

Tratamiento de la anemia no ferropénica en hemodiálisis mediante anabolizantes

J. L. TERUEL, C. QUEREDA, E. MARTIN, L. OROFINO, F. LIAÑO y J. ORTUÑO.

Servicio de Nefrología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Han sido tratados con decanoato de nandrolona un grupo de 37 enfermos (25 varones y 12 mujeres) en hemodiálisis durante más de 9 meses y con ferritinas normales o altas. Estos enfermos han recibido un total de 43 ciclos de tratamiento (200 mg. semanales los varones y 100 mg. las mujeres, durante 6 meses y a continuación descenso paulatino de la dosis hasta la suspensión). Si el incremento de la hemoglobina fue superior a 1 g/dl. se consideró que el enfermo era respondedor.

Se ha producido respuesta en el 63 % de los ciclos administrados, siendo mayor el índice de respuesta en varones (67 %) que en mujeres (50 %). En el grupo de respondedores la hemoglobina media aumentó desde una basal de $6,6 \pm 1$ g/dl. hasta $9 \pm 1,9$ g/dl. al final del sexto mes sin objetivar diferencias según sexo. La hemoglobina volvió a valores basales a los 3 meses de haber finalizado el ciclo. El 41 % de los enfermos respondedores se hicieron ferropénicos durante el tratamiento precisando suplementos de hierro. Hay una correlación entre el incremento de la hemoglobina y el descenso de ferritina.

No hemos encontrado diferencias significativas entre el grupo de respondedores y el de no respondedores por lo que respecta a etiología de la insuficiencia renal, edad, tiempo en diálisis, hemoglobina basal, ferritina basal o transfusiones previas.

El decanoato de nandrolona es útil en enfermos en hemodiálisis con anemia no carencial, su empleo obliga a controlar estrictamente el desarrollo de ferropenia, la respuesta puede valorarse a los 4 meses de tratamiento y debe limitarse a la población adulta. La posibilidad de mantener la respuesta con dosis baja merece ulterior estudio.

Palabras clave: Hemodiálisis. Anemia. Anabolizantes. Ferritina.

NANDROLONE DECANOATE TREATMENT IN NON FERROPENIC HEMODIALYSIS ANEMIA

SUMMARY

Thirty seven patients (25 males and 12 females) on hemodialysis treatment for more than 9 months, with normal-high ferritin levels, were selected. This group of patients has received a total of 43 cycles of nandrolone decanoate I.M. (200 mg weekly males and 100 mg the females) during 6 months and after that we decreased the dosis until total suppression. When the hemoglobin increment was higher than 1 g/dl, the patient was considered as responder.

Response to the treatment was obtained in the 63 % of the cycles with a more frequent response in males (67 %) than in females (50 %). In the group of responders the levels of hemoglobin increased from a basal level of 6.6 ± 1 gr/dl to 9 ± 1.9 g/dl after the sixth month of treatment, without differences with sex. The hemo-

Recibido: 16-IV-1983.
En forma definitiva: 16-VI-1983.
Aceptado: 7-VII-1983.

Correspondencia: Doctor J. L. Teruel. Servicio de Nefrología. Centro Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar. Km. 9,100. Madrid-34.

globin level decreased when drug dose was reduced, reaching the basal values after three months of drug withdrawal. Fortyone per cent of responder patients become ferropenic during the treatment and they needed iron supplements. There was a correlation between the hemoglobin increment and the ferritin decrement.

We have not found significant differences between the responder group and the non responder one with reference to etiology, age, dialysis time, basal hemoglobin, basal ferritin or previous blood transfusions.

It is concluded that nandrolone decanoate is a useful tool in the management of anemia in hemodialysis patients.

Key Words: Hemodialysis. Anemia. Anabolic steroids. Ferritin.

