

TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS APLASTICAS CON ENANTATO DE TESTOSTERONA

NORBERTO QUESADA VELÁSQUEZ *

INTRODUCCION

El pronóstico de la anemia aplásica ha cambiado notablemente, desde que se introdujo el uso de los andrógenos en la terapia de esta enfermedad.

Vollmer y Gordon (18) en 1941 y Tyslowitz y Dingemanse (17) en el mismo año pusieron en evidencia, en forma experimental, el papel hormonal en la eritropoyesis. Observaciones clínicas hechas por muchos investigadores (2), (4), (5), (7), (8), (9), (14), (15) han puesto de manifiesto los beneficios que se obtienen con el empleo de la testosterona y últimamente se ha demostrado buenos resultados con el uso de andrógenos sintéticos en el tratamiento de este tipo de alteraciones hematológicas, Allen, Fine, Necheles y Dameshek (1), Reynafarje y Faura (12), Sánchez-Medal y col. (16).

Nosotros, en el presente trabajo, comunicamos nuestra experiencia con el empleo del Enantato de Testosterona.

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 10 pacientes portadores de anemia aplásica, nueve fueron del sexo masculino y una del sexo femenino. Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 13 y 42 años.

A tres pacientes, casos 4, 7 y 9, se les administró 100 mgms. de Enantato de Testosterona por vía intramuscular dos veces por semana durante 10, 6 y 12 meses, respectivamente. Todos los pacientes restantes recibieron 250 mgms. de Enantato de Testosterona por vía intramuscular dos veces por semana por un período de tres a doce meses. Algunos pacientes recibieron prednisona en dosis diarias de 40 mgms. durante tiempos variables.

Se realizaron los controles hematológicos por los métodos usuales. Se practicó la punción de la médula ósea antes y después del tratamiento. Se determinó la ferrokinética en cinco pacientes antes y después del tratamiento usando citrato ferroso 59, estudiándose el nivel de hierro sérico, Clearance, turnover plas-

* Profesor Auxiliar del Departamento de Medicina.

mático, turnover eritrocítico y utilización del hierro 59 por los hematíes.

RESULTADOS OBTENIDOS

Los dos primeros casos presentaron médula ósea hipercelular, pero el primero mostró anemia, leucopenia y el segundo sólo anemia. Los ocho casos restan-

rona por ser la paciente del sexo femenino, observando que a los dos meses de iniciado el tratamiento se suspendió la menstruación y no volvió aparecer hasta 6 meses después de haber discontinuado el tratamiento. El primer indicio de virilización fue dado por la voz grave, luego el hirsutismo, cierta configuración masculinizante de la forma del cuerpo, exai-

TRATAMIENTO	CASOS	HIERRO SERICO	CLEARANCE	P.I.T	E.I.T	No.E.IT	Incorporación (%)
9 MESES	3°	285	230	0.55	0.11	0.44	21 %
		256	200	0.60	0.23	0.37	39 %
12 MESES	7°	170	150	0.85	0.29	0.56	35 %
		110	75	2.05	1.80	0.25	88 %
6 MESES	8°	109	230	0.21	0.03	0.18	22 %
		123	120	0.50	0.40	0.10	80 %
12 MESES	9°	250	170	0.61	0.08	0.53	14 %
		145	95	1.98	1.78	0.20	90 %
12 MESES	10°	280	220	0.30	0.09	0.21	30 %
		190	90	0.70	0.59	0.11	85 %

tes presentaron médula ósea hipoplástica con pancitopenia.

En todos los pacientes estudiados se ha encontrado un incremento marcado del peso corporal, observándose en los tres niños estudiados, además del aumento de peso, un incremento rápido de la talla.

