

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

**TRATAMIENTO CON NANDROLONA EN EL SÍNDROME
DE DESGASTE ASOCIADO A VIH EN NIÑOS.**

REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUB ESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A
CÉSAR ARTURO RODRÍGUEZ GONZÁLEZ

TUTOR:

DR. JAIME A. RAMIREZ MAYANS

CO-TUTOR:

DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS

DR. VICTOR MANUEL HERNANDEZ BAUTISTA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO

DR. JAIME ALFONSO RAMIRÉZ MAYANS
DIRECTOR MÉDICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS

DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
CO-TUTOR DE TESIS

DR. VICTOR MANUEL HERNANDEZ BAUTISTA
CO-TUTOR DE TESIS

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A mis padres y a mi hermana, por su apoyo y amor incondicional.

A mis Maestros y todos aquellos de quienes buscan nuestro enriquecimiento desinteresadamente y nos comparten su sabiduría y enseñan con su ejemplo.

A mis amigos.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Pediatría quien es mi *Alma Mater*, en donde me formé como pediatra, como ser humano y de donde aprendí no solo medicina, aprendí la importancia del trabajo de equipo, la responsabilidad sobre las demás personas, la importancia de hacer las cosas de la manera correcta y donde tuve la oportunidad de conocer a tantas personas, amigos, maestros, padres, niños, trabajadores y compañeros.

Al Dr. Jaime A. Ramírez Mayans, mi maestro, por la paciencia, dedicación, apoyo, así como todas sus enseñanzas.

A mis Maestros y Maestras del Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría, Dr. Roberto Cervantes, Dra. Flora Zárate, Dr. Norberto Mata, Dra. Ericka Montijo, L.N. Margarita García Campos, Lourdes López Portillo y las enfermeras que me permitieron continuar mi formación, realización y aprendizaje

Al Dr. Ignacio Mora Magaña por aguantarme, ayudarme y orientarme de manera desinteresada siempre de la mejor manera para poder realizar este trabajo.

A mis hermanos y amigos Fernando Michel y Eduardo Cazares con quien conviví, aprendí y viví todos estos años de formación.

CONTENIDO

ÍNDICE

I.	Introducción	
I. I	Aspectos Generales	1
I. II	Definición	2
I. III	Fisiopatología	2
I.IV	Tratamiento	3
II.	Justificación del estudio	5
III.	Hipótesis	5
IV.	Objetivos	6
V.	Materiales y Métodos	
V. I	Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión	6
V. II	Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios	8
V. III	Métodos de revisión	9
VI.	Descripción de los estudios	10
VII.	Calidad metodológica	12
VIII.	Resultados	12
IX.	Análisis de los resultados	19
X.	Discusión	19
XI.	Conclusión	25
XII.	Bibliografía	26
XIII.	Anexos	33

TRATAMIENTO CON NANDROLONA EN EL SÍNDROME DE DESGASTE ASOCIADO A VIH EN NIÑOS: REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA.

Dr. César A. Rodríguez González*, Dr. Jaime Ramírez Mayans**, Dra. Ericka Montijo Barrios***, Dr. Roberto Cervantes Bustamante****, Dr. Víctor Hernández Bautista*****, Dr. Norberto Mata Rivera***. Dra. Flora Zárate Mondragón***. Dr. Ignacio Mora Magaña*****.

*Residente de 5to año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. **Profesor Titular del Curso de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. ***Adscritos del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. ****Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. *****Adscritos del Servicio de Inmunología y Alergia. *****Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación.

Instituto Nacional de Pediatría

ANTECEDENTES: La pérdida de peso durante la historia natural de la enfermedad en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es común y tiene un origen multifactorial. Las infecciones oportunistas así como la misma infección por el VIH son responsables del incremento en el consumo de energía e hipermetabolismo, desencadenando desnutrición. La pérdida de peso, aun en un pequeño porcentaje, en pacientes con VIH se asocia con progresión de la enfermedad y es un dato de mal pronóstico. El manejo actual de esta patología incluye un adecuado manejo nutricional, terapia física y medicamentos como esteroides anabólicos, megestrol, ciproheptadina y hormona de crecimiento recombinante humana.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y la seguridad de la nandrolona en pacientes pediátricos con síndrome de desgaste por VIH analizando lo publicado o reportado en la literatura mundial.

MATERIAL Y MÉTODO: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y cuasialeatorizados, controlados realizados entre 0 y 17 años y 11 meses de edad, en pacientes con diagnóstico de síndrome de desgaste asociado a VIH/SIDA, evaluando el tratamiento intramuscular con decanoato de nandrolona.

RESULTADOS: No fue posible realizar meta-análisis, debido a la heterogeneidad de los resultados de impacto en los ensayos clínicos sobre la utilidad de la nandrolona en el síndrome de desgaste asociado a VIH/SIDA. No existen ensayos clínicos realizados en niños, por lo que esta revisión evaluó todos los ensayos realizados en adulto con decanoato de nandrolona en el síndrome de desgaste asociado a VIH/SIDA.

CONCLUSIONES: A pesar el amplio uso de la nandrolona en adultos para el tratamiento del síndrome de desgaste asociado a VIH y otras enfermedades crónicas, de su eficacia y seguridad en la ganancia de peso, incremento en la masa corporal magra y masa libre de grasa, no hay evidencia alguna para su utilidad en pediatría.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la eficacia y seguridad del esteroide anabólico nandrolona en pacientes pediátricos de entre 0 y 18 años, con el diagnóstico de síndrome de desgaste o desnutrición con VIH/SIDA?

I INTRODUCCIÓN.

I.I ASPECTOS GENERALES.

La pérdida de peso durante la historia natural de la enfermedad en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es común y tiene un origen multifactorial. Las infecciones oportunistas así como la misma infección por el VIH son responsables del incremento en el consumo de energía e hipermetabolismo, desencadenando desnutrición. La pérdida de peso, aun en un pequeño porcentaje, en pacientes con VIH se asocia con progresión de la enfermedad y es un dato de mal pronóstico. La pérdida oculta de peso en este grupo de pacientes debe ser cuidadosamente examinada en busca de disminución de la ingesta alimenticia, infecciones oportunistas u ocultas, síndrome de malabsorción y neoplasias como etiología de la pérdida de peso. Un tratamiento agresivo de la infección por el VIH y de las patologías oportunistas con la combinación de una terapia farmacológica, hormonal, nutricional y terapia física, puede restaurar el peso y la masa corporal mejorando su calidad de vida.

El síndrome de desgaste se definió en 1989 por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) como la pérdida de peso de origen no de terminada mayor al 10%, El desarrollo de síndrome de desgaste es considerado como un indicador de SIDA. Este síndrome en pacientes con VIH es un proceso multifactorial que se puede asociar a una gran variedad de infecciones, neoplasias, alteraciones nutricionales o metabólicas. La detección y tratamiento oportuno mejora la capacidad funcional y aumenta la supervivencia. La terapia antiretroviral activa e intensiva reduce significativamente la prevalencia del síndrome de desgaste en pacientes con VIH. Sin embargo a pesar del tratamiento las recaídas son

frecuentes y la activación de la infección por el VIH aumenta el riesgo, significativamente, de pérdida de peso.

I.II DEFINICIÓN.

Síndrome de desgaste: el CDC definió el síndrome de desgaste como la pérdida de peso involuntaria mayor del 10% del peso corporal y/o diarrea crónica (2 o más evacuaciones líquidas por más de 30 días) y/o debilidad crónica y/o fiebre (documentada por más de 30 días continua o intermitente) en ausencia de una enfermedad concurrente que pueda explicar el cuadro^{1, 6-10}.