INTRODUCCION

La anemia continúa siendo uno de los problemas sin resolver en el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica mediante diálisis. Una vez corregido el déficit frecuente de hierro y los más infrecuentes de piridoxina, ácido fólico e histidina, el tratamiento de la anemia queda reducido a conseguir una diálisis adecuada y a reducir las pérdidas sanguíneas. En determinadas circunstancias un accidente hemolítico o un hiperesplenismo pueden constituir otras causas de anemia susceptibles de tratamiento.

En 1970 DEGOWIN¹ y RICHARDSON² describen una mejoría en la anemia de los enfermos en hemodiálisis mediante la administración de testosterona y, posteriormente, se comprobó el mismo efecto con otros anabolizantes androgénicos. Los resultados obtenidos son muy variables debido, en parte, a la diversidad de anabolizantes utilizados y a la heterogeneidad de enfermos tratados. No obstante, en el momento actual los anabolizantes constituyen la única posibilidad terapéutica en casos de anemia sin componente carencial ni hemolítico sobreañadido.

Hemos investigado los efectos del decanoato de nandrolona en enfermos dializados con anemia no ferropénica, en los que se ha descartado de forma razonable una deficiencia de otros factores con influencia en la eritropoyesis.

MATERIAL Y METODOS

Cincuenta y un enfermos, 32 varones y 19 mujeres, de nuestro programa de hemodiálisis periódicas han sido tratados con anabolizantes androgénicos en algún momento de su evolución. El anabolizante utilizado es el decanoato de nandrolona por vía intramuscular en dosis de 200 mg/semana en varones y 100 mg/semana en mujeres. Esta dosis se mantiene durante 6 meses y, entonces, se reduce paulatinamente hasta la suspensión, con una duración global del tratamiento que oscila entre 9 y 12 meses.

De los enfermos tratados con anabolizantes sólo han sido incluidos en este estudio aquellos que llevaban más de 9 meses en hemodiálisis cuando iniciaron el tratamiento, cuya anemia al inicio del mismo no era ferropénica (niveles de ferritina normales o altos) y que completaron los 6 meses de tratamiento con las dosis descritas. Fueron eliminados los enfermos que tuvieron pérdidas sanguíneas inesperadas durante el estudio. De los 51

enfermos iniciales, 14 fueron excluidos por no reunir las condiciones anteriores, quedando seleccionados 37 enfermos: 25 varones que recibieron un total de 31 ciclos de tratamiento con anabolizantes y 12 mujeres que recibieron un sólo ciclo cada una de ellas, completando un total de 43 ciclos de tratamiento. Ninguno de ellos estaba nefrectomizado o paratiroidectomizado. Se dializaban tres veces por semana en sesiones de 4 horas, no habiéndose modificado la pauta de diálisis ni el dializador a lo largo de cada tratamiento.

Hemos considerado que se ha producido una respuesta significativa cuando se ha conseguido un incremento de hemoglobina igual o superior a un g/dl.

Los enfermos están sometidos a una dieta libre en proteínas con suplementos de vitaminas del grupo B y C. No recibían suplementos de ácido fólico, ya que en un trabajo previo³ comprobamos que, con la dieta anterior, los niveles de ácido fólico son normales tanto en plasma como en el interior del hematíe, no siendo necesario el aporte suplementario. Han sido transfundidos sólo en caso de anemia sintomática y ninguno tomaba suplementos de hierro al inicio del tratamiento con anabolizantes.

La ferritina fue determinada por un procedimiento de radioinmunoanálisis⁴. Hemos observado una excelente correlación entre los depósitos medulares de hierro y los niveles de ferritina en suero, siendo esta determinación útil para definir tanto los estados de ferropenia como de sobrecarga de hierro⁵. Los valores normales en nuestro laboratorio están comprendidos entre 50 y 300 µg/dl. en los varones y entre 15 y 250 µg/dl. en las mujeres premenopáusicas.