En el caso 8 es donde se pudo apreciar los efectos secundarios de la testoste-

rona de la libido y acné. Todos estos efectos secundarios desaparecieron con la suspensión del tratamiento. Esta paciente contrae matrimonio poco tiempo después y no gestó hasta los dos años de haber discontinuado el tratamiento, naciendo un niño a término de caracteres normales; al año siguiente tiene el segundo embarazo. Como es obvio, todas las alteraciones producidas por el tratamien-

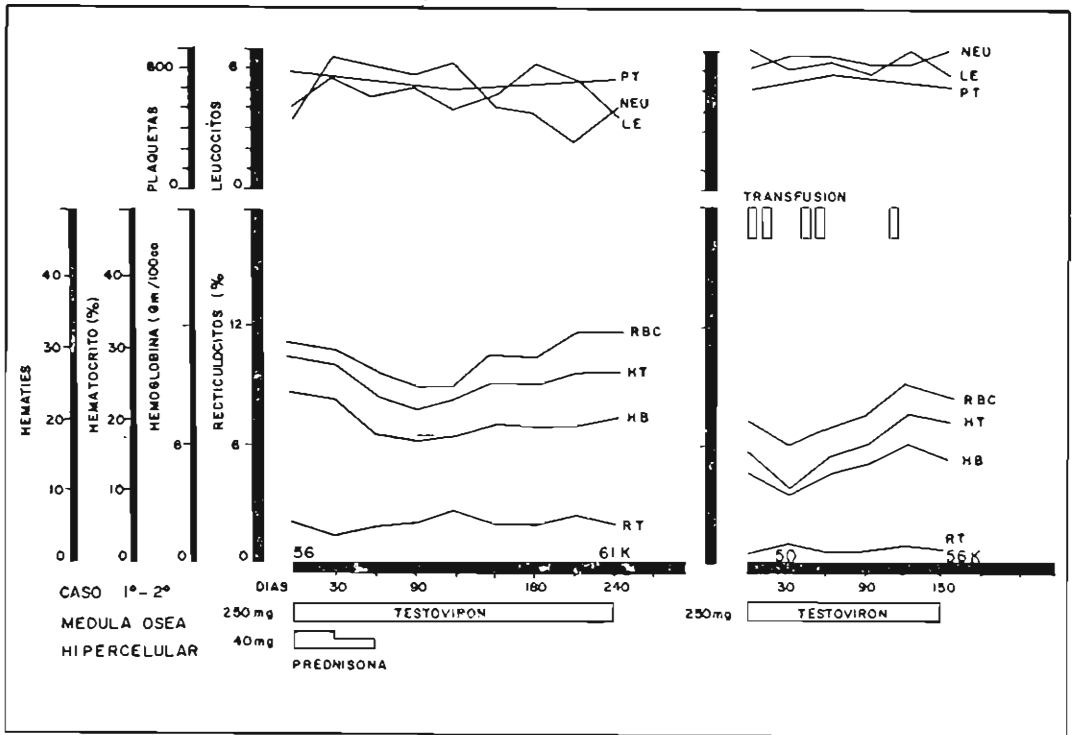
to fueron transitorias, pero, en cambio, se logró normalizar sus valores hematológicos, aunque las plaquetas alcanzaron valores normales después de haber suspendido el tratamiento y caen con el primer embarazo para, posteriormente, recuperarse. Cuatro años después del tratamiento la paciente se halla en buen estado hematológico.

En los casos 4, 7 y 9, correspondien-

6 dio evidencias de franca recuperación pero el tiempo de observación fue sólo de tres meses.

Un paciente falleció (caso 4) durante el tratamiento, a consecuencia de una hemorragia cerebral, a este paciente no se le dio un tratamiento adecuado por diversos inconvenientes y el periodo de observación fue muy corto.

Los cuatro pacientes restantes (casos



tes a niños, se observó una pronta virilización, crecimiento de los genitales, aumento del vello pubiano, engrosamiento de la voz y el tejido muscular, sobre todo a nivel de los bíceps, se evidenció muy desarrollado.