El síndrome de desgaste es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por VIH.

I.III FISIOPATOLOGÍA.

La pérdida de peso ocurre comúnmente de forma tardía durante el curso de la enfermedad por el VIH y esta asociada a un mal pronóstico, progresión de la enfermedad por el VIH, discapacidad física e incremento en la mortalidad. El síndrome de desgaste asociado a la enfermedad por VIH es un estado patológico caracterizado por desnutrición de grado variable y acompañado de movilización de tejido graso y pérdida de proteínas somáticas y viscerales. La pérdida de más del 30% del peso corporal ideal esta asociada a una alta mortalidad en un período de tiempo muy corto¹, una pérdida de peso tan pequeña como del 5% esta asociada a progresión rápida de la enfermedad². Sin embargo la pérdida de peso es un indicador poco sensible del síndrome de desgaste asociado a la enfermedad por el VIH, y una disminución en ciertos compartimentos corporales,

particularmente en la masa celular total, desencadena en la muerte temprana si no se restituye la depleción oportunamente.

La pérdida en la masa corporal celular es resultado de una inadecuada ingesta calórica pero también de las infecciones oportunistas o de ambas al coexistir en el mismo espacio de tiempo y de la infección por el VIH (indicado por una carga viral muy alta). Algunas citosina pro inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (FNT- α) se han implicado en la etiología del síndrome de desgaste asociado a la infección por el VIH, pero su papel en esta patología aun no es claro.

Los niveles de las partículas RNA del VIH es un predictor independiente del desgaste³ en los pacientes con infección con el VIH, la supresión efectiva de la carga viral con la terapia antirretroviral agresiva y activa puede detener la pérdida de peso y estabilizar la enfermedad.

El papel de los inhibidores de proteasas en la fisiopatología de las anomalías en el metabolismo lipídico y en la composición corporal esta bajo estudio, pero su implicación en las nuevas formas de desgaste aun no tienen una explicación^{4, 5}.

I.IV TRATAMIENTO.

La terapia del síndrome de desgaste asociado a VIH/SIDA, en nuestro medio, consiste en la intervención médica (pediatras, infectólogos, estomatólogos, gastroenterólogos, nutriólogos, psicólogos y siquiátras, trabajo social etc.) y farmacológica¹²⁻³², corrección de los problemas dentales, instaurar un adecuado soporte nutricional en base a la edad³³ y condición del paciente³⁴⁻³⁶, así como la educación del paciente sobre la importancia del ejercicio físico y la necesidad de apegarse un régimen antirretroviral activo e intensivo. La eliminación de náuseas,

vómito, anorexia y dolor es crucial para mejorar la ingesta nutricional de los pacientes.

Los medicamentos utilizados en la terapia del síndrome de desgaste se muestran en el tabla 1.

Tabla 1. Fármacos utilizados en el síndrome de desgaste.
Estimulantes del apetito
Megestrol ¹²⁻¹⁴ Dronabiol ¹⁵ Ciproheptadina
Esteroides anabólicos
Oxandrolona ^{16-20,24-29} Nandrolona ^{21-23,24-29} Oximetazona ²⁴⁻²⁹ Testosterona ²⁴⁻²⁹ Androderm ²⁴⁻²⁹ Testoderm ²⁴⁻²⁹
Otros agentes
Talidomina ³² Hormona de crecimiento ³⁰⁻³¹

II JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Los esteroides anabólicos como la nandrolona son ampliamente utilizados en el campo clínico para una gran variedad de enfermedades crónicas, terapia paliativa contra el cáncer de mama, sustitución hormonal, retraso de la pubertad. En el 2004 se publicaron las Guías de tratamiento del síndrome de desgaste asociado al VIH donde se recomendaba la utilidad de los esteroides anabólicos (axandrolona, nandrolona, testosterona y oximetolona) para el manejo del síndrome de desgaste asociado al VIH³⁷, sin embargo la mayor parte de los estudios son en adultos y muy pocos ensayos clínicos se han realizado en pediatría lo que restringió su utilidad en este grupo de la población. En México no hay reportes de la utilidad, eficacia o seguridad de este medicamento, hasta la fecha solo hay reportes anecdóticos no publicados de su eficacia en esta y otras patologías, por lo que se desconoce si esta opción es la mejor en niños o si es necesario usar otros fármacos en el tratamiento del síndrome de desgaste y/o desnutrición en pediatría, por lo que es necesario estudiar la eficacia y seguridad de este medicamento.

III HIPÓTESIS.

El tratamiento con nandrolona incrementa la ganancia de peso, el índice de masa corporal, la masa corporal magra y masa celular corporal en pacientes pediátricos con síndrome de desgaste o desnutrición con VIH.

IV OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la eficacia y la seguridad de la nandrolona en pacientes pediátricos con síndrome de desgaste por VIH analizando lo publicado o reportado en la literatura mundial.

V MATERIAL Y MÉTODOS

V.I CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios:

- Ensayos clínicos controlados aleatorios y cuasialeatorios.

Tipos de participantes:

- Adultos
- Niños de 0 a 17 años y 11 meses de edad
- Que incluyan pacientes con diagnóstico de síndrome de desgaste por VIH
- Que incluyan pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA
- Que evalúe la terapia con esteroide anabólico (nandrolona).
- Que informe al menos uno de los resultados primarios.
- Que la duración del estudio fuera mayor o igual a 12 semanas.

Tipos de intervención:

- Se incluyeron estudios que usaron nandrolona versus placebo utilizados en los grupos de tratamiento y de control, por la misma vía
- Se incluyeron estudios que usaron nandrolona versus otros tratamientos médicos utilizados en los grupos de tratamiento y de control, por la misma vía
- Se incluyeron estudios que usaron nandrolona versus otro esteroide anabólico, utilizados en los grupos de tratamiento y de control, por la misma vía.
- Se incluyeron estudios que usaron nandrolona versus placebo, versus otro esteroide anabólico, versus otro tratamiento medico utilizados en los grupos de tratamiento y de control, por la misma vía

- Se excluyeron estudios que usaron nandrolona versus intervención dietética
- Se excluyeron estudios que usaron nandrolona versus terapia de ejercicio físico de resistencia
- Se excluyeron estudios que usaron nandrolona por una vía diferente a la intramuscular.

Tipos de medidas de resultado:

Medidas de resultado primarias

1. Aumento de peso: definido como un aumento de peso medido en kilogramos o libras
2. Aumento en el índice de masa muscular: se determina a través de la ecuación: $[\text{Peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (cm)} \times 10,000]$
3. Aumento de la masa corporal magra: se determina a través de la densidad corporal calculada con la fórmula de Durnin y Womersley, a través de la medición de los pliegues corporales en cuatro sitios (bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco)
4. Aumento de la masa libre de grasa: se determina estimando el porcentaje de grasa corporal restando la masa grasa de la masa corporal. El porcentaje de grasa corporal se calcula usando la ecuación de Siri.
5. Dolor local: definido como dolor en el sitio de aplicación de la nandrolona y medido a través de la escala visual analógica.

Medidas de resultado secundarias

1. Hepatotoxicidad: definida como cualquier elevación de la AST y ALT o bilirrubinas total y directa, con disminución de la albúmina y prolongación del tiempo de protrombina.
2. Cambios en el estado de ánimo: definida como un cambio en el comportamiento conductual asociado o no a agresión, irritabilidad o cambios en la libido

3. Progresión de la enfermedad: definida como el aumento de la carga viral sérica por arriba de los niveles previamente medidos o por arriba de 500 copias /ml y/o una disminución en la cuenta de CD4+ \leq 499 células/ml
4. Alteración en el perfil hormonal: definido como cualquier elevación o disminución de los niveles de testosterona, LH o FSH.
5. Alteraciones en el perfil bioquímico: definido como cualquier aumento o disminución del colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, VLDL o HDL, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos.

