

Laura Murillo Jaso

Estudio clínico-analítico de la anemia en pacientes con cáncer y respuesta al tratamiento con eritropoyetina humana recombinante

Departamento

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Tres Sánchez, Alejandro
Sousa Domínguez, Ramón

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctora

**ESTUDIO CLÍNICO-ANALÍTICO DE LA
ANEMIA EN PACIENTES CON
CÁNCER Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON
ERITROPOYETINA HUMANA**

Autor

Laura Murillo Jaso

Director/es

Tres Sánchez, Alejandro
Sousa Domínguez, Ramón

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2005



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO CLÍNICO-ANALÍTICO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON CÁNCER Y DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

LAURA MURILLO JASO

2005

TESIS DOCTORAL

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

ESTUDIO CLÍNICO-ANALÍTICO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON CÁNCER Y DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

Memoria presentada por :

Dña. Laura Murillo Jaso

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirigida por :

- Profesor D. Alejandro Tres Sánchez, Catedrático de Oncología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza
- Dr. Ramón Sousa Domínguez, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, F.E.A. del servicio de Cirugía A del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

A mis hijos,

a Rafa.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Alejandro Tres Sánchez, por sus enseñanzas durante mi periodo de formación como especialista, su estímulo, apoyo y confianza en la realización de este trabajo.

Al Dr. Ramón Sousa Domínguez, por su dirección, consejo y ayuda en el proceso de elaboración de esta tesis doctoral.

Al Dr. Fernando Escolar Castelló por su estímulo y su apoyo.

A la Dra. Rosana Grandez Ladrón de Guevara por su ayuda en la obtención de casos, apoyo y compañerismo.

A la Dra. Emilia Aznar Villacampa por su amistad y buenos consejos.

Al personal de enfermería de la Unidad Comarcal de Oncología del Hospital "Reina Sofía" de Tudela, por su disponibilidad para la extracción de muestras y su apoyo y comprensión en todo momento.

A todo el personal del Servicio de Laboratorio del Hospital "Reina Sofía" de Tudela por su colaboración en el análisis de las muestras.

A todos los pacientes que han participado en este estudio, por su colaboración y paciencia en la recogida de datos y realización de encuestas.

Al Dr. David Cella y a la Dra. Hellen Morrow profesores de la Northwestern University en Evanston (Chicago), por su colaboración al facilitarnos la encuesta de calidad de vida que se ha utilizado en esta tesis doctoral.

A todo el personal del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, por contribución a mi formación como especialista en Oncología y como persona.

A mis amigos, por su comprensión y paciencia.

A mi familia, en especial a mis padres, por ser como son.

A todos aquellos que de una manera u otra han hecho posible el desarrollo de esta tesis doctoral.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

INDICE

1. INTRODUCCION

1.1. LA ANEMIA DEL CÁNCER

- 1.1.1. ETIOLOGÍA
- 1.1.2. INCIDENCIA
- 1.1.3. CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS
- 1.1.4. CLÍNICA
- 1.1.5. FISIOPATOLOGÍA

1.2. ANEMIA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

- 1.2.1. QUIMIOTERAPIA
- 1.2.2. RADIOTERAPIA
- 1.2.3. INCIDENCIA DE LA ANEMIA EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS EN TRATAMIENTO ACTIVO (QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA)

1.3. TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LA ANEMIA DEL CÁNCER : TERAPIA TRANSFUSIONAL

1.3.1. NECESIDAD DE TRATAR LA ANEMIA DEL CANCER CON TERAPIA TRANSFUSIONAL

1.3.2. EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

1.3.2.1. INMEDIATOS

A) INMUNOLÓGICOS

- REACCIÓN HEMOLITICA TRANSFUSIONAL AGUDA
- REACCIÓN FEBRIL NO HEMOLÍTICA
- ANAFILAXIA Y URTICARIA
- EDEMA PULMONAR NO CARDIOGÉNICO

B) NO INMUNOLÓGICOS

- REACCIÓN FEBRIL DE CAUSA NO INMUNE
- SOBRECARGA CIRCULATORIA
- HEMÓLISIS NO INMUNE

1.3.2.2. RETARDADOS

A) INMUNOLÓGICOS

- REACCIÓN HEMOLÍTICA TRANSFUSIONAL RETARDADA
- ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED
- PURPURA POSTRANSFUSIONAL
- ALOINMUNIZACIÓN