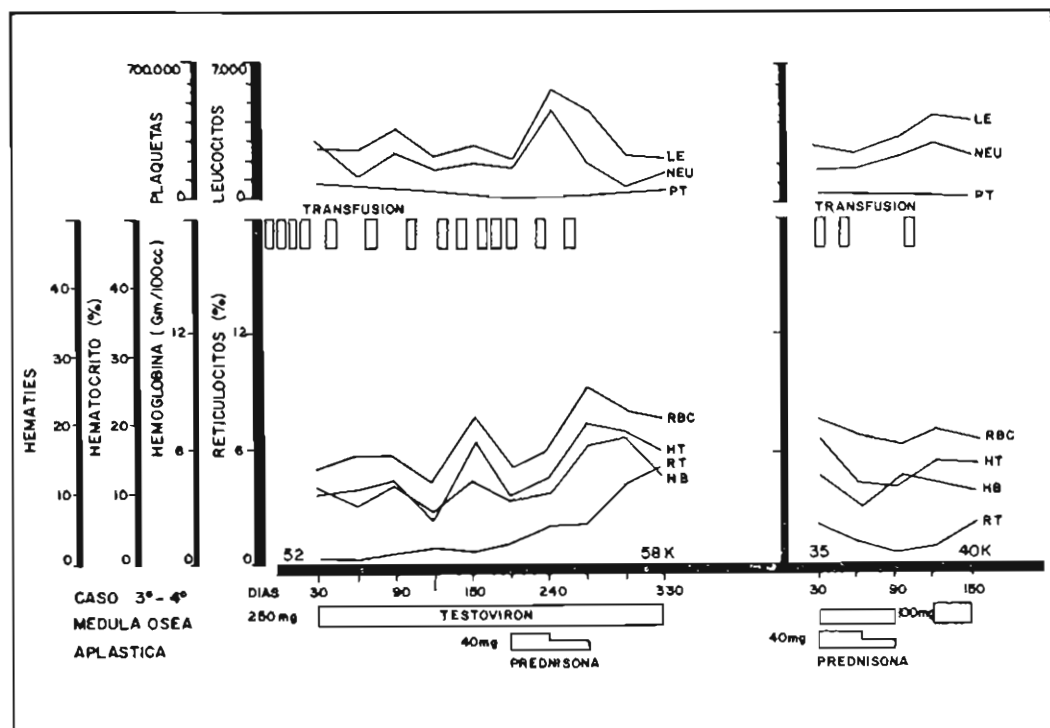
De los 10 pacientes tratados 4 se recuperaron, 3 en forma total (casos 8, 9, 10) y en uno (caso 7), no se logró mejoría de la cifra de plaquetas. El caso

1, 2, 3 y 5) fueron refractarios al tratamiento, en ninguno de ellos se evidenció mejoría del cuadro hematológico aunque sí se logró mejoría clínica, pues los pacientes se sintieron más aliviados e indudablemente lo más importante es que el requerimiento de sangre en todos ellos disminuyó considerablemente, incluso el caso 1 no necesitó transfusiones durante el tratamiento.

Los pacientes que respondieron (casos 6, 7, 8, 9 y 10), en todos ellos se apreció reticulocitosis entre los 30 y 60 primeros días de tratamiento. Las cifras de leucocitos fueron más tardías en responder, casi siempre lo hicieron al final del tratamiento al igual que las plaquetas, pero siempre antecediendo la mejoría de la serie blanca; en un caso no se obtuvo mejoría en la serie plaquetaria (caso 7), en

ticar un estudio con hierro 59, antes y después del tratamiento, de estos cinco pacientes cuatro habían respondido al tratamiento y uno no.

Es posible observar en el Cuadro N° 1 los datos más importantes de los pacientes estudiados con hierro 59, apreciando que el caso 3 no logró mejoría de la ferrokinética, evidenciado por el clearance, el turnover y la incorporación, el



los otros tres casos restantes se alcanzaron cifras normales de plaquetas después de haber suspendido el tratamiento.

El número de transfusiones varía en cada paciente desde 500 ml. en el caso 8, hasta 80 litros en el caso décimo. Los períodos de observación desde el inicio del tratamiento varían entre 90 días caso 6, y cuatro años, casos 8 y 10. :