V.II ESTRATEGIA DE BUSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se llevaron a cabo búsquedas en el registro central de ensayos de Cochrane (Cochrane Central Trials Register, CCTR) y en el registro de ensayos especializados del Grupo Cochrane de VIH/SIDA (Cochrane HIV/AIDS Group) utilizando términos relacionados con esteroides anabólicos, nandrolona, VIH, SIDA y síndrome de desgaste. También se realizó la búsqueda en las bases de datos electrónicas de PUBMED, OVID, EMBASE, LILACS, SCIELO.

La estrategia de búsqueda incluyó los términos MeSH apropiados y términos de texto incluyendo: “nandrolone”, “HIV-relate wasting síndrome”, “HIV-associated wasting”, “anabolic steroids AND wasting syndrome”, “treatment of wasting syndrome”, “anabolic steroids”, “wasting syndrome”, “nandrolone AND wasting syndrome”, “nandrolone AND HIV-relate wasting síndrome”, “nandrolone AND HIV-associated wasting”.

V.III METODOS DE LA REVISIÓN

Dos revisores (EM y CR) evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios para su inclusión. Se utilizaron los criterios y los métodos estándar del Grupo Cochrane para evaluar la calidad de la metodológica de los ensayos incluidos.

Se examinaron los títulos y resúmenes de todos los estudios identificados por las búsquedas electrónicas, se obtuvieron todos los estudios potencialmente elegibles y se revisaron verificando todos los criterios de inclusión y exclusión, posterior a los cual se hizo la elección de los estudios. Se obtuvo información sobre la maniobra aplicada, cegamiento de la maniobra, las intervenciones y resultados pertinentes. La diferencia sobre la inclusión de los ensayos según su calidad se resolvió después de consultar con el tercer autor de la revisión (IM). La calidad metodológica de los ensayos incluidos se evaluó mediante la escala de Jadad.

Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. Dos autores (EM y CR) extrajeron los datos por separado, los compararon y resolvieron las diferencias por consenso, Cualquier disconformidad entre EM y CR fue resuelta mediante la consulta con el tercer revisor (IM)

VI DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En la revisión realizada el día 3 de mayo a las 9:45 hrs. se obtuvieron un total de 15 artículos en conjunto con todas las bases de datos los cuales se seleccionaron de manera inicial, de los cuales se incluyeron 3 estudios que cumplieron con los

criterios de inclusión de utilidad de la nandrolona en pacientes con síndrome de desgaste por VIH.

El número de publicaciones por base de datos se puede observar en el cuadro No. 1. Los artículos pueden estar registrados en dos o más bases de datos, o publicado el mismo artículo en más de una revista, por lo que el número total de documentos no necesariamente es el total que se refleja.

Cuadro No. 1. Publicaciones por base de datos.						
	PubMed	Ovid	EMBASE	Lilacs	Scielo	Total
Nandrolona	8	9	0	0	0	15

Estudios excluidos

Se excluyeron un total de 12 artículos de los cuales 5 estudios usaban esteroides u otros medicamentos en el tratamiento del síndrome de desgaste en enfermedades crónicas diferentes al VIH/SIDA, estos 5 estudios no cumplían con la evaluación de resultados primarios o secundarios (Weisberg 2002⁴³, Casaburi 2000⁴⁴, Bossola 2005⁴⁵, Libanati 1992⁴⁶) Johns 2007⁴⁷ una revisión sistematizada del uso de esteroides anabólicos. Se excluyó una carta al editor (Gold 1999⁵⁰). 4 estudios fueron abiertos (Cuerda 2005⁵¹, Sattler 2002⁵², Sattler 1999⁵³, Sattler 2002⁵⁴) En 2 estudios los criterios de inclusión no eran adecuados para la revisión de este estudio (Mulligan 2007⁵⁵, Schroeder 2003⁵⁶).

Estudios incluidos

Se incluyeron 3 estudios en esta revisión. Todos eran estudios multicentricos. Todos los estudios fueron realizados desde principios del 2005 al 2007, por investigadores que trabajaban en el servicio de infectología y endocrinología en

Australia, Holanda, estados Unidos, Brasil, Polonia, Grecia, Italia, España. Malasia, Tailandia y Reino Unido. Se reclutaron 427 sujetos en los 3 ensayos incluidos. Mulligan⁵⁷ recluto 38 sujetos sexo femenino y Storer⁵⁸ recluto 86 sujetos del sexo masculino. Gold⁵⁹ recluto 303 sujetos del sexo masculino. En los tres estudios los sujetos estudiados eran adultos, todos mayores de 18 años.

Todos los estudios usaron la vía de administración intramuscular de nandrolona. Todos los sujetos reclutados en esta revisión tenían síndrome de desgaste asociado a VIH. Los tres ensayos usaron decanoato de nandrolona a una dosis de 100 a 150mg por vía intramuscular en la región glútea por 12 semanas. Mulligan uso una dosis de 100mg cada semana. Storer uso una dosis de 150mg cada 2 semanas. Gold uso una dosis de 150mg cada semana. Los resultados principales que se evaluaron en los ensayos fueron el aumento de peso y la masa corporal magra, la masa libre de grasa. Solo un ensayo (Storer 2005) evaluó al inicio del estudio (basal) y al final del estudio (12 semanas), la masa corporal magra, la masa muscular, la función física, la resistencia física, niveles hormonales (LH, FSH y testosterona), la sensibilidad a la insulina, el apetito y la función sexual. Solo un estudio (Gold 2006) evaluó el índice de masa corporal.

VII CALIDAD METODOLÓGICA

Respecto a los 3 estudios incluidos en la evaluación todos muestran aleatorización y cegamiento de la intervención adecuado al tratamiento asignado.

VIII RESULTADOS

Tres estudios cumplieron con los criterios de selección y se incluyeron en esta revisión. (Mulligan 2005⁵⁷, Storer 2005⁵⁸ y Gold 2006⁵⁹) Los datos disponibles se agruparon y analizaron como se presenta a continuación.

Mulligan⁵⁷ en un ensayo clínico fase I/II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, examinó a 38 mujeres con VIH y pérdida de peso del 5% o mayor en los pasados 12 meses o un índice de masa corporal menor de 20kg/m². Se aplicó de forma aleatorizada nandrolona 100mg versus un volumen equivalente de placebo. La dosis se aplicó ciegamente y de forma semanal por 12 semanas por vía I.M. La masa grasa y la masa corporal magra se midieron a través del análisis de impedancia bioeléctrica, el peso corporal se midió al inicio del tratamiento (basal), a las 6, 12, 18 y 24 semanas de iniciado el tratamiento. Se realizaron análisis bioquímicos (hematológicos, pruebas de función hepática y hormonas sexuales: TSH y LH) en los mismos periodos de tiempo. Pruebas clínicas se realizaron cada dos semanas a todos los sujetos del estudio. El grupo de sujetos aleatorizados que recibieron nandrolona tuvieron un incremento significativo en peso y en la ganancia de la masa corporal durante el tratamiento (4.6 kg [9.0%] y 3.5 kg [8.6%] respectivamente; P <0.001). La masa grasa no tuvo cambios estadísticamente significativos en ambos grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en los hallazgos bioquímicos y en los efectos tóxicos o virilizantes. Se concluyó que la nandrolona es segura y eficaz en revertir la pérdida de peso y la pérdida de masa magra en mujeres con VIH.

