

# TRABAJOS CLÁSICOS DE LA HEMATOLOGÍA MEXICANA

La Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH) inicia una nueva sección académica, dedicada a reconocer y difundir el trabajo de investigación de hematólogos Mexicanos, realizado en nuestro país. Cada mes se presentará un “trabajo clásico”, el cual será revisado por un miembro de la AMEH, con experiencia en el tema del artículo.

Nos da mucho gusto inaugurar esta serie de trabajos con un estudio reportado hace poco más de 40 años por el **Dr. Luís Sánchez Medal** y su grupo de colaboradores. Este estudio, que se ha convertido en un clásico a nivel mundial, constituyó una de las piedras angulares para establecer el empleo de los esteroides anabólicos como parte fundamental del tratamiento de pacientes con anemia aplásica. La revisión del artículo ha sido realizada por el **Dr. Xavier López Karpovitch**, médico-investigador del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición *Salvador Zubirán* y miembro de la Academia Nacional de Medicina y del Sistema Nacional de Investigadores.

## TRABAJO CLÁSICO

**Sánchez-Medal L, Gómez-Leal A, Duarte L, Rico G.** *Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia.* Blood 1969; 34: 283-300.

### RESUMEN DEL TRABAJO

**Antecedentes:** La testosterona ha mejorado el pronóstico de niños con anemia aplásica o aplásica (AA) congénita y adquirida, pero al parecer esta hormona es menos efectiva en el tratamiento de adultos con AA.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta hematológica en pacientes con AA adquirida tratados con diferentes compuestos androgénicos.

**Material y método:** Se analizó, retrospectivamente, la respuesta hematológica en 14 niños y 55 adultos con AA adquirida. La edad osciló entre 5 y 87 años, 38 eran del sexo femenino. La mayoría de los casos mostraron neutropenia y todos tenían anemia normocítica y trombocitopenia. La abundancia celular o celularidad en médula ósea se encontró aumentada en 4 pacientes, normal en 15 y disminuida en 50 enfermos (72.5%) y los megacariocitos estaban disminuidos en todos los casos. En ningún paciente se encontraron crecimientos ganglionares y esplenomegalia, así como datos clínicos o de laboratorio de infección, neoplasias malignas y estados deficitarios. El 26% de los casos fueron clasificados como idiopáticos. En 21, 11, 11, 10 y 4 enfermos la causa de la AA se asoció con insecticidas, fenilbutazona, cloramfenicol, benceno y otros agentes, respectivamente. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento fue <2 meses en 25 casos, entre 2.1 y 6 meses en 21, entre 6.1 y 12 meses en 12 y entre 13 a 46 meses en 11 pacientes. La terapia previa consistió en: prednisona en 30 pacientes, esplenectomía en 7, testosterona en 2 y ácido fólico y vitaminas B<sub>6</sub> y

B<sub>12</sub> en 30 enfermos. En ninguno de los casos se observó respuesta a estos tratamientos. Cincuenta y nueve (85.5%) casos recibieron oximetolona, 17 pacientes metenolona, 5 metolona o dromostanolona y 2 enfermos recibieron metandrostenoilona. Todos los fármacos se administraron por vía oral en dosis que oscilaron entre 0.25 a 3 mg/Kg de peso/día. Veinte pacientes recibieron <1 mg, 30 entre 1 a 2 mg y 19 enfermos recibieron entre 2.1 y 3 mg/Kg de peso/día. En dos casos, la dosis se incrementó a 5 mg/Kg de peso/día por falta de respuesta. Cuarenta (58%) casos recibieron prednisona (15 a 60 mg/día) u otro glucocorticoide de manera simultánea, por períodos variables, con los andrógenos. La remisión se definió como un incremento sostenido en la hemoglobina (Hb) por >12 g/dl en mujeres y >13 g/dl en hombres. El análisis estadístico se efectuó con la prueba de Student.