B) NO INMUNOLÓGICOS

- SOBRECARGA DE HIERRO
- TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

1.4. OTRAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO : MÉTODOS DE AHORRO DE SANGRE

1.4.1. AUTOTRANSFUSIÓN

1.4.2. FARMACOS UTILES EN LA REDUCCIÓN DE LAS PÉRDIDAS SANGUÍNEAS EN CIRUGÍA

- 1.5. ERITROPOYETINA (EPO)
 - 1.5.1. BIOLOGÍA DE LA EPO
 - 1.5.2. PRODUCCIÓN DE EPO
 - 1.5.3. METABOLISMO DE LA EPO
 - 1.5.4. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA EPO
 - 1.5.5. UNIÓN DE LA EPO A SU RECEPTOR
 - 1.5.6. EPO EN PLAMA EN ESTADOS DE SALUD Y ENFERMEDAD
- 1.6. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL CÁNCER CON ERITROPOYETINA
 - 1.6.1. ENSAYOS CLÍNICOS CON rHuEPO EN PACIENTES CON CÁNCER
 - 1.6.2. USO DE EPO EN RADIOTERAPIA
 - 1.6.3. RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE LA ERITROPOYETINA POR LA SOCIEDAD AMERICANA DE ONCOLOGÍA Y LA DE HEMATOLOGÍA
 - 1.6.4. DIRECTRICES DE LA EORTC PARA EL USO DE PROTEÍNAS ERITROPOYÉTICAS EN PACIENTES ANÉMICOS CON CÁNCER
- 1.7. MOLECULAS DE ERITROPOYETINA COMERCIALIZADAS
2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA Y OBJETIVOS
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS
 - 3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO:
 - 3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - 3.1.2. CRITERIOS DE EXCUSIÓN
 - 3.2. MATERIAL Y MÉTODOS
 - 3.3. DOCUMENTOS ADJUNTOS:
 - 3.3.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO
 - 3.3.2. ESCALA DE CALIDAD DE VIDA FACT-An.
 - 3.4. MÉTODO ESTADÍSTICO
4. RESULTADOS
 - 4.1. VARIABLES CUANTITATIVAS
 - 4.2. VARIABLES CUALITATIVAS
5. DISCUSIÓN
 - 5.1. VARIABLES CUANTITATIVAS
 - 5.2. VARIABLES CUALITATIVAS
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA ANEMIA DEL CANCER

La anemia que aparece en pacientes con procesos neoplásicos constituye un problema de gran importancia, tanto por su elevada frecuencia como por las complicaciones que conlleva. No se trata de un problema grave, por cuanto suele ser de intensidad moderada y además no compromete la vida del paciente, por lo que tradicionalmente se le ha prestado relativamente poca importancia, preocupando solamente al médico responsable cuando el paciente precisaba una transfusión de sangre. Afortunadamente, esto ya no es así y hoy en día el concepto de calidad de vida y de bienestar del paciente han ayudado a comprender mejor la repercusión que la anemia tiene en el paciente con cáncer.

1.1.1. ETIOLOGÍA

La anemia es la alteración hematológica más frecuente en los pacientes con cáncer¹.

Ocurre por razones variadas, que pueden aparecer en combinaciones diversas^{2,3} :

- Infiltración tumoral de la médula ósea
- Pérdida de sangre
- Caquexia ó malnutrición
- Alteración del metabolismo de hierro
- Hiperesplenismo
- Hemólisis inmune
- Anemia megaloblástica
- Anemia pura de células rojas
- Quimioterapia
- Radioterapia

En algunos cánceres existe un mecanismo específico responsable del desarrollo de la anemia; por ejemplo, en el carcinoma renal, la hematuria y la hemólisis producen anemia hipocrómica; los pacientes con leucemia linfóide crónica pueden desarrollar anemia inducida por anticuerpos, ó más raramente, aplasia pura de la serie roja por la supresión de la eritropoyesis por células T CD-8 positivas; esto mismo se ha comunicado

ocasionalmente en la enfermedad de Hodgkin, o puede indicar la presencia de un timoma; en los linfomas puede tener lugar una anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva asociada a esplenomegalia; en el mieloma la anemia puede deberse a infiltración de la médula ósea, correlacionándose el grado de la anemia con la masa tumoral ^{1,3}.