El logaritmo de la ferritina tiene una distribución normal en la población sana; por lo tanto, para el análisis estadístico se han utilizado siempre los logaritmos decimales de la ferritina y, por ello, las medias de la ferritina corresponden a la media geométrica. Se ha empleado el test de Student tanto para los datos pareados como para los no pareados.

RESULTADOS

Se ha conseguido una respuesta al tratamiento en 27 de los 43 ciclos administrados (63%), siendo mayor la incidencia de respuesta favorable en el grupo de varones (67%) que en el de mujeres (50%) aunque sin significación estadística.

Comparando el grupo de enfermos con respuesta al tratamiento con el grupo de no respondedores, no hemos observado diferencias significativas al inicio del tratamiento en lo que respecta a la edad, meses en hemodiálisis, hemoglobina basal, transfusiones recibidas y ferritina basal (tabla I). La distribución según diagnóstico de la nefropatía de base (glomerular, intersticial o nefroangiosclerosis) es similar en ambos grupos. Sólo un enfer-

TABLA I

DATOS CLINICOS Y ANALITICOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

	Respondedores (n = 27)	No respondedores (n = 16)
Edad	45 ± 11	37 ± 14
Meses en hemodiálisis	28 ± 11	25 ± 10
Hb. basal (g/dl.)	6,6 ± 1	6,2 ± 0,9
Transfusiones (unidades/enfermo/año)	2 ± 2,8	3,6 ± 4,8
Ferritina basal (µg/l.)	192 ± 2,3	227 ± 2,4

mo tenía riñones poliquísticos y pertenece al grupo respondedor.

En la figura 1 hemos representado la evolución de las cifras de hemoglobina en el grupo de enfermos respondedores durante los 6 meses que estuvieron recibiendo anabolizantes a dosis plena. El aumento de la hemoglobina es significativo al finalizar el segundo mes de tratamiento ($8,4 \pm 1,7$ g/dl., $p < 0,05$), con estabilización de los valores a partir del tercer mes, siendo al final del sexto mes de $9 \pm 1,9$ g/dl. No hemos observado diferencias en la respuesta máxima entre varones y mujeres ($8,8 \pm 1,7$ vs $9,7 \pm 2,6$ g/dl.).

La figura 2 analiza el tiempo que tarda en producirse la respuesta al tratamiento (es decir, en conseguirse un incremento de hemoglobina igual o superior a un g/dl.) y el momento en que se alcanza la máxima respuesta. La mayoría de los enfermos respondieron en los tres primeros meses, no obteniéndose respuesta más allá del cuarto mes. Lógicamente la respuesta máxima se alcanza más tardíamente, siendo lo habitual que aparezca en los últimos 4 meses. Hay 8 enfermos en los que la dosis inicial de tratamiento se prolongó excepcionalmente más allá del tiempo habitual y 2 de ellos alcanzaron la respuesta máxima al octavo y al noveno mes.

Coincidiendo con la disminución paulatina de la dosis y

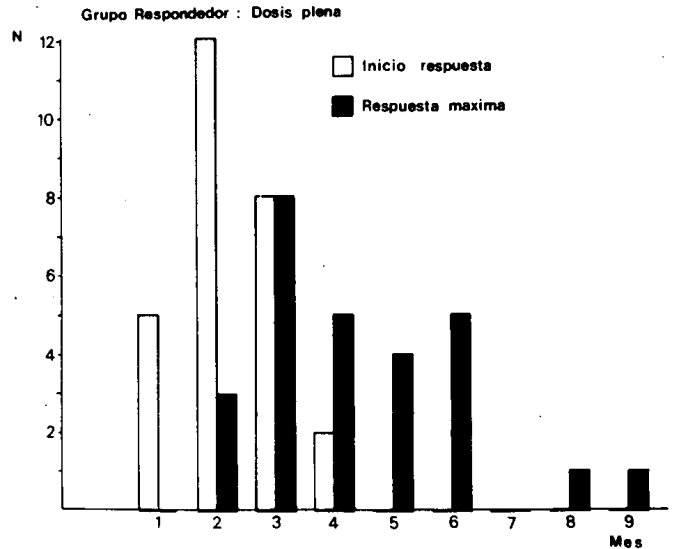


Fig. 2.—Mes de tratamiento en el que se consigue el inicio de la respuesta y la respuesta máxima.