En cinco pacientes fue posible prac-

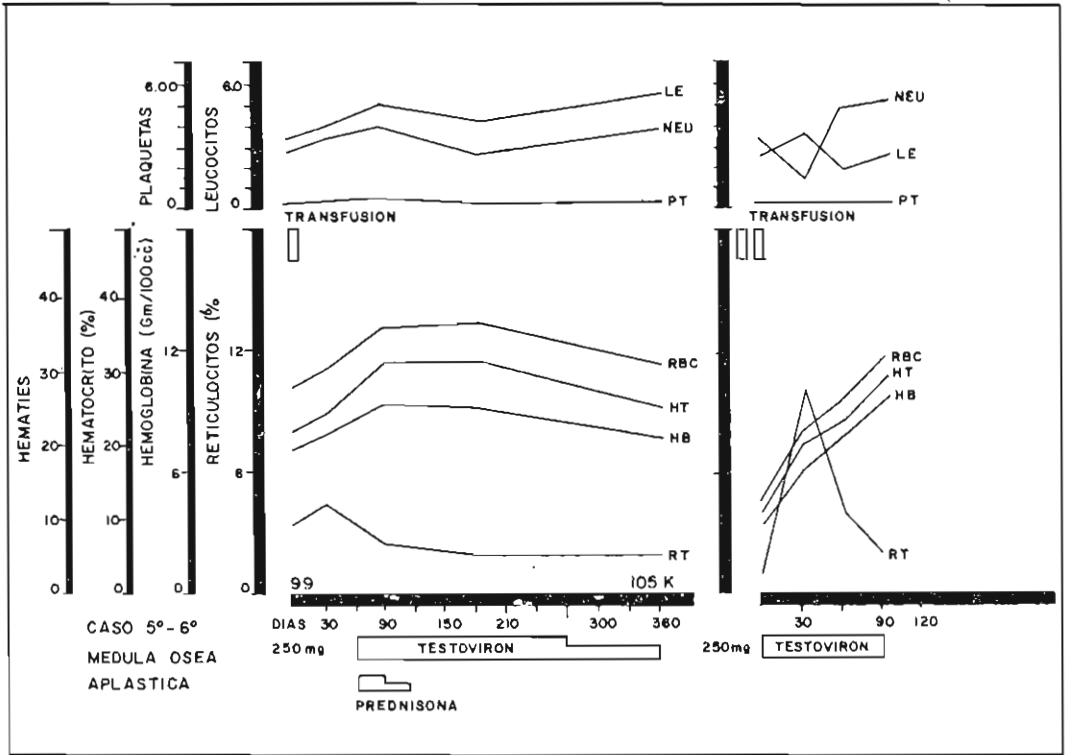
que se mantienen similares antes y después del tratamiento. En cambio en los casos que normalizaron sus constantes hematológicas periféricas, se vio un cambio a la normalidad en todos los valores enumerados, es decir, se normalizan los tres datos más importantes, en primer lugar el clearance, el turnover eritrocítico y la incorporación del hierro 59 por los hemáties.

DISCUSION

De los 10 casos de anemia aplásica tratados con Enantato de Testosterona se logró respuesta en cinco, en tres mejoría hematológica completa, en uno sólo mejoría de la serie eritroide y mieloide, no así de la plaquetaria, y en el último se logró evidenciar reticulocitosis con incremento de hemoglobina, pero éste paciente sólo fue observado por 90 días.

mizadas con anemia, restaura las células al límite normal, mientras que el estradiol agrava la anemia. La inyección de hormonas gonadotróficas resulta en un aumento en el número de células rojas en los machos y una disminución en las ratas hembras.

Tyslowitz y Dingemans (17) demostraron que grandes dosis de estrógenos en los perros produce aplasia de la médula ósea. Kennedy en 1953 y 1957 (7),



El papel que juegan las hormonas dentro de la eritropoyesis, es un aspecto no muy claro. Hay observaciones importantes como las de Vollmer (18) en las que demuestra que la administración de testosterona en ratas castradas, causa un incremento en el número de eritrocitos, mientras que los estrógenos producen marcada anemia. En ratas hipofisecto-

(8) reporta el efecto eritropoyético de la testosterona en pacientes con carcinoma de mama, de los cuales el 35% incrementaron la eritropoyesis.