**Resultados:** La remisión ocurrió en 33 pacientes (47.9%). En 6 de 14 casos con falla terapéutica la dosis de oximetolona fue <1mg/Kg de peso/día. Los signos iniciales de mejoría (aumento de reticulocitos y Hb entre 7 y 9 g/dl) sucedieron entre los 15 días y 6 meses (mediana 2 meses) de tratamiento. La mejoría en neutrófilos (40% de los pacientes) y plaquetas (33% de los enfermos) fue menos marcada y más lenta y, con frecuencia se presentó cuando remitió la anemia. Igualmente, las manifestaciones de hemorragia mejoraron o desaparecieron una vez alcanzada la respuesta eritroide. La abundancia celular aumentó en remisión en todos los casos en los cuales la médula ósea era hipocelular antes de tratamiento. En el 25% de los pacientes con remisión, la abundancia celular y los megacariocitos alcanzaron la normalidad. Tras el cese electivo del andrógeno, la remisión fue permanente (1 a 5 años) en 22 pacientes, 8 recayeron, 2 casos que alcanzaron remisión se perdieron durante el seguimiento y un paciente que se re-expuso al agente mielosupresor falleció por falla medular. Todos los enfermos en recaída recibieron tratamiento, 7 alcanzaron nuevamente remisión y uno se perdió durante el seguimiento. Cuatro de los 7 casos continuaban en remisión a los 6, 15, 16 y 40 meses después de suspendido el tratamiento y 3 se catalogaron como dependientes a andrógenos. Los factores pronósticos con significancia estadística asociados con respuesta y muerte fueron la cuenta de reticulocitos >1% y neutrófilos totales <0.25x10<sup>9</sup>/l, respectivamente. Ni la edad, el género, la abundancia celular en médula ósea, etiología de la AA y cuenta plaquetaria fueron factores pronósticos estadísticamente significativos. No se observaron diferencias en respuesta hematológica y tipo de andrógeno administrado. La virilización y la hepatotoxicidad fueron las reacciones adversas asociadas a la terapia con andrógenos. Todos los niños y con excepción de dos mujeres desarrollaron ronquera. Los hombres no presentaron este síntoma. El hirsutismo estuvo presente en todos los niños y en dos tercios de las mujeres. La amenorrea se presentó en todos los casos independiente de la dosis empleada. El acné apareció solo en aquellos pacientes que recibieron glucocorticoides y andrógenos simultáneamente. Estas reacciones adversas desaparecieron con la suspensión del tratamiento en todos los casos. Nueve enfermos presentaron ictericia con la ingesta de andrógenos metilados en la posición 17 (oximetolona y metandrostenoilona). En cuatro la ictericia desapareció al suspender el tratamiento y 5 fallecieron. La necropsia realizada en 4 casos determinó que la hepatopatía no estuvo asociada al uso de andrógenos. En ningún niño se evidenciaron datos clínicos o radiológicos de retraso en el crecimiento.

**Conclusión:** Los resultados sugieren que algunos esteroides androgénicos pueden ser más útiles que la testosterona en el tratamiento de la AA.

### COMENTARIO DEL REVISOR

Algunos trabajos previos habían demostrado que los niños con AA, adquirida o congénita, tratados con testosterona alcanzaban mayores tasas de respuesta en Hb que los adultos. Esto, aunado a la información obtenida de informes de casos o de series con pocos enfermos, mostrando que otros andrógenos distintos a la testosterona eran también útiles en el tratamiento de la AA, llevaron a Sánchez-Medal y colaboradores a probar el efecto eritropoyético de cuatro diferentes compuestos androgénicos en una serie mayor de casos que incluyó niños y adultos de ambos sexos con AA. Este trabajo además de comprobar la utilidad de la terapia androgénica en la AA, tanto en población infantil como en adultos, demostró que la oximetolona, metenolona, metolona o dromostanolona y la metandrostenoilona tienen el mismo efecto eritropoyético. Otros datos relevantes surgidos de este trabajo fueron: que la administración de andrógenos en AA también incrementa la cuenta de neutrófilos y plaquetas en algunos pacientes, que los factores pronósticos asociados con respuesta a tratamiento y muerte son la cuenta de reticulocitos y de neutrófilos totales, respectivamente, y la descripción sistemática de las reacciones adversas de estos fármacos.

Trece años transcurrieron entre la publicación de Sánchez-Medal y aquella en la que aparecen los criterios para identificar a la AA grave. Es muy probable que 27.5% de los pacientes incluidos en el trabajo de Sánchez-Medal no correspondían a AA ya que la abundancia celular en médula ósea se encontró aumentada en 4 enfermos y normal en 15 casos. Es pertinente comentar que cuando se publicó el trabajo de Sánchez-Medal aún no se precisaban los criterios para diferenciar entre AA y anemia refractaria.

En la actualidad se conoce que los andrógenos incrementan la síntesis y secreción de eritropoyetina (EPO). *In Vitro*, la adición de testosterona incrementa el número de unidades formadoras de colonias eritroides ya que los andrógenos convierten a los progenitores hemopoyéticos de insensibles a EPO a respondedores a EPO. En fecha reciente se demostró que los progenitores megacariocíticos también poseen receptores para andrógenos. Además, los andrógenos estimulan la incorporación de hierro a los eritrocitos e incrementan la captura de glucosa por los eritrocitos que conlleva a glucólisis resultando en la formación de puentes de fosfato de alta energía que llevan a la transcripción de DNA y síntesis de RNA mensajero en los progenitores eritroides.

Es seguro que el trabajo de Sánchez-Medal y colaboradores continúe citándose. Como ejemplo basta mencionar que recientemente se ha propuesto que los andrógenos podrían ser útiles en pacientes portadores de anomalías en la telomerasa, enzima de transcripción reversa capaz de actuar en contra del acortamiento de los telómeros y así mantener la estabilidad genética.