la posterior suspensión del tratamiento las cifras de hemoglobina disminuyen, siendo el descenso significativo sólo al tercer mes de suspendidos los anabolizantes (hemoglobina $6,8 \pm 1,5$ g/dl., $p < 0,005$), con cifras totalmente superponibles a las basales (Fig. 3).

Comparando las necesidades transfusionales en el año siguiente al inicio del tratamiento con respecto al año previo, se observó un descenso en el número de unidades transfundidas en el grupo respondedor: $0,4 \pm 1$ unidades/enfermo/año vs $2 \pm 2,8$, $p < 0,001$; sólo 4 enfermos precisaron transfusión durante el año siguiente al inicio del tratamiento y en todos fue durante los dos primeros meses. En el grupo no respondedor las necesidades transfusionales disminuyeron ligeramente de forma no significativa ($2,7 \pm 4,8$ unidades/enfermo/año vs $3,6 \pm 4,8$).

Los niveles de ferritina sérica no se modificaron durante los 6 meses iniciales de tratamiento en el grupo no respondedor. En cambio, en el grupo de enfermos con respuesta hay un descenso significativo de la ferritina en el tercer mes: $76 \pm 3,7$ vs $192 \pm 2,3$ µg/l., $p < 0,05$. En este momento un 41 % de los enfermos (11 casos) se hicieron ferropénicos y precisaron aportes de hierro, orales en 9 e intravenoso en 2; con lo cual la ferritina aumentó ligeramente ($113 \pm 3,6$ µg/l.) al finalizar el sexto mes (Fig. 4).

Al finalizar el tercer mes de tratamiento existe una correlación significativa entre el incremento de la hemoglobina

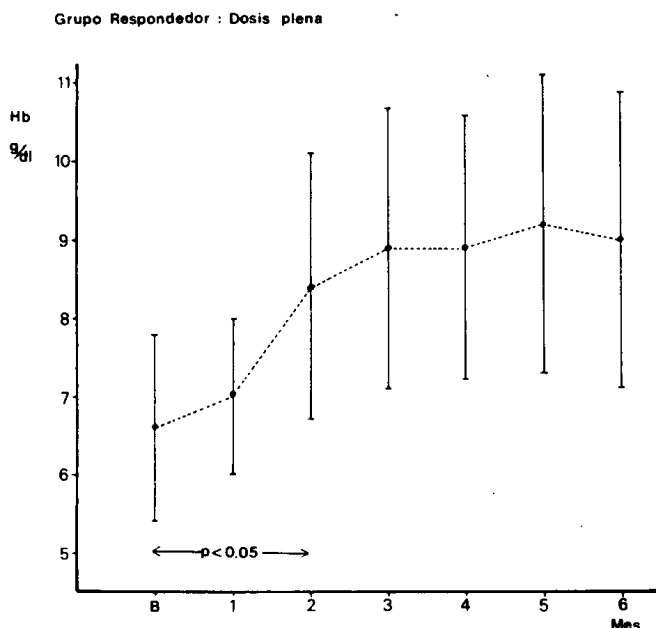


Fig. 1.—Evolución de la hemoglobina (Hb.) en el grupo respondedor durante los 6 primeros meses de tratamiento (media ± DS).