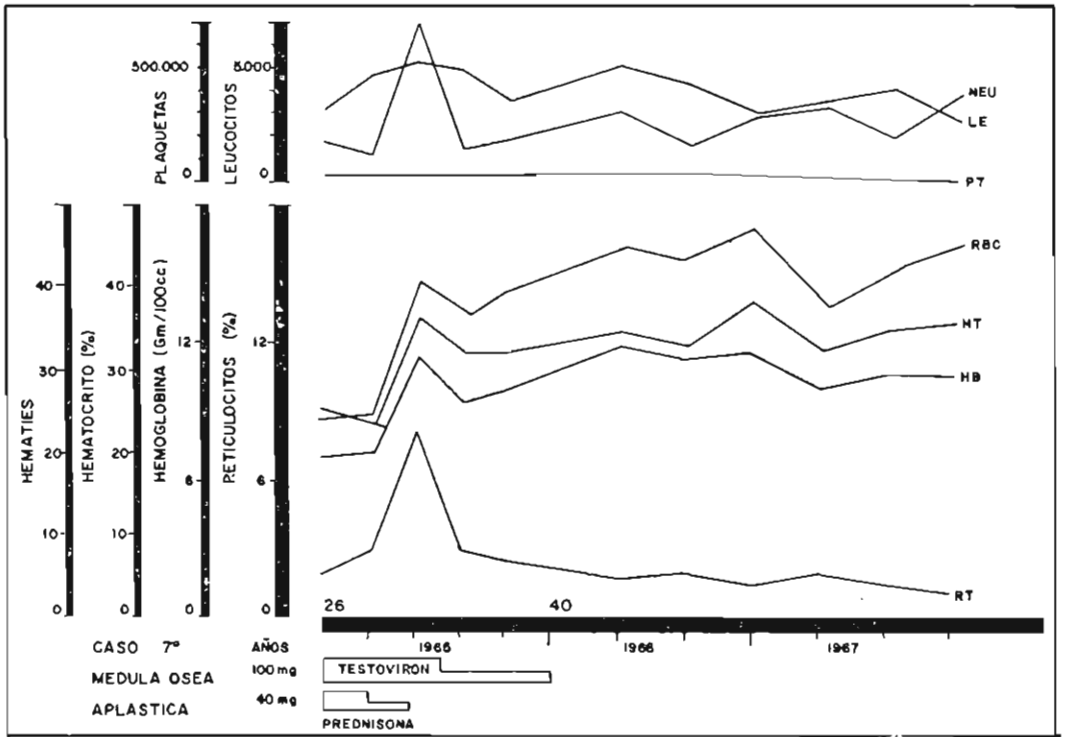
Kennedy, en 1962 (9), revela un hecho tal vez muy importante sobre el cual no se ha incidido, al demostrar que la anemia que ocurre en los animales castrados fue restaurada a valores normales

por la administración de testosterona, pero que esta recuperación fue imposible si el animal había sido esplenectomizado previamente, sugiriendo que la hormona androgénica no actúa directamente sobre la médula ósea.

Hasta el momento no es conocido cómo es que actúa ésta sustancia hormonal en la estimulación de la hematopoyesis. Ultimamente Rishpon-Meyerstein y col. (11) han demostrado por estudios prac-

favorecer la utilización de la eritropoyetina e incrementar la diferenciación de las células Stem hacia la hematopoyesis, pero, probablemente, a través de un mecanismo desconocido.

Ultimamente Duarte, Sánchez-Medal, Labardini y Arriaga (3) demuestran, en forma experimental, que los diversos compuestos androgénicos varían en cuanto a su respuesta eritropoyética, sugiriendo que la actividad eritropoyética es inde-



ticados en algunos tipos de anemia, que la testosterona produce un incremento de los niveles de eritropoyetina, hecho que no sería muy adecuado para explicar la acción de estas sustancias en la anemia aplástica ya que en ella hay gran aumento de la eritropoyetina y no creo que aumentando más estos niveles se logre efecto hematopoyético, más bien pueden

pendiente de su efecto virilizante y anabólico.