Las anemias macrocíticas son más frecuentemente secundarias a los efectos de la quimioterapia, aunque en ocasiones hay deficiencia de ácido fólico por malnutrición o por mal absorción de vitamina B12 tras la resección gástrica o ileal ¹.

En general, sin embargo, no es posible identificar la causa de la anemia y se clasifica como anemia de la enfermedad crónica (AEC). Realmente la anemia de la enfermedad crónica y el déficit de hierro son las causas más frecuentes de anemia de los pacientes con cáncer ¹. La AEC es una anemia hipoproliferativa que se encuentra en muchas infecciones crónicas y en enfermedades inflamatorias y neoplásicas.

Se debe evaluar detenidamente a los pacientes buscando las causas de anemia corregibles. En los pacientes con anemia inducida por quimioterapia, la evaluación diagnóstica debe tener en cuenta que el tratamiento citostático puede alterar el recuento de eritrocitos, produciendo frecuentemente macrocitosis. En el caso de un recuento corregido de reticulocitos bajo, se deben medir en suero las concentraciones de hierro, ferritina, vitamina B12 y ácido fólico. Si no se encuentra una deficiencia de estos parámetros, el diagnóstico diferencial incluye la mielosupresión por el tratamiento citostático y/o la infiltración de la médula ósea por células cancerosas. En estos casos la aspiración de la médula ósea conduce al diagnóstico.

1.1.2. INCIDENCIA

Las cifras acerca de la incidencia de la anemia en pacientes con cáncer son muy variables, si bien se acepta que en torno a un 70 % de pacientes la desarrollan en algún momento a lo largo de su evolución, porcentaje éste que se va incrementando conforme avanza o bien la enfermedad, o bien la dosis de citostático o de radioterapia administrada; el grupo de trabajo de Long Beach encontró en su serie ⁴ que el 37 % de los pacientes tenía anemia antes de comenzar el tratamiento, cifra que se incrementaba en un 41 % adicional durante la terapia.

El reciente estudio ECAS ⁵, es una amplia encuesta epidemiológica y observacional, llevada a cabo para evaluar de manera prospectiva la prevalencia, incidencia y

tratamiento de la anemia (Hb<12g/dl); se realizó en 24 países europeos e incluyó 15.367 pacientes.

En el momento de incorporación al estudio el 31.7% de los pacientes que no llevaban tratamiento oncológico tenían anemia; en los pacientes que si recibían tratamiento para el cáncer, un 50.5% de los tratados con quimioterapia, un 43.5% de los tratados con quimio-radioterapia y un 28.7% de los tratados con radioterapia estaban anémicos. Cuanto más tiempo eran tratados los pacientes con quimioterapia mayor era el riesgo de anemia. Se registró anemia en 19.5% de los pacientes en el primer ciclo de quimioterapia y en 46.7 de los pacientes en el quinto ciclo.

La incidencia de la anemia fue del 53.7% en total y del 62.7% en los pacientes tratados con quimioterapia.

1.1.3. CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS

En los pacientes con cáncer, la anemia es generalmente leve, con concentraciones de hemoglobina (Hb) generalmente superiores a 9 g/dL; la mayor parte de los pacientes están entre 10-11.9 g/dL.

Sin embargo, las concentraciones de Hb pueden oscilar entre 7 y 12 g/dL y el hematocrito entre el 25 y el 38%⁶.

Aunque la anemia no es generalmente progresiva a menos que se complique por otros factores, puede progresar según se disemina el tumor². Esta anemia es normalmente normocítica y normocrómica, pero puede ser hipocrómica^{3,7}.

Los depósitos de hierro son normales, pero la sideremia y la capacidad total de captación de hierro están reducidas debido a la incapacidad de la médula ósea para utilizar el hierro para la síntesis de la Hb en el desarrollo de los glóbulos rojos^{8,9}.

El recuento de reticulocitos puede ser normal ó demasiado bajo para el grado de anemia.