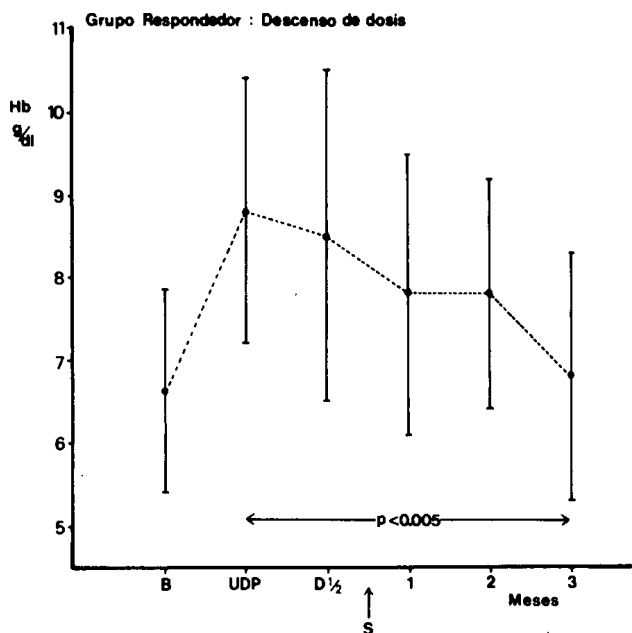


Fig. 3.—Evolución de la hemoglobina (media \pm DS) en el grupo de enfermos respondedores en relación al descenso de la dosis y a la suspensión del tratamiento anabolizante. B = hemoglobina basal; UDP = hemoglobina en el último mes con dosis plena; D 1/2 = hemoglobina cuando la dosis era la mitad de la dosis plena; S = suspensión del tratamiento; 1, 2, 3 = hemoglobina en los meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

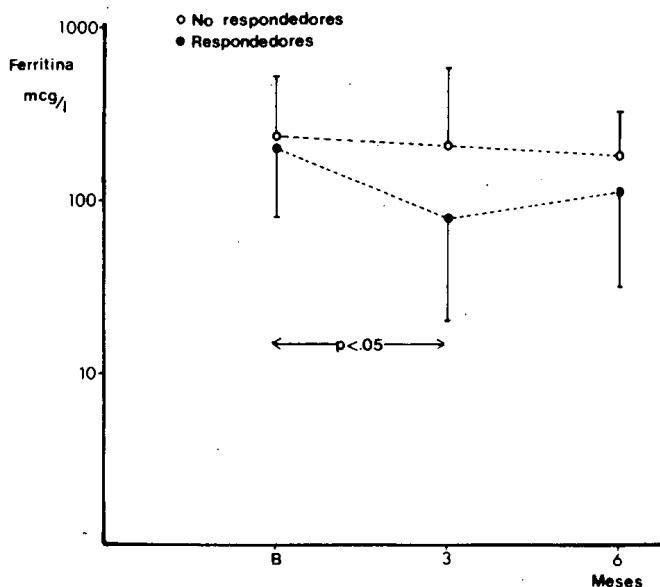


Fig. 4.—Evolución de los niveles de ferritina sérica durante los 6 primeros meses de tratamiento (media geométrica \pm DS).

bina y el descenso del logaritmo de la ferritina sérica en el total de los enfermos estudiados (Fig. 5).

Dos enfermos fueron tratados con dos ciclos de anabolizantes y otros dos enfermos recibieron tres ciclos. Salvo en un caso en el que no hubo respuesta en el primer ciclo pero sí en el siguiente, en los demás casos la buena respuesta al primer ciclo de tratamiento condicionó la misma respuesta en los siguientes.

Del total de enfermos estudiados que comenzaron el tratamiento con anabolizantes hemos observado efectos colaterales en 9 casos, lo cual motivó la retirada de la medicación en seis ocasiones (tabla II). La hepatopatía