Sin embargo, la razón por la cual en el tratamiento con testosterona casi un 50% de los pacientes no responden, o con el uso de otros anabólicos, también es posible encontrar un porcentaje de pacientes que no dan respuesta hematopoyética. El por qué de éste hecho puede radi-

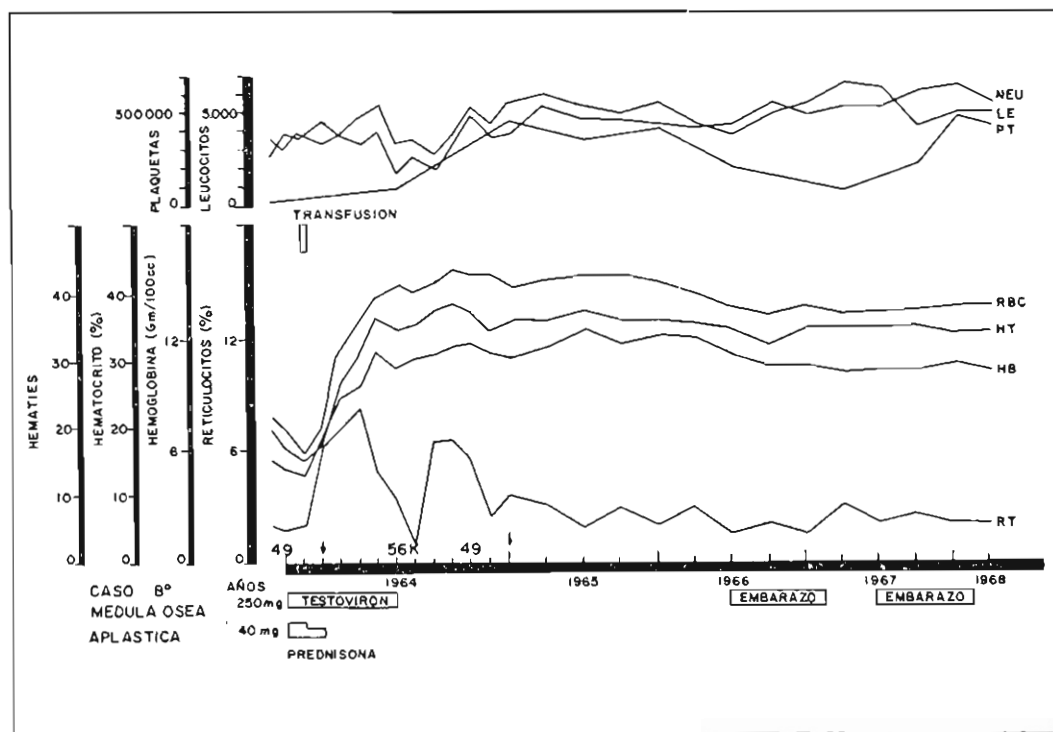
car, probablemente, en los mecanismos de producción de la aplasia, es decir, que pueden existir variantes fisiopatológicas que harían diferente la respuesta frente a estas drogas, por lo cual sería sugerido que más que una enfermedad representa un síndrome.

Indudablemente, encontrar un 50% de remisión en la anemia aplásica tratada con testosterona es un hecho positivo en la terapia de ésta enfermedad, ade-

ferrokinético, donde se pudo apreciar las diferencias entre el paciente que no respondió y mantuvo valores similares a los obtenidos antes del tratamiento y los cuatro casos restantes en donde se pudo apreciar la normalización del clearance, el turnover eritrocítico y la utilización.