La eritropoyesis está moderadamente aumentada, aunque no lo suficiente para el grado de anemia.

La maduración de los eritrocitos es normal y su supervivencia está un poco acortada^{3,7}.

1.1.4. CLÍNICA

El síndrome anémico que aparece en los pacientes con cáncer en nada difiere del encontrado en pacientes con anemia de otra etiología; por ser una anemia de origen multifactorial, de instauración lenta y habitualmente de intensidad moderada, suele ser bien tolerada, acostumbrándose el paciente a convivir con un grado de astenia, fatiga y bajo estado anímico. Por otra parte, los síntomas de la anemia en los pacientes con cáncer se ven eclipsados por otras manifestaciones mucho más debilitantes de la enfermedad ¹⁰.

Es un hecho constatado la diferencia en cuanto a la tolerancia de la anemia según cada paciente, según el mecanismo patogénico y la rapidez de instauración de la misma; por ello es difícil establecer una escala que evalúe la severidad de la misma, siendo de gran ayuda para ello las de la OMS u otras como la de CALGB, SWOG y NCI (Nacional Cancer Institut), que se reproducen a continuación

Grado	OMS Hb (g/dL)	CALGB,SWOG,NCI Hb (g/dL)
0	>10,9	Normal
1	9,5-10,9	10,0-normal
2	8,0-9,4	8,0-10,0
3	6,5-7,9	6,5-7,9
4	<6,5	<6,5

Es por ello por lo que en general suelen infravalorarse por parte de los médicos síntomas como los anteriormente citados, cambios de humor, irritabilidad, disminución de la libido, falta de memoria, insomnio, palpitaciones, dificultad respiratoria, síntomas gastrointestinales, como la anorexia las náuseas y la irregularidad del ritmo intestinal... En general, cuando mejora la cifra de hemoglobina y desaparecen estos síntomas es cuando el paciente y sus familiares se dan cuenta de cómo se encontraban

anteriormente. No obstante, en los pacientes que experimentan un descenso de la Hb por debajo de 8 g/dL sí aparece un síndrome anémico que puede incluso comprometer la vida del paciente por hipoxia de órganos vitales.

La capacidad de los pacientes para la actividad física se restringe considerablemente y disminuye su calidad de vida ^{6, 11}.

En particular, los pacientes con cáncer de pulmón pueden ser incapaces de tolerar los síntomas de la anemia debido a su enfermedad de base ¹².

En el estudio ECAS ⁵, comentado anteriormente, se utilizó la Puntuación Funcional de la OMS para valorar la calidad de vida de los pacientes, y se comprobó que a medida que se reducía la hemoglobina, se agravaba el estado funcional y que había una correlación significativa entre estas variables. Más de la mitad de los pacientes con anemia grave (Hb<8g/dl) en el momento de la inclusión presentaban una puntuación de la OMS de 2-4; se observaron también puntuaciones desfavorables de 2-4 en una cuarta parte de los pacientes con una Hb entre 10-11.9 g/dl. La correlación entre la puntuación funcional y la Hb persistió, con independencia del estado de la enfermedad o el tratamiento del cáncer.

1.1.5. FISIOPATOLOGÍA

La patogenia de la anemia asociada al cáncer es compleja y no está clara, existiendo al menos tres anomalías que contribuyen a su desarrollo:

- Disminución de la supervivencia de los eritrocitos
- Disminución de la respuesta de la médula ósea
- Alteración del metabolismo de hierro

Se estableció que la médula ósea no puede compensar la pequeña disminución de la supervivencia de los eritrocitos, lo que se ha atribuido a una alteración de la respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina ¹³.

Sin embargo, no hay falta de progenitores eritroides en la médula ósea de los pacientes con cáncer, y tanto las células progenitoras precoces como tardías (unidades eritroides iniciadoras y formadoras de colonias, respectivamente) mantienen una sensibilidad normal a la eritropoyetina cuando se cultivan in vitro ¹⁴.

Aunque no está claro si esto ocurre también in vivo, parece que la falta de respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina no es la causa primaria de la anemia del cáncer.