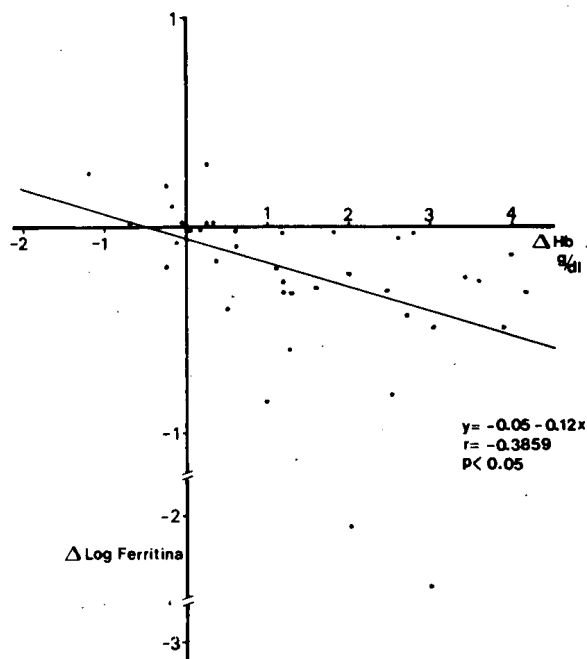


Fig. 5.—Correlación entre incremento de la hemoglobina y el descenso de logaritmo de la ferritina sérica al finalizar el tercer mes de tratamiento en el total de enfermos estudiados.

fue leve en todos los casos. Las alteraciones fueron reversibles salvo los cambios en la voz detectados en una niña de 15 años. Ninguna de las mujeres que conservaban la menstruación tuvieron alteraciones significativas en la misma. Para valorar el efecto sobre los triglicéridos séricos hemos comparado la cifra media en los 3 meses previos al inicio del tratamiento con la media en los últimos 3 meses de tratamiento a dosis plena. Los niveles de triglicéridos aumentan de forma no significativa al final del ciclo (188 ± 77 vs 152 ± 61 mg/dl.).

DISCUSION

En el enfermo en hemodiálisis sin hiperesplenismo y sin hemólisis accidental, los anabolizantes constituyen la única alternativa terapéutica una vez corregidos los aspectos carenciales de la anemia. Sin embargo, la eficacia de este tipo de tratamiento es muy diversa. Según algunos autores, la mejoría de la anemia es escasa con alto índice de efectos secundarios⁶⁻⁹. En otras series en cambio se obtienen buenos resultados en un alto porcentaje de enfermos¹⁰⁻¹³. Esta heterogeneidad viene condicionada en parte por la diversidad de anabolizantes utilizados. En un estudio prospectivo, NEFF¹² obtuvo mejores resultados con los preparados parenterales (decanoato de nandrolona y enantato de testosterona) que con los preparados orales (oxitosa y fluoximesterona) con una menor incidencia de efectos colaterales.

Los anabolizantes potencian la respuesta a la ferrote rapia oral o parenteral en la anemia ferropénica¹⁰. En enfermos con anemia no ferropénica, y utilizando criterios de respuesta similares a los nuestros, se obtienen resultados favorables en el 50-64 % de los ciclos administrados¹¹⁻¹³.

TABLA II

EFECTOS SECUNDARIOS

	Varones (n = 32)	Mujeres (n = 19)
Acné	1	
Seborrea		1
Cambios en la voz		1
Trastornos en la eyaculación	2	
Hepatopatía	3	1
	6 (18 %)	3 (15 %)

Los intentos realizados para seleccionar la población de enfermos que se van a beneficiar el tratamiento han sido, por lo general, poco fructíferos. Es conocida la ausencia prácticamente constante de respuesta en enfermos anéfricos^{9,12,14,15}, aunque hay excepciones^{13,16}. Lo contrario sucede en los casos con paratiroidectomía subtotal (en el 80 % de los ciclos de anabolizantes administrados a enfermos paratiroidectomizados se obtuvo una mejoría significativa de la anemia)¹². Ninguno de nuestros enfermos era anéfrico ni estaba paratiroidectomizado. En nuestra serie al igual que en otras se observa una mayor frecuencia de respuesta en varones; sin embargo, otros autores no han comprobado esta influencia del sexo¹¹⁻¹³. Por último se ha sugerido que los enfermos con mayores necesidades transfusionales eran más resistentes al tratamiento¹², dato esto no confirmado por nosotros ni en otras series¹³. Tampoco hemos encontrado diferencias entre buenos y malos respondedores por lo que respecta al grado de anemia al inicio del tratamiento, tiempo de permanencia en hemodiálisis, edad ni enfermedad renal basal. En estudios difíciles de aplicar a la práctica cotidiana, KALMANTI¹³, mediante cultivos de médula ósea de enfermos urémicos, ha observado una correlación entre el grado de proliferación de células precursoras eritroides y el grado de respuesta al tratamiento anabolizante.