Storer⁵⁸, en su ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, examinó a 86 sujetos del sexo masculino infectados con VIH, con una duración del estudio de 12 semanas. Los participantes fueron hombres, mayores de 18 años de edad con más del 5-15% de pérdida de peso en los

últimos 6 meses, o un IMC entre 17 y 19 kg/m² y con una terapia antirretroviral estable por más de 12 semanas. Se analizó, al inicio del estudio (basal) y al final del estudio (12 semanas), la masa corporal magra, la masa muscular, la función física, la resistencia física, niveles hormonales (LH, FSH y testosterona), la sensibilidad a la insulina, el apetito y la función sexual. Se aleatorizaron en tres grupos (43 en el grupo de nandrolona, 22 en el grupo placebo y 21 en el grupo de hormona del crecimiento). El grupo I recibió una dosis de placebo por vía I.M. El grupo II de nandrolona recibió 150mg I.M. de nandrolona cada 2 semanas por 12 semanas. El grupo III recibió 6mg SC diario por 12 semanas de hormona del crecimiento. Solo 69 sujetos completaron el tratamiento de 12 semanas, 16 sujetos suspendieron prematuramente el tratamiento secundario a efectos secundarios. El rango fue mayor en el grupo III (hormona de crecimiento) que el grupo placebo o nandrolona, 33%, 14%, 14% respectivamente. 13 sujetos más suspendieron el tratamiento por otros motivos. El grupo II (nandrolona) tuvo mayor incremento en la masa corporal magra (+ 1.6 ± 0.3 kg) comparado con placebo (0.4 ± 0.3 kg) (P= 0.05). Sin embargo el cambio en la masa corporal magra no fue significativamente diferente del grupo III (hormona del crecimiento) (2.5 ± 0.3kg). La aplicación de nandrolona se asocio con un incremento significativo en la masa libre de grasa (1.6 ± 0.3 kg), masa celular corporal (1.0 ± 0.2 kg) y en el agua intracelular (0.9 ± 0.2 kg) comparado contra placebo. Estos cambios en el grupo I y el grupo III no fueron significativamente diferentes. El porcentaje de sujetos que experimentaron efectos adversos fue mucho mayor en el grupo de hormona del crecimiento (47.6%) que en el grupo placebo (4.8%) o nandrolona (4.7%). Los niveles de hemoglobina y hematocrito incrementaron en el grupo II (nandrolona) pero no en el grupo placebo o de hormona de crecimiento. Otros cambios bioquímicos como la cuenta de CD4+, la carga viral, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, albúmina no tuvieron cambios significativos entre los grupos. Se concluyo que la nandrolona y la hormona de crecimiento son efectivas en el incremento de la masa corporal magra en hombres con VIH y síndrome de desgaste leve-moderado. La hormona de crecimiento presentó un mayor índice de

efectos secundarios, mayor frecuencia de abandono al tratamiento secundario a los efectos adversos y un mayor costo. Por los que la terapia con esteroides anabólicos es una alternativa sola o en conjunto con la hormona de crecimiento, por su bajo costo, baja frecuencia de efectos adversos y mayor potencial en mejorar la fuerza y poder muscular en pacientes con síndrome de desgaste asociado a VIH.

Gold⁵⁹, en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado por placebo se examinó a 303 hombres VIH positivo con pérdida de peso de 5-15% en los últimos 12 meses o IMC 17-19 kg/m² o una relación masa celular corporal/talla <13.5 kg/m²; todos bajo un régimen de terapia antirretroviral. Recibieron de forma aleatorizada nandrolona 150mg, testosterona 250mg o placebo por vía I.M. cada 2 semanas por 12 semanas. Los tres grupos (157 de nandrolona, 152 terminaron el protocolo, 97%), (de los 66 del grupo de testosterona, 59 completaron el tratamiento, 89%), (de los 80 del grupo placebo, 77 terminaron el período de estudio, 96%). 7 de los sujetos estudiados suspendieron el estudio por efectos adversos, 5 del grupo de testosterona, uno de nandrolona y el otro del grupo placebo. El tratamiento con nandrolona resultó en un incremento significativo en la masa libre de grasa [incremento medio 1.31 kg; 95% IC 0.60; 2.08 kg] y en el peso (incremento medio 1.48 kg; 95% IC 0.82; 2.14 kg) comparado contra placebo. El incremento medio de peso con nandrolona de 1 kg (95% IC 0.27; 1.74 kg) cuando se compara contra testosterona fue significativo, sin embargo la diferencia en el incremento de la masa libre de grasa no fue estadísticamente significativa (incremento medio 0.69 kg; 95% IC 0.13; 1.51 kg). La percepción del efecto benéfico, por parte de los pacientes, fue significativamente mayor en el grupo de nandrolona. Se concluyó que este fue el primer estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo donde se demostró que la nandrolona es superior al placebo al incrementar la masa libre de grasa, el peso y el índice de masa corporal en sujetos con síndrome de desgaste asociado a VIH. La nandrolona también fue significativamente superior a la testosterona al

incrementar el peso y el índice de masa corporal, pero no significativamente diferente en el incremento de masa libre de grasa. Subjetivamente la nandrolona también fue superior en la percepción de bienestar por parte del paciente.

Medidas de resultado primarias

1.- Aumento de peso:

En dos ensayos (Mulligan 2005⁵⁷ y Gold 2006⁵⁹) se encontró aumento significativo en el peso (4.6 kg [9.0%] P <0.001) y (1.48 kg; 95% IC 0.82; 2.14 kg comparado contra placebo y 1.0 kg 95% IC 0.27; 1.74 kg) respectivamente. Storer 2005⁵⁸ no hace mención al respecto, solo realiza una medición basal del peso pero no realiza seguimiento del peso al final del tratamiento.

2.- Índice de masa corporal:

Solo en un ensayo clínico (Gold 2006⁵⁹) se valoro el índice de masa corporal, sin embargo no encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de nandrolona.

3.- Masa corporal magra:

En tres ensayos (Mulligan 2005⁵⁷, Gold 2006⁵⁹, Storer 2005⁵⁸) se encontró una diferencia estadísticamente significativa superior a favor del grupo de nandrolona. En el ensayo de Storer 2005⁵⁸ la nandrolona fue superior al placebo pero no significativamente diferente a la hormona de crecimiento.

4.- Masa libre de grasa:

En dos ensayos (Mulligan 2005⁵⁷ y Gold 2006⁵⁹) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el aumento de la masa libre de grasa a favor del grupo de nandrolona. En un ensayo (Storer 2005⁵⁸) la nandrolona se asocio a un

aumento significativamente mayor en la masa libre de grasa (+ 1.6 ± 0.3 kg) comparado contra placebo, pero no significativamente diferente al grupo de hormona de crecimiento.

5.- Dolor en el sitio de aplicación:

En los ensayos clínicos (Mulligan 2005⁵⁷, Storer 2005⁵⁸ y Gold 2006⁵⁹) no se encontró reporte de esta complicación. En un ensayo (Storer 2005⁵⁸) el grupo de nandrolona presento el mas bajo porcentaje de efectos adversos (4.7%), comparado con el grupo placebo (4.8%) y hormona de crecimiento (47.6%). Ninguno de estos efectos adverso fue dolor.