A) Niveles séricos de Eritropoyetina (EPO)

Es interesante que los pacientes anémicos con cánceres tanto sólidos como hematológicos tienen unos niveles séricos de EPO significativamente inferiores a los que presentan los pacientes sin enfermedades neoplásicas, pero con concentraciones de Hb similares debido a la anemia ferropénica.

Más aún, en la anemia ferropénica, la hipoxia originada por la baja concentración de Hb estimula la producción de EPO y existe una relación lineal inversa significativa entre las concentraciones de Hb y las de EPO.

Esta relación no se da en los pacientes con cáncer ¹⁵. De hecho, no hubo aumento de la concentración de EPO con la disminución de la concentración de Hb ⁷.

Por lo tanto, parece que el aporte de EPO es el paso limitante de la producción de eritrocitos en la médula ósea de esa población de pacientes.

B) Efecto de las citocinas sobre la eritropoyesis

El hecho de que la anemia no estimule una respuesta eritropoyética no parece depender del tipo de tumor o de una alteración de las células productoras de EPO, puesto que no está relacionado con enfermedades hepática o renal ni con una alteración inespecífica de la síntesis proteica ⁷.

Existen pruebas que sugieren que las citocinas inflamatorias intervienen en la patogenia de la anemia hipoproliferativa de las enfermedades crónicas, incluida la infección, la inflamación y el cáncer.

Debido a que las infecciones y los procesos inflamatorios producen la activación de los macrófagos y linfocitos productores de citocinas, se han llevado a cabo estudios in vitro para investigar si las citocinas inflamatorias influyen en la síntesis de EPO. De ellos resulta que la interleuquina 1 (IL-1) alfa y beta, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), el gamma interferón y el factor de crecimiento transformador beta ¹⁶ ejercen diversas acciones fundamentales, de las que destacan la inhibición de la producción de EPO en

respuesta a la hipoxia, el bloqueo del receptor celular de la misma ¹⁷ y un incremento de la apoptosis eritroide, condicionando una eritropoyesis insuficiente y una hiporrespuesta al grado de anemia. En este sentido la primera observación publicada fue la de Miller en 1990, describiendo una insuficiente producción de EPO en relación al grado de anemia ⁷.

Además estas citoquinas inhiben el crecimiento in vitro de los precursores eritrocitarios. Estos datos experimentales han sido apoyados por estudios in vivo preclínicos, en los que los animales a los que se administró IL-6 humana recombinante desarrollaban anemia que fue reversible al cesar la administración de citoquina. La IL-1 y el TNF se presentan frecuentemente elevados en los pacientes con cáncer ⁶, pero todavía está por confirmar la implicación de las citocinas en la patogénesis de la anemia de estos pacientes.

Se han llevado a cabo estudios sobre riñón de rata aislado y perfundido con hipoxia con presión constante para investigar la influencia de las citocinas de la inflamación humanas recombinantes IL-1, IL-6 y TNF sobre la producción de EPO endógena renal ¹⁸. Cuando se añadió IL-1 al líquido de perfusión, la EPO renal se bloqueó casi completamente. La adición de IL-6 y TNF también disminuyó la formación de EPO, aunque en menor grado.

Se concluyó que las citocinas pueden desempeñar un papel decisivo en la patogénesis de la deficiencia de EPO en diversas enfermedades inflamatorias y cancerosas.

C) Afectación del metabolismo del hierro

Además de la actividad relativamente disminuida de la EPO en el suero de los pacientes con cáncer, se ha implicado en la patogénesis de la anemia una alteración del metabolismo del hierro. Aunque los depósitos de hierro son normales, hay una alteración del paso del hierro de los depósitos de las células del sistema mononuclear fagocítico al plasma, produciéndose hiposideremia. Por lo tanto, la médula ósea es incapaz de utilizar el hierro en la producción de Hb ¹⁴.

1.2. ANEMIA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

1.2.1. QUIMIOTERAPIA

La mayor parte de los fármacos citostáticos interfieren con uno ó más procesos celulares relacionados con la preparación para la división celular o con el proceso mecánico de la mitosis. Como el proceso de división celular es común para todas las células, el mecanismo de acción del citostático no es específico para unas células concretas y no es posible destruir las células neoplásicas sin destruir también células sanas en división. Por tanto para que el tratamiento antineoplásico sea eficaz, es preciso asumir cierto grado de toxicidad. El