Generalmente, los anabolizantes se administran en ciclos de 6 meses. En nuestra serie todos los enfermos que respondieron al tratamiento lo hicieron en los 4 primeros meses. Se podría concluir que la falta de respuesta al cuarto mes de comenzado el ciclo aconseja la suspensión del tratamiento. Sin embargo, y como excepción, tenemos un caso que a pesar de no responder a un ciclo inicial completo, tuvo respuesta en el ciclo siguiente. Al contrario que otros autores que han conseguido mejorías prolongadas¹², en nuestros enfermos la respuesta a los anabolizantes ha sido temporal: a los 3 meses de suspendido el ciclo, la hemoglobina media es superponible a los valores basales. Es posible que con dosis bajas de mantenimiento pueda prolongarse la mejoría conseguida.

Se acepta, en general, que el mecanismo de acción de los anabolizantes es a través de un aumento de la producción renal de eritropoyetina; sin embargo, no siempre se ha podido objetivar un aumento de la actividad de la eritropoyetina sérica en relación al tratamiento con

anabolizantes¹³. Es posible que los anabolizantes aumenten la sensibilidad de la médula ósea a los bajos niveles de eritropoyetina circulante, sin poder descartarse una acción estimulante directa sobre las células precursoras de la serie eritrocitaria.

La mejoría es real porque, aunque algunos anabolizantes pueden reducir ligeramente el volumen plasmático, se ha comprobado que en los enfermos en hemodiálisis las variaciones de la hemoglobina son debidas a incrementos reales de la masa de hematíes^{11,12}.

El aumento de la eritropoyesis lleva consigo una mejor utilización de los depósitos férricos, lo que es corroborado por los descensos de los niveles de ferritina sérica observados en el grupo de enfermos respondedores y por la correlación entre el incremento de la hemoglobina y el descenso de la ferritina.

Los principales efectos secundarios atribuidos a los anabolizantes androgénicos son hepatopatía, hipertrigliceridemia, acné y virilización. Con el decanoato de nandrolona y a las dosis empleadas, estos efectos colaterales son poco relevantes y generalmente reversibles. Se recomienda no utilizar anabolizantes en enfermos con edad inferior a 18 años; en efecto, la alteración más prolongada observada en nuestra serie ha sido la virilización de la voz en una niña de 15 años.

En nuestra experiencia, el decanoato de nandrolona constituye una posibilidad terapéutica útil en los enfermos en hemodiálisis con anemia no ferropénica. En más de la mitad de los casos se consiguen incrementos sustanciales de las cifras de hemoglobina con una baja incidencia de efectos colaterales. En aquellos enfermos en los que no se ha logrado una mejoría de la anemia, tampoco se ha conseguido reducir sus necesidades transfusionales.

BIBLIOGRAFIA

1. DE GOWIN, R. L.; LAVENDER, A. R.; FORLAND, M.; CHARLESTON, D., y GOTTSCHALK, A.: «Erythropoiesis and erythropoietin in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis and testosterone». *Ann. Intern. Med.*, 72: 913-918, 1970.
2. RICHARDSON, J. R. Jr., y WEINSTEIN, M. B.: «Erythropoietic response of dialyzed patients to testosterone administration». *Ann. Intern. Med.*, 73: 403-407, 1970.
3. MATESANZ, R.; VILA, T.; QUEREDA, C.; AVILA, C.; LOSADA, M.; ONAINDIA, J. M., y ORTUÑO, J.: «¿Son necesarios los suplementos de ácido fólico en los enfermos en hemodiálisis?». Libro de Resúmenes de la XII Reunión Nacional de la S. E. N., pág. 159. Santiago de Compostela, 16-19 noviembre de 1980.