Medidas de resultado secundarias

1.- Hepatotoxicidad:

En un ensayo (Mulligan 2005⁵⁷) las enzimas hepáticas fueron analizadas a las 6, 12, 18 y 24 semanas. En un ensayo (Gold 2006⁵⁹) las enzimas hepáticas fueron analizadas al inicio (basal) del estudio y el termino del ensayo clínico. En un ensayo (Storer 2005⁵⁸) no se realizan análisis de las enzimas hepática en ningún momento del estudio. En dos ensayos (Mulligan 2005⁵⁷ y Gold 2006⁵⁹) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de los estudios. En un ensayo (Mulligan 2005⁵⁷) no se pudo realizar una valoración completa de la seguridad de la nandrolona por el tamaño de la muestra.

2.- Cambios en el estado de ánimo:

En los ensayos (Mulligan 2005⁵⁷, Storer 2005⁵⁸ y Gold 2006⁵⁹) no se hace mención de cambios en el estado de ánimo relacionados con agresividad o irritabilidad, de los sujetos estudiados. En un estudio (Storer 2005⁵⁸) se demostró que el grupo de nandrolona junto con hormona de crecimiento tuvo un porcentaje mas alto de satisfacción en el acto sexual (24.4% y 35% respectivamente) y en el

momento de la erección (43.9% y 45% respectivamente) que el grupo placebo (9.5% y 4.8%) respectivamente. En un ensayo (Gold 2006⁵⁹) la sensación subjetiva de bienestar fue mayor en el grupo de nandrolona.

3.- Progresión de la enfermedad:

En dos ensayos (Storer 2005⁵⁸ y Gold 2006⁵⁹) se realizaron análisis básales y al término del tratamiento de los niveles de CD4+ y la carga viral RNA, los dos ensayos clínicos no se encontraron cambios significativos entre los grupos de los estudios. En un ensayo (Mulligan 2005⁵⁷) no se realizan análisis de la carga viral RNA o la cuenta de CD4+ en ningún momento del estudio.

4.- Perfil hormonal:

En un ensayo (Mulligan 2005⁵⁷) se analiza las hormonas LH, FSH y testosterona libre y total a las 6, 12, 18 y 24 semanas sin encontrarse cambios estadísticamente significativos entre los grupos del estudio. En un ensayo (Storer 2005⁵⁸) se analiza basal y al término del estudio: LH, FSH y testosterona libre. El grupo de nandrolona presenta la mayor reducción en los niveles de LH, FSH y testosterona libre y total a diferencia de los otros grupos del estudio. En un ensayo (Gold 2006⁵⁹) se analiza testosterona libre y total, basal y al término del estudio. No encontró cambios estadísticamente significativos entre los grupos del estudio.

5.- Perfil bioquímico:

En un ensayo (Mulligan 2005⁵⁷) se analiza colesterol total, triglicéridos a las 6, 12, 18 y 24 semanas sin encontrarse cambios estadísticamente significativos entre los grupos del estudio. El hematocrito y la hemoglobina presentaron un incremento estadísticamente significativo en el grupo de nandrolona comparado contra placebo. En un ensayo (Storer 2005⁵⁸) se analiza basal y al término del estudio colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, creatinina y antígeno prostático específico sin encontrar cambios estadísticamente significativos entre los grupos del estudio. El hematocrito y la hemoglobina presentaron un incremento

estadísticamente significativo en el grupo de nandrolona. En un ensayo (Gold 2006⁵⁹) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos (nandrolona, testosterona y placebo) de estudio en el colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL. No se encontraron diferencias significativas en el colesterol HDL, creatinina, antígeno prostático específico y análisis hematológico en los tres grupos de estudio.

IX ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

No pudieron incluirse estudios realizados en pediatría a ésta revisión de la literatura ya que no se encontró un solo estudio realizado en niños con nandrolona. De los artículos encontrados pudimos revisar 3 estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo realizado en adultos, uno incluía solamente mujeres (Mulligan⁵⁷) y los otros dos solamente hombres (Storer⁵⁸, Gold⁵⁹).

No se encontraron ensayos clínicos realizados con nandrolona en niños, sin embargo se incluyeron los estudios realizados en adultos por ser un tratamiento factible, interesante, novedoso, relevante y que sería de gran impacto como una alternativa al tratamiento en niños.

X DISCUSIÓN

En todos los ensayos de esta revisión se encontraron limitaciones en los diseños de los estudios y la heterogeneidad de los resultados de impacto no permitió realizar un meta-análisis.

En esta revisión de la literatura mundial acerca de la eficacia y seguridad de la nandrolona en el síndrome de desgaste por VIH se encontraron 15 artículos de los cuales solo tres cumplieron con los criterios de inclusión para fines de esta revisión.

Se excluyeron un total de 12 artículos de los cuales 4 estudios usaban esteroides anabólicos u otros medicamentos en el tratamiento del síndrome de desgaste en enfermedades crónicas diferentes al VIH/SIDA. Weisberg 2002⁴³ uso un esteroide diferente a la nandrolona para estimular la ganancia de peso y la ventilación pulmonar en sujetos con síndrome de desgaste por EPOC concluyendo que el uso de este medicamento es seguro y demostró un incremento en el apetito, ganancia de peso y estimuló la ventilación pulmonar en estos sujetos. Cassaburi 2000⁴⁴ realiza una revisión de los tratamientos para mejorar la función muscular en pacientes con síndrome de desgaste por EPOC encontrando que el uso de esteroides como testosterona aumentaba la masa muscular, la fuerza muscular, la masa corporal magra, incluso en pacientes con SIDA, así como la nandrolona por vía oral mejoraba la masa corporal total y la presión inspiratoria máxima en un estudio con 217 hombres y mujeres con EPOC. Bossola 2005⁴⁵ realiza una revisión de los tratamientos para aumentar la masa muscular en síndrome de desgaste y desnutrición asociado a hemodiálisis por insuficiencia renal terminal, encontrando que el uso de esteroides anabólicos, como nandrolona, es la terapia más efectiva y prometedora para mejorar la masa muscular, revertir la desnutrición y el síndrome de desgaste por insuficiencia renal terminal y otras condiciones. Libanati 1992⁴⁶ no encuentra beneficios en el uso de nandrolona para

prevenir osteoporosis en sujetos bajo tratamiento con glucocorticoides comparados con la terapia convencional.

Johns 2007⁴⁷ en una revisión sistematizada de la literatura acerca del uso de esteroides anabólicos para el tratamiento del síndrome de desgaste por VIH encontró resultados heterogéneos, con pequeños incrementos en la masa corporal magra y el peso corporal comparado con placebo, sugiriéndose que el uso de esteroides anabólicos puede ser de utilidad en el síndrome de desgaste asociado a VIH.

Se excluyó una carta al editor (Gold 1999⁵⁰).

Se eliminaron 4 estudios abiertos. Cuerda 2005⁵¹ compara el uso de nandrolona y megestrol en terapia combinada concluyendo que el uso de estos fármacos incrementa significativamente el peso corporal. Sattler 2002⁵² estudia los efectos metabólicos de la nandrolona y del entrenamiento de resistencia física en hombres con VIH, no se reportan medidas de resultado primarios en este estudio. Sattler 1999⁵³ estudia los efectos farmacológicos de nandrolona y del entrenamiento de resistencia física progresiva en pacientes con VIH en un ensayo aleatorizado sin control por placebo y abierto. Van Loan 1999⁵⁴ valora dos métodos diagnósticos para estimar la masa libre de grasa en pacientes con síndrome de desgaste por VIH y que reciben tratamiento con esteroides anabólicos.