RESUMEN

Se han tratado 10 pacientes portado-

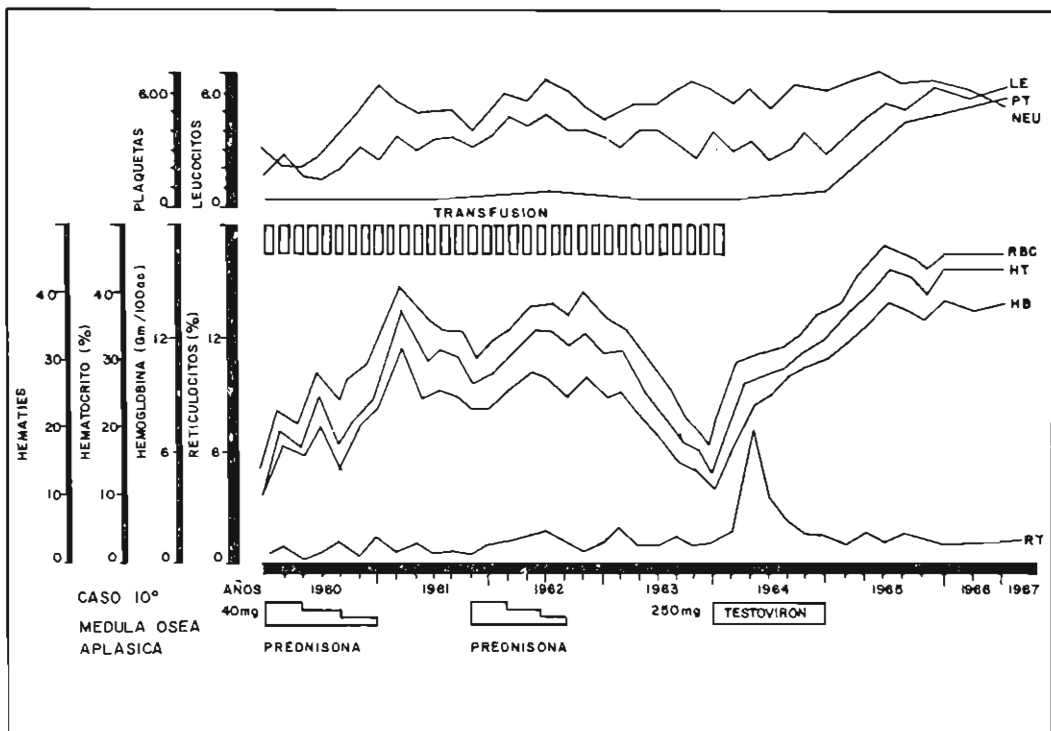
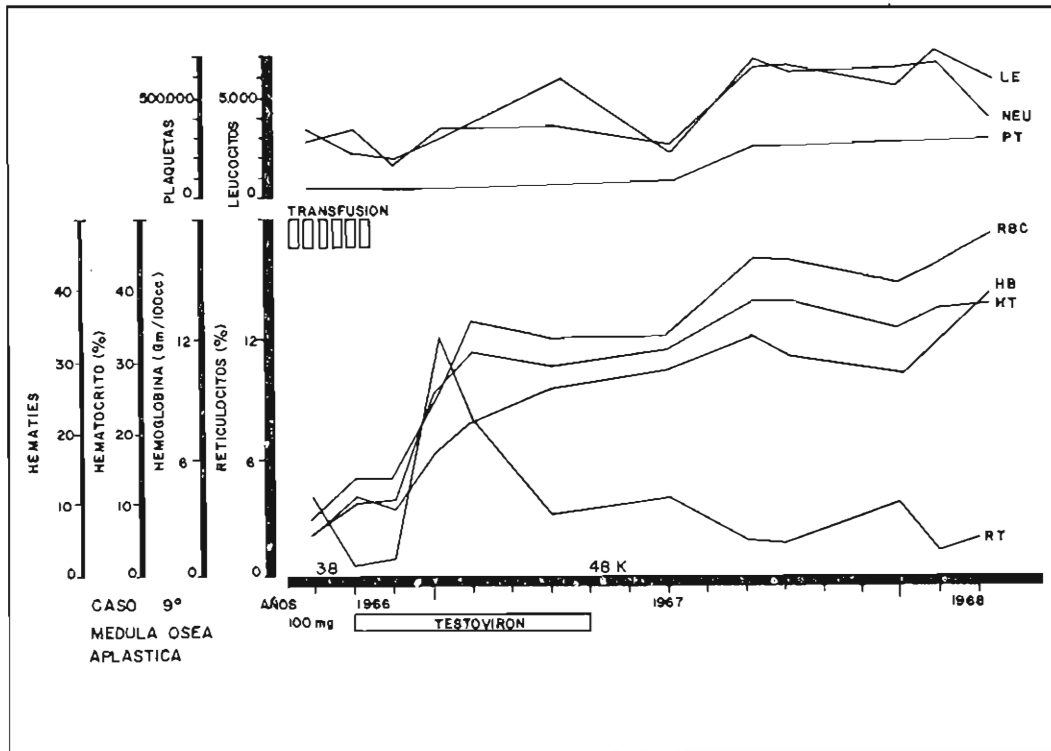


más de la mejoría clínica que experimenta el paciente, la disminución de los requerimientos de las trasfusiones son también de valor positivo, consiguiendo una larga sobrevida y tener, tal vez, oportunidad a una remisión espontánea, como lo hemos observado en dos casos.

