Adarbanel A. R., Radamur H. M. and Silberman D. — Am. J. Obst. and Gynec., 1940, 39, 332.  
Abels J. C., Nelson F., Young M. A. and Taylor H. C. — J. Clin. Endocrinol. 1944, 4, 198.

- Abumada J. C., Salaber J. C., Salaber J. A. y del Castillo E. B.* — *Rev. Méd. Lat. Amer.*, 1941, 27, 313.
- Andrews F. N.* — *Proc. Exper. Biol. and Med.*, 1940, 45, 867.
- Arndt H.* — *Wien. med. Woch.*, 1939, 89, 222.
- Berthold A. A.* — *Arch. f. Anat. Physiol. u. wissarsch. Med.*, 1899, 42.
- Bonnell R. W., Pritchett C.P. and Rarden T. E.* — *Ohio State M. J.*, 1941, 37, 55, 4.
- Burrows H. and Kenraway A. M.* — *Am. J. Cancer.*, 1934, 20, 48.
- Burrows H.* — *Am. J. Cancer.*, 1935, 23, 490.
- Burns R. F.* — *Anat. Rec.*, 1938, 71, 447.
- Burns R. F.* — *Anat. Rec.*, 1939, 73, 73.
- Butenandt A. und Hanisch G.* — *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1935, 18, 1264.
- Byron C. S. and Katzen P.* — *J. Clin Endocrinol* 1941, 1, 559.
- Callow N. H.* — *Biochem. J.*, 1939, 33, 559.
- Carmichael H. T. and Yengon H. T.* — *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1938, 40, 717.
- Chiodi H.* — *El Timo. Ed El Ateneo, Bs. As.*, 1938.
- Carl H. G., Segaloff A. and Nelson W. O.* — *Endocrinol.*, 1943, 33, 186.
- David K.* — *Acta Brev. Neerlandica* 1935, 5, 108.
- Dand K., Dingemarse E., French J. and Laqueur E.* — *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1935, 253, 281.
- Dauby M.* — *Acta Brev. New.*, 1938, 8, 186.
- Dauby M.* — *Endocrinol.*, 1940, 27, 236.
- Pantschakoff W.* — *Erg. Physiol.*, 1938, 40, 101.
- del Castillo E. B. y Pinto A.* — *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 1937, 13, 426.
- de Jongh S. E.* — *Arch. Inter. Pharmakol. Therap.*, 1935, 50, 348.
- Deasnesly R. and Parkes A. S.* — *Proc. Roy. Soc. London S. B.*, 1937, 124, 279.
- Deasnesly R. and Parkes A. S.* — *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1937, 26, 393.
- Dorfman R., Cook J. W. and Hamilton J. B.* — *J. Biol. Chem.*, 1939, 130, 285.
- Dorfman R. J. and Hamilton J. B.* — *J. Clinical Endocrinol.*, 1941, 1, 332.
- Dorfman R. I. and Hmailton J. B.* — *Investigation*, 1939, 18, 67.
- Edwards E., Hamilton J. B., Duntley S. Q. and Hubert G.* — *Endocrinol.*, 1941, 28, 119.
- Escamilla F. R. and Lisser H.* — *J. Clin. Endocrinol.*, 1941, 1, 663.
- Edwards E. A., Hamilton J. B. and Duntley S. Q.* — *New. England. J. Med.*, 1939, 220, 865.
- Fels E.* — *J. Clin. Endocrinol* 1944, 4, 121.
- Fish W. R. and Dorfman R. I.* — *Endocrinol.*, 1944, 35, 22.
- Fish W. R. and Dorfman R. I.* — *Biol. Chem.*, 1942, 135, 349.
- Foss G. L.* — *Lancet* 1938, 2, 1284.
- Foss G. L.* — *Lancet*, 1937, 2, 1307.
- Foss G. L.* — *Brit. M. J.*, 1939, 2, 11.
- Gallagher T. F. and Koch F. C. J.* — *Biol. Chem.*, 1929, 84, 495.
- Gallagher T. F. and Koch F. C.* — *J. Pharmacol. and Exp. Theraph.*, 1930, 40, 327.
- Gallagher T. F. and Koch F. C.* — *Proc. Biol. Chem.*, 1933, 47, 8.
- Greenblat R. B.* — *J. Clin. Sndocrinol.*, 1942, 2, 665.