4. ADDISON, G. M.; BEAMISH, M. R., y HALES, C. N.: «A immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload». *J. Clin. Pathol.*, 25: 326-329, 1972.
5. QUEREDA, C.; ESCRIBANO, L.; VILA, T.; MARCEN, R.; GARCIA LARAÑA, J.; ESTEBANEZ, C.; MATE SANZ, R.; NAVARRO, J., y ORTUÑO, J.: «Valor de la determinación de ferritina sérica para el diagnóstico de ferropenia en enfermos urémicos». *Sangre*, 26: 447-455, 1981.
6. CASTELLANI, A.; CRISTINELLI, L., y MILETI, M.: «Beneficial and detrimental effects of hemodialysis on uremic anemia». *Kidney Int.*, 11: 142 (abstract), 1977.
7. MIRAHMADI, M. K.; VAZIRI, N. D., y GORMAN, J. T.: «Controlled evaluation of hemodialysis patients on nandrolone decanoate (ND) vs testosterone enanthate (TE)». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 25: 449-453, 1979.
8. NAIK, R. B.; GIBBONS, A. R.; GYDE, H. B.; HARRIS, B. R., y ROBINSON, B. H. B.: «Androgen trial in renal anemia». *Kidney Int.*, 14: 109 (abstract), 1978.
9. VON HARTITZSCH, B., y KERR, D. N. S.: «Response to parenteral iron with and without androgen therapy in patients undergoing regular hemodialysis». *Nephron.*, 17: 430-438, 1976.
10. PARKER, P. A.; IZARD, M. W., y MAHER, J. F.: «Therapy of iron deficiency anemia in patients on maintenance dialysis». *Nephron.*, 23: 181-186, 1979.
11. BUCHWALD, D.; ARGYRES, S.; EASTERLING, R. E.; OELSHLEGEL, F. J.; BREWER, G. J.; SCHOOMAKER, E. B.; ABBRECHT, P. H.; WILLIAMS, G. W., y WELLER, J. M.: «Effect of nandrolone decanoate on the anemia of chronic hemodialysis patients». *Nephron.*, 18: 232-238, 1977.
12. NEFF, M. S.; GOLDBERG, J.; SLIFKIN, R. F.; EISER, A. R.; CALAMIA, V.; KAPLAN, M.; BAEZ, A.; CUPTA, S., y MATTOO, N.: «A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis». *N. Engl. J. Med.*, 304: 871-875, 1981.
13. KALMANTI, M.; DAINIAK, N.; MARTINO, J.; DEWEY, M.; KULKARNI, V., y HOWARD, D.: «Correlation of clinical and in vitro erythropoietic responses to androgens in renal failure». *Kidney Int.*, 22: 383-391, 1982.
14. FRIED, W.; JONASSON, O.; LANG, C., y SCHWARTZ, F.: «The hematologic effect of androgens in uremic patients». *Ann. Intern. Med.*, 79: 823-827, 1973.
15. BALL, J. H.; LOWRIE, E. G.; HAMPERS, C. L., y MERRILL, J. P.: «Testosterone therapy in hemodialysis patients». *Clin. Nephrol.*, 4: 91-98, 1975.
16. ACCHIARDO, S. R., y BLACK, W. D.: «Fluoxymesterone therapy in anemia of patients on maintenance hemodialysis: Comparison between patients with kidneys and anephric patients». *J. Dial.*, 1 (suppl. 4): 357-366, 1977.