En 2 estudios los criterios de inclusión no eran adecuados para la revisión de este estudio. Mulligan 2007⁵⁵ en un estudio multicentrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo compara megestrol con suplementación de testosterona para mejorar la masa corporal magra en pacientes con síndrome de desgaste asociado a VIH. Schroeder 2003⁵⁶ analiza el aumento de la fuerza y masa muscular con la terapia androgenica, analizando dos estudios, concluyendo que solo hay un incremento modesto en la fuerza muscular voluntaria máxima y en la

masa muscular esquelética, sin mejorar la calidad muscular en hombres sanos o con VIH. No se estudiaron sujetos con síndrome de desgaste asociado a VIH.

Los tres ensayos incluidos en esta revisión (Mulligan 2005⁵⁷, Storer 2005⁵⁸ y Gold 2006⁵⁹) presentaron limitantes en los diseños de los estudios:

1. En los tres estudios los rangos de edad no se describen, solo se menciona la media de edad.
2. Los sexos de las poblaciones estudiadas es homogéneo, dos ensayos (Storer 2005⁵⁸ y Gold 2006⁵⁹) analizan una población exclusivamente de hombres y en un ensayo (Mulligan 2005⁵⁷) una población exclusiva de mujeres. Por tanto ¿el aumento del peso en el ensayo de Mulligan pudo estar asociado al sexo?
3. Los reportes de los datos son heterogéneos y con metodología diferente, lo que influye de manera importante en estos resultados. Por lo que asumir que estos resultados son reales puede influir en una decisión errónea.
4. En dos ensayos (Mulligan 2005⁵⁷, Storer 2005⁵⁸) no se aclara la forma en que se realiza el cálculo y tamaño de la muestra.
5. Los resultados reportados en dos estudios fueron en un plazo de tiempo de 12 semanas y en uno de los ensayos (Mulligan 2005⁵⁷) se realiza un seguimiento en 24 semanas sin mencionarse en que momento se realiza el análisis final de los resultados y no se describe la ganancia de peso semanal en ninguno de los artículos. Lo que nos deja con la interrogante ¿Qué tanto la ganancia de peso en mujeres es por el seguimiento?, ¿la ganancia de peso hubiera sido mayor con un seguimiento mas largo en el

sexo masculino? La ausencia de los resultados semanales en el ensayo de Mulligan es una limitante de los resultados, nos deja con la duda si el seguimiento más largo hubiera tenido el mismo impacto en ambos sexos.

6. No se realizó un seguimiento a largo plazo del impacto de la ganancia de masa corporal magra o peso corporal, de la morbilidad o mortalidad en este grupo de pacientes.

En el ensayo de Mulligan 2005⁵⁷ se realiza el primer estudio en mujeres con una media de edad de 36 años. Es un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo con un incremento estadísticamente significativo en el peso corporal y la masa corporal magra. El tratamiento con nandrolona produjo un incremento 9.0% y 8.6% en el peso corporal y la masa corporal magra respectivamente en 12 semanas de tratamiento y con seguimiento a 24 semanas. No se encontró cambio estadísticamente significativo en la masa grasa. En este ensayo clínico realizado exclusivamente en mujeres se demostró el potencial de los esteroides anabólicos en mujeres con síndrome de desgaste por VIH. El uso de esteroides anabólicos inyectables se han asociado a una menor incidencia de efectos tóxicos o daño hepático comparado con los fármacos orales como oxandrolona y oximetalona. No se encontró cambios en el colesterol total en este estudio, sin embargo, nandrolona y otros esteroides anabólicos sintéticos han demostrado disminuir los niveles de colesterol de alta densidad. En este estudio no se encontró evidencia deletérea del tratamiento con nandrolona en la cuenta de CD4+. Los efectos sobre la carga viral se desconocen hasta el momento. Los resultados de este ensayo demostraron que el tratamiento con nandrolona produce un aumento significativo en el peso corporal y la masa corporal magra, sin disminución en la masa grasa y toxicidad mínima. Sin embargo el seguimiento de estos sujetos estudiados es mayor (el doble) comparados con los otros dos ensayos clínicos.

En el ensayo de Storer 2005⁵⁸ se realiza el primer estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicentrico donde se compara el uso de nandrolona contra hormona de crecimiento en hombres con síndrome de desgaste por VIH, con una media de edad de 42.5 años. En este estudio se encontró que la administración de nandrolona y hormona de crecimiento se asocio con un incremento estadísticamente significativo en la ganancia de masa corporal magra, masa libre de grasa comparado contra placebo en esta población. La ganancia de masa corporal magra, agua intracelular y masa corporal celular asociada a nandrolona no fue significativamente diferente a la asociada al uso de hormona de crecimiento, sin embargo el tratamiento con nandrolona fue asociada a un modesto incremento en la fuerza muscular y la percepción en el estado de salud. La hormona de crecimiento fue asociada a un incremento significativo en la disminución de la grasa corporal y de la masa adiposa visceral y mayor frecuencia en efectos adversos y discontinuación en el tratamiento con hormona de crecimiento. En este ensayo no se dio a conocer el límite necesario en la ganancia de masa corporal magra para mejorar el estado de salud y mejorar el pronóstico a largo plazo. El panel del grupo de expertos en ensayos clínicos en SIDA sugiere que un incremento en 1.5kg en la masa corporal magra sobre el basal es clínicamente ideal para mejorar el estado de salud. La nandrolona y la hormona de crecimiento fueron ambas efectivas en el incremento en la masa corporal magra en sujetos con síndrome de desgaste asociado a VIH con una pérdida de peso leve a moderada. El costo alto de la hormona de crecimiento hace a la nandrolona una alternativa eficaz y segura por su bajo costo y baja frecuencia de efectos secundarios y mayor potencial clínico.

En el ensayo de Gold 2006⁵⁹ se realiza el primer estudio multicentrico, aleatorizado controlado con placebo a gran escala con una población de 303 hombres, con una media de edad de 40.8 años y con síndrome de desgaste asociado a VIH. Se demostró la eficacia de la nandrolona sobre placebo en el incremento de la masa corporal magra, la masa libre de grasa, el índice de masa

corporal y el peso corporal. También la nandrolona demostró que fue superior a la testosterona en el incremento de peso corporal, masa libre de grasa y masa corporal magra. Subjetivamente la nandrolona fue superior a la testosterona y al grupo placebo en la percepción de mejoría clínica con el tratamiento y recuperase de los síntomas. Se reporto una frecuencia baja de efectos adversos en el grupo de nandrolona. No se encontró evidencia que apoyara que los esteroides anabólicos produjeran alteración en el colesterol total, triglicéridos o LDL, pero evidenció una disminución transitoria del colesterol HDL durante el tratamiento con nandrolona, pero sin diferencias significativas en comparación con el grupo placebo.

XI CONCLUSIÓN

Los resultados de los tres ensayos clínicos demostraron evidencia inequívoca de la superioridad de la nandrolona sobre placebo y testosterona y no significativamente superior a la hormona de crecimiento en el incremento de peso, masa corporal magra, masa libre de grasa y el índice de masa corporal en sujetos con síndrome de desgaste asociado a VIH. Adicionalmente la nandrolona fue superior al placebo, testosterona y hormona de crecimiento en la percepción de bienestar.

A pesar el amplio uso de la nandrolona en adultos para el tratamiento del síndrome de desgaste asociado a VIH y otras enfermedades crónicas, de su eficacia y seguridad en la ganancia de peso, incremento en la masa corporal magra y masa libre de grasa, no hay evidencia alguna para su uso en pediatría.

Es necesario realizar más estudios de investigación con alto rigor metodológico que comparen la utilidad de nandrolona para determinar su eficacia y seguridad en pediatría.