- Ham L.* — *J. Clin Endocrinol.*, 1942, 2, 575.
- Hamilton J. B. and Wolf J. M.* — *Endocrinol.*, 1938, 22, 360.
- Hamilton J. B. and Hubert G.* — *Science*, 1938, 88, 481.
- Hamilton J. B. and Dorfman R. I.* — *J. Clin. Investigation* 1939, 18, 67.
- Hamilton J. B.* — *J.A.M.A.*, 1941, 116, 1903.

- Hamilton J. B. — *Endocrinol.*, 1937, 21, 269 y 744.
- Hamilton J. B. — *Endocrinol.*, 1938, 23, 53.
- Hamilton J. B. — *Proc. Exper. Biol. and Med.*, 1936, 35, 386.
- Heckel N. J. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1939, 40, 658.
- Heckel N. J. — *J. Urol.*, 1940, 43, 286.
- Heckel N. J. and Seimmez J. — *J. Urol.*, 1941, 45, 118.
- Hellbaunn A. H. and Greep R. O. — 1943, 32, 33.
- Hertz R. and Meyer R. K. — *Endocrinol.*, 1937, 21, 756.
- Hesser F. A., Langeworthy J. B. and Vest S. A. — *Endocrinol.*, 1940, 26, 241.
- Hisaw F. L., Greep R. O. and Fevold H. L. — *Anat. Rec.*, 1936, 67, (suppl.) 50.
- Hoskins W. H., Coffman J. R., Koch F. C. and Kenyon A. T. — *Endocrinol.*, 1939, 24, 702.
- Hoskins W. H., Beach G. W., Coffman J. R. and Koch F. C. — *Endocrinol.*, 1941, 28, 651.
- Hotchkiss R. S. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1934, 3, 117.
- Hotchkiss R. S. — *Fertility in Men*. Lippincott Co, 1944.
- Howard J. E. and Jewt H. J. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1942, 2, 107.
- Joel Ch. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1942, 2, 116.
- Kenyon A. T. — *Conference on Bone and Wound Healing. Second Meeting* 1942, 61.
- Kenyon A. T. — *Endocrinol.*, 1938, 23, 121.
- Kenyon A. T., Gallager T. F., Peterson D. H., Dorfman R. I. and Koch F. C. — *J. Clin. Invest.*, 1937, 16, 705.
- Kenyon A. T., Sandiford Y., Bryan A. H., Knowlton K. and Koch F. C. — *Endocrinol.*, 1938, 23, 135.
- Koch F. C. — *Bull. N. York Acad. Med.*, 1938, 14, 655.
- Koch F. C. — *Biological Symposia*, 1942, 9, 41.
- Korenchevsky V., Dennison M. and Simpson S. L. — *Biochem. J.*, 1935, 29, 2524.
- Korenchevsky V., Dennison M. and Eldridge M. — *Biochem. J.*, 1937, 31, 475.
- Kosanin J. and Biskind G. R. — *J.A.M.A.*, 1943, 127, 1317.
- Lucassagne A. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 590.
- Laqueur E., de Fromery E. P., Freud J., de Yough S. E., Kober S., Luchs A. and Much A. P. — *Berichtiger. Physiol.*, 1931, 61.
- Lesser M. A. — *New England. J. Med.*, 1942, 226, 51.
- Ludden J. B., Kraeger E. and Wright J. S. — *Endocrinol.*, 1941, 28, 619.
- McCullagh E. P. and McGurl F. G. — *Endocrinol.*, 1940, 26, 337.
- McCullagh E. P. and McGurl F. G. — *J. Urol.*, 1939, 42, 1265.
- McCullagh E. P. — *Med. Clin. North. America*, 1933, 17, 769.
- McCullagh E. P. and Rossmiller H. R. — *Jour. Clin. Endocrinol.*, 1941, 1, 503.
- McGee I. C., Juhn M. and Donn L. — *Am. J. Physiol.*, 1928, 87, 406.
- Miescher K. and Tschoff. — *Schewaz. med. Woch.*, 1938, 68, 1258.
- Moore C. R. — *Gland. Phy. Therap.* 1942, 233. *Am. Med. Ass. Chicago.*
- Moore C. R., Hughes W. and Gallagher T. F. — *Ann. J. Anat.*, 1930, 45, 109.
- Moore C. R. and Quick W. J. — *Am. J. Physiol.*, 1924, 68, 70.
- Moore C. R. and Morgan Ch. F. — *Endocrinol.*, 1942, 30, 990.
- Moricard C. R. and Morgan Ch. F. — *Endocrinol.*, 1942, 30, 990.
- Moricard R. and Bize P. R. — *Bull. Soc. de Pediat. Paris*, 1937, 35, 26.
- Nathauson I. T. and Town L. F. — *Endocrinol.*, 1939, 25, 754.
- Nelson W. O. and Merckel C. G. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1937, 36, 825.
- Nelson W. O. and Merckel C. G. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1938, 38, 373.

- Nelson W. O. and Gallagher P. F.* — Science 1936, 84, 230.
- Peschkis K. E., Cantarow A., Rakoff A. E., Hansen L. and Walkin A. A.* — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1944, 55, 124.
- Pratt J. P.* — J. Clin. Endocrinol., 1941, 1, 460.
- Phillips R. W. and Andrews F. N.* — Mass. Ag. Exp. Sta. Biol., 1936, 331.
- Phillips R. W. and Mc. Kenzie F. E.* — Mo. Ag. Exp. Sta. Biol., 1934, 271.
- Pullen H. and Wilson G.* — J. Clin. Endocrinol., 1942, 2, 580.
- Rapfogel J.* — Endocrinol., 1940, 27, 179.
- Reese J. D. and Mc. Queen Williams M.* — Amer. J. Physiol., 1932, 101, 239.
- Ratschow M. und Klostern de O.* — Dtsch. Med. Woch., 1940, 1, 571.
- Rennie T.A.C., Vest S. A. and Howard J. E.* — South M. J., 1939, 32, 1005.
- Rubinstein H. S. and Kurland A. A.* — South M. J., 1939, 32, 499.
- Ruzicka L. and Wettstein A.* — Helv. Chim. Acta 1935, 18, 986.
- Ruzicka L. und Wettstein A.* — Helv. Chim. Acta, 1935, 18, 1264.
- Ruzicka L. and Rosenberg H. R.* — Helv. Chim. Acta, 1935, 18, 1487.
- Ruzicka L. and Rosenberg H. R.* — Helv. Chim. Acta 1936, 19, 357.
- Salaber J. A. y del Castillo E.B.* — Sem. Med. 1939, 46, 769.
- Schittenblm T.* — Dtsch. med. Woch., 1942, 2, 33.
- Selye H. and Friedman S. M.* — Endocrinol., 1941, 2, 418.
- Selye H.* — Canad. M.A.J., 1940, 42, 113.
- Selye H.* — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1941, 46, 142.
- Selye H.* — Endocrinol., 1943, 32, 116.  
61, 380.
- Spence A. W.* — Quart. J. Med., 1940, 36, 309.
- Stein E., Pecznik O. und Kun H.* — Wien. klin. Woch., 1938, 51, 65, 102, 134.
- Tager B. N.* — J. Clinical Endocrinol., 1942, 2, 707.
- Thompson W. O. and Heckel N.* — J.A.M.A., 1939, 113, 2124.
- Thompson W. O., Heckel N. J. and Thompson R. K.* — Program. Twenty Annual Meeting Chicago, 1944, 1, 64.
- Thompson W. O.* — J.A.M.A., 1944, 125, 15.
- Tyrell W. P., Andrew F. N. and Zelle M. R.* — Endocrinol., 1942, 31, 379.
- Vest S. A. and Howard J. E.* — J. Urol., 1938, 40, 154.
- Vest S. A. and Howard J. E.* — J.A.M.A., 1939, 113, 1869.
- Walker T. C.* — Med. Rec and Ann., 1940, 34, 667.
- Walker T. C.* — J. Clin. Endocrinol., 1942, 2, 560.
- Webster B.* — J. Pediat., 1938, 13, 847.
- Webster B.* — J. Pediat., 1939, 14, 684.
- Webster B. and Hoshins W.* — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1940, 45, 72.
- Wells L. J.* — Proc. Exper., Biol. and Med. 1937, 36, 725.
- Wolfgang E.* — Wien. Klin. Woch., 1942, 7, 131.
- Zuckerman E. and Parkes A. S.* — J. Anat., 1938, 72, 277.
- Zuckerman S. P.* — Lancet, 1937, 2, 676.