La remisión clínica y hematológica fue evidenciada, además, por el estudio

res de anemia aplásica, dos con médula ósea hipercelular, mostrando periféricamente el primero anemia y leucopenia y el segundo sólo anemia. Los ocho casos restantes presentaron médula ósea aplásica con pancitopenia periférica.

Todos los pacientes recibieron Enantato de Testosterona entre períodos de tres y doce meses, siendo la administración



intramuscular. A tres pacientes se les administró 100 mgms. dos veces por semana. Uno recibió 100 mgms. dos veces por semana pero falleció al primer mes de tratamiento. El resto recibió 250 mgms. dos veces por semana.

Se logró obtener una remisión en cinco casos, uno falleció y cuatro fueron refractarios al tratamiento. La remisión fue acompañada de la normalización de la ferrokinética.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen, D. M.; Fine, M. H.; Necheles, T. and Dameshek, W. Oxymetholone therapy in Aplastic Anemia. *Blood*. 32: 83-89, 1968.
2. Bellanti, J. R. and Pinkel, D. Idiopathic Aplastic Anemia treated with methyltestosterone and fresh platelets. *J. A.M.A.* 178: 70-73, 1961.
3. Duarte, L.; Sánchez-Medal, L.; Labardini, J. and Arriaga, L. The Erythropoietic Effects of Anabolic Steroids. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 125: 1030-1032, 1967.
4. Garner, F. H. and Pringle, J. C. Androgens and erythropoiesis. I. Preliminary Clinical observations. *Arch. Intern. Med.* 107: 846-862, 1961.
5. Garner, F. H. and Pringle, J. C. Androgens and erythropoiesis. II. Treatment of myeloid metaplasia. *New. Eng. J. Med.* 264: 103-111, 1961.
6. Israëls, M. C. and Wilkinson, J. F. Idiopathic Aplastic Anemia. *Lancet*. 1: 63-65, 1961.
7. Kennedy, B. J. and Nathanson, I. T. Effects of intensive sex steroid hormone therapy in advanced breast cancer. *J. A.M.A.* 152: 1135-1141, 1953.
8. Kennedy, B. J. and Gilbertsen, A. S. Increased erythropoiesis induced by androgenic hormone therapy. *New. Eng. J. Med.* 256: 719-726, 1957.
9. Kennedy, B. J. Stimulation of Erythropoiesis by androgenic hormones. *Ann. Intern. Med.* 57: 917-936, 1962.
10. Lehnhoff, H. J. Androgen therapy for refractory anemia: Report of a case associated with thymoma. *Ann. Intern. Med.* 53: 1059-1064, 1960.
11. Rishpon-Meyerstein, T. Simone, K. J. and Fried, W. The effect of testosterone on erythropoietin levels in anemic patients. *Blood*. 31: 453-460, 1968.
12. Reynafarje, C. Faura, J. Erythrokinetics in the treatment of aplastic anemia with Methandrostenolone. *Arch. Intern. Med.* 120: 654-660, 1967.
13. Robson, H. N. and Duthie, J. J. R. Capillary resistance and adrenocortical activity. *Brit. J. Med.* 2: 971-977, 1950.
14. Shahidi, N. T. and Diamond, L. K. Testosterone induced remission in aplastic anemia. *J. Dis. Child.* 98: 293-302, 1959.
15. Shahidi, N. T. and Diamond, L. K. Testosterone induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. *New. Eng. J. Med.* 264: 953-966, 1961.
16. Sánchez-Medal, L.; Pizzuto, J.; Torre-López, E. and Derbez, R. Effect of oxymetholone in refractory anemia. *Arch. Intern. Med.* 113: 721-729, 1964.
17. Tyslowitz, R. and Dingemans, E. Effect of large doses of estrogens on the blood picture of dogs. *Endocrinology*. 29: 817-827, 1941.
18. Vollmer, E. P. and Gordon, A. S. Effect of sex gonadotropic hormones upon the blood picture of the rat. *Endocrinology*. 29: 828-837, 1941.