POTENCIAL DE CONFLICTO DE INTERÉS

No existen conflictos de interés declarados por los autores de los estudios revisados.

Los autores de ésta revisión sistemática no estamos asociados, ni recibimos estímulos o beneficios de ninguna índole, de ningún laboratorio, por lo que en nuestro caso declaramos que no existe conflicto de interés alguno.

XII BIBLIOGRAFÍA

1. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN Jr. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 444-7.
2. Wheeler DA, Gibert CL, Launer CA, Muurahainen N, Elion RA, Abrams DI, et al. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 80-5.
3. Rivera S, Briggs W, Qian D, Sattler FR. Levels of HIV RNA are quantitatively related to prior weight loss in HIV-associated wasting. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 411-8.
4. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-70.
5. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-5.
6. Sharpstone D, Gazzard B. Gastrointestinal manifestations of HIV infection. *Lancet* 1996; 348: 379-83.
7. Cunningham AL, Groham GS, Harkness J, Law C, Marriott D, Tindall B, et al. Gastrointestinal viral infections in homosexual men who were symptomatic and seropositive for human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 158: 386-91.
8. American College of Sports Medicine position stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 265-74.
9. Paton NI, Macallan DC, Jebb SA, Noble C, Baldwin C, Pazianas M, et al. Longitudinal changes in body composition measured with a variety of

methods in patients in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 119-27.

10. National Institutes of Health. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement, Diciembre 12-14, 1994. Bethesda, Md.: NIH Office of Medical Applications of Research, 1994.
11. Mulligan K, Tai VW, Chernoff DN, Schambelan M. Viral load and resting energy expenditure in men with HIV infection. Program and abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, D.C. 1997.
12. Von Roenn JH, Murphy RL, Wegener N. Megestrol acetate for treatment of anorexia and cachexia associated with human immunodeficiency virus infection. *Semin Oncol* 1990; 17(suppl 9): 13-16.
13. Engelson ES, Pi-Sunyer FX, Kotler DP. Effects of megestrol acetate therapy on body composition and circulating testosterone concentrations in patients with AIDS. *AIDS* 1995; 9: 1107-08.
14. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, Cohn DL, Klimas NG, Tchekmedyian NS, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 393-99.
15. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 89-97.
16. Blizzard RM, Hindmarsh PC, Stanhope R Oxandrolone therapy: 25 years experience. *Growth Genet Horm* 1991; 7: 1-7
17. Rosenfeld RG, Fuane J, Attie KM, Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner Syndrome. *J Pediatr* 1992; 1: 49-55
18. Naeraa RW, Nielsen J, Pedersen IL, Sorensen K Effect of oxandrolone on growth and final height in Turner's Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 784-89.

19. Heymsfield S, McManus C, Smith J, Stevens V, Nikon D Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 680-83.
20. Stanhope R, Hindmarsh P, Pringle PJ, Holownia P, Honour J, Brook CGO Oxandrolone induces a sustained rise in physiological growth hormone secretion in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Pediatrics* 1987; 14: 183-88.
21. Gold J, High HA, Li Y, Safety and efficacy of nandrolone decanoate for treatment of wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 1996; 10: 745-52.
22. Bucher G, Berger DS, Fields-Gardner C, Jones R, Reiter WM. A prospective study on the safety and effect of nandrolone decanoate in the HIV-positive patients. Program and abstracts of the XI International Conference on AIDS, Vancouver, British Columbia; Julio 7-12, 1996.
23. Strawford A, Barbieri T, Neese R. Effects of nandrolone decanoate therapy in the borderline hypogonadal men with HIV-associated weight loss. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 137-46.
24. Andreson SJ, Bolduc SP, Coryllos E, Griesemer B, Mclain L, Rowland TW, Tanner SM. Adolescents and anabolics steroids: A subject review. *Pediatrics* 1997; 99: 904-08.
25. Calfee R, Fadale P. Popular Ergogenic drugs and supplements in young athletes. *Pediatrics* 2006; 117:577-89.
26. Engelson ES, Rabkin JG, Rabkin R, Kotler DP. Effects of testosterone upon body composition. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11: 510-1.
27. Strawford A, Barbieri T, Van Loan M, Parks E, Catlin D, Barton N, et al. Resistance exercise and supraphysiologic androgen therapy in eugonadal men with HIV-related weight loss: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 1282-90.

28. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1-7.
29. Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Millar KK, Rosner W, Santero N. Androgen therapy in women: An endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3697-710.
30. Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, Daar ES, LaMarca A, Kotler DP, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting. *Ann Intern Med* 1996; 125: 873-82.
31. Waters D, Danska J, Hardy K, Koster F, Qualls C, Nickell D, et al. Recombinant human growth hormone, insulin-like growth factor 1, and combination therapy in AIDS-associated wasting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 865-72.
32. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487-93.
33. Cummins A, Chu G, Faust L, Chandy G, Argyrides J, Robb T, et al. Malabsorption and villous atrophy in patients receiving enteral feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 193-8.
34. Young JS. HIV and medical nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 1997; 97(10 suppl 2): S161-6.
35. Ockenga J, Suttman U, Selberg O, Schlesinger A, Meier PN, Gebel M, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in AIDS and control patients: risks and outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1817-22.
36. Raviglione MC, Battan R, Pablos-Mendez A, Aceves-Casillas P, Mullen MP, Taranta A. Infections associated with Hickman catheters in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86(6 pt 2): 780-6.
37. Polsky B, Kotler D, Steinhart C. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 50-61.

38. Greydanus D, Patel D. The adolescent and substance abuse: current concepts. *Dis Mon* 2005; 51: 392-431.
39. Williams B, Wathers D, Parker K. Evaluation and treatment of weight loss in adults with HIV disease. *Am Fam Physician* 1999; 60: 843-60.
40. Polsky B, Kotler D, Steinhart C. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 50-61.
41. Brown JT. Anabolic steroids: what should the emergency physician know? *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 815-26.
42. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs A. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5108-17.
43. Weisberg J, Wanger J, Olson J, Streit B, Fogarty C, Martin T, Casaburi R. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest* 2002; 121: 1070-78.
44. Casaburi R. Skeletal muscle function in COPD. *Chest* 2000; 117: 267-71.
45. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Tortorelli A, Fanelli FR, Luciani G. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 371-86.
46. Libanati CR, Baylink DJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest* 1992; 102: 1426-35.
47. Johns K, Beddal MJ, Corrin RC. Anabolic steroids for the treatment of weight loss in HIV-infected individuals (Review). *Cochrane database of systematic review* 2005; 4: 1-71.
48. Fox-Wheeler S, Sella L, Salata M, Kaufman F, Loro ML, Glisanz V, Haight M, Umman G, Barton N, Church J. Evaluation of the effects of oxandrolone on malnourished HIV-positive pediatric patients. *Pediatrics* 1999;104: e73-e80.
49. Przkora R, Rendón DN, Suman O. The effects of oxandrolone and exercise on muscle mass and function in children with severe burns. *Pediatrics* 2007; 119: e109-e116.

50. Gold J. Nandrolone decanoate; use in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a pilot study. Letter to the editor. *International Journal of STD & AIDS* 1999; 10: 558.
51. Cuerda C, Zugasti A, Bretaña I, Cambor M, Miralles P, García P. Treatment with nandrolone decanoate and megestrol acetate in HIV-infected men. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 93-7.
52. Sattler FR, Schroeder ET, Dube MP, Jaque V, Martínez C, Blanche PJ, Azen S, Krauss RM. Metabolic effects of nandrolone decanoate and resistance training in men with HIV. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1214-E1222.
53. Sattler FR, Jaque V, Schroeder ET, Olson C, Dube MP, Martínez C, Briggs W, Horton R, Azen S. Effects of pharmacological doses of nandrolone decanoate and progressive resistance training in immunodeficient patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1268-76.
54. Sattler FR, Schroeder ET, Dube MP, Jaque V, Martínez C, Blanche PJ, Azen S, Krauss RM. Metabolic effects of nandrolone decanoate and resistance training in men with HIV. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1214-E1222.
55. Mulligan K, Robert Zackin R, Von Roenn JH, Chesney MA, Egorin MJ, Sattler FR, Benson CA, Lui T, Umbleja T, Shriver S, Auchus RJ Schambelan. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with Human Immunodeficiency Virus-associated weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 563-70.
56. Schroeder ET, Terk M, Sattler FR. Androgen therapy improves muscle mass and strength but not muscle quality: results from two studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E16-E24.
57. Mulligan K, Zackin R, Clark RA, Alston-Smith B, Liu T, Sattler FR, Delvers TB, Currier JS. Effects of nandrolone decanoate therapy on weight and lean

- body mass in HIV-infected women with weight loss. *Arch Intern Med* 2005; 165: 578-85.
58. Storer TW, Woodhouse LJ, Sattler FR, Singh AB, Schroeder ET, Beck K, Padero M, Mac P, Yarasheski KE, Geurts P, Willemsen A, Harás MK, Bhasin S. A randomized, placebo-controlled trial of nandrolone decanoate in Human Immunodeficiency Virus-infected men with mild to moderate weight loss with recombinant Human Growth Hormone as active reference treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4474-82.
59. Gold J, Batterham ML, Rekers H, Geurts TBP, Helmyr PME, Silva de Mendoza, Falleiros-Carvalho LH, Panos G, Pinchera A, Aiuti F, Lee C, Horban A, Gatell J, Phanuphak P, Prasithsirikul W, Gazzard B, Bloch M, Danner SA. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. *HIV Med* 2006; 7:146-55.
60. Wajnrajch M, Gertner J, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander P, Batís S, Giampietro P, Davis J, New M, Auerbach A. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the international Fanconi anemia registry. *Pediatrics* 2001; 107: 744-54.
61. Wood AJJ, Corcovan C, Grinspoon S. treatment for wasting in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *NEJM* 1999; 340: 1740-50.

XIII ANEXOS

Autor y año de realización y de publicación, País	Diseño del Estudio	edad	Característica de la población 1,2	Tamaño de la Muestra	medida resultado primario 1	medida resultado primario 2	Medida resultado Secundario	Variable Independiente Nandrolona=1 otro 2	Análisis Estadístico	Reacci Secund	Resultados
Gold J; HIV Med 2006; 7(3): 146-55 Australia	Ensayo clínico multicentrico aleatorizado controlado con placebo.	3	Adultos hombres	303	Aumento de peso, índice de masa corporal, masa corporal magra, masa libre de grasa.	sin cambios en la masa libre de grasa, no reporte de dolor	Se encontraron cambios en los niveles de colesterol total y LDL, triglicéridos	303 hombres VIH positivo con pérdida de peso de 5-15% en los últimos 12 meses o IMC 17-19 o una relación masa celular corporal/talla <13.5 kg/m; recibieron de forma aleatorizada nandrolona 150mg, testosterona 250mg o placebo por vía IM cada 2 semanas por 12 semanas.	SAS	Artralgia, mialgias, edema periférico, hipoestesia y parestesia	El tratamiento con nandrolona resultó en un incremento significativo en la masa libre de grasa [incremento medio 1.31 kg; 95% IC 0.60; 2.08 kg] y en el peso (incremento medio 1.48 kg; 95% IC 0.82; 2.14 kg) comparado contra placebo. El incremento medio de peso con nandrolona de 1 kg (95% IC 0.27; 1.74 kg) cuando se compara contra testosterona fue significativo, sin embargo la diferencia en el incremento de la masa libre de grasa no fue estadísticamente significativo (incremento medio 0.69 kg; 95% IC 0.13; 1.51 kg).
Mulligan 2005. Arch Intern Med 2005; 165(5): 578-85 Estados Unidos	Ensayo clínico multicentrico aleatorizado controlado con placebo.	3	Adultos mujeres	38	Aumento de peso y masa corporal magra.	sin cambios en la masa libre de grasa, no reporte de dolor o índice de masa corporal	Sin cambios en las medidas de resultados secundarios, aumento en el hematocrito y hemoglobina	Se aplicó de forma aleatorizada nandrolona 100mg Vs placebo a 38 mujeres infectadas con VIH y con pérdida de peso del 5% o mayor durante los últimos 12 meses o que tuvieran un IMC menor de 20 kg/m. La dosis se aplicó ciegamente y de forma semanal por 12 semanas por vía IM. El peso corporal y la masa grasa se midió al inicio del tratamiento (basal), a las 6, 12, 18 y 24 semanas de iniciado el tratamiento.	SAS	Mialgias, artralgias, edema en extremidades inferiores	Los pacientes aleatorizados que recibieron nandrolona tuvieron un incremento significativo en peso y en la ganancia de la masa corporal durante el tratamiento (4.6 kg [9.0%] y 3.5 kg [8.6%] respectivamente; P <0.001 Vs basal y placebo en cada caso). La masa grasa no tuvo cambios estadísticamente significativos en ambos grupos. No se reportaron efectos tóxicos o virizantes.
Storer 2005. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:4474-82. Estados Unidos	Ensayo clínico multicentrico aleatorizado controlado con placebo.	4	Adultos hombres	86	Aumento en la masa corporal magra y masa libre de grasa.	Sin reporte de aumento de peso, dolor o índice de masa corporal	Encuentra cambios subjetivos en el estado de ánimo. Disminución de los niveles de hormonas sexuales y un aumento en el hematocrito y hemoglobina	86 sujetos infectados con VIH en tres grupos aleatorizados (43 en el grupo de nandrolona, 22 en el grupo placebo y 21 en el grupo de hormona del crecimiento) por 12 semanas. Los participantes fueron del sexo masculino mayores de 18 años de edad con más del 5-15% de pérdida de peso en los últimos 12 meses, o un IMC entre 17 y 19 kg/m. El grupo I recibió placebo. El grupo II de nandrolona recibió 150mg IM de nandrolona cada 2 semanas por 12 semanas. El grupo III recibió 6mg SC diario por 12 semanas.	SAS 6.12	edema periférico, artralgias, síndrome del túnel carpiano, mialgias	Solo 69 sujetos completaron el tratamiento de 12 semanas, 16 sujetos suspendieron prematuramente el tratamiento secundario a efectos secundarios. El rango fue mayor en el grupo III (hormona de crecimiento) que el grupo placebo o nandrolona, 33%, 14%, 14% respectivamente. 13 sujetos más suspendieron el tratamiento por otros motivos. El grupo II (nandrolona) tuvo mayor incremento en la masa corporal (+1.6 ±0.3 kg) comparado con placebo (0.4 ± 0.3 kg) (P= 0.05). Sin embargo el cambio en la masa corporal no fue significativamente diferente del grupo III (hormona del crecimiento) (2.5 ± 0.3kg). La aplicación de nandrolona se asoció con un incremento significativo en la masa libre de grasa (1.6 ± 0.3 kg), masa celular corporal (1.0 ± 0.2 kg) y en el agua intracelular (0.9 ±0.2 kg) comparado contra placebo. Estos cambios en el grupo I y el grupo III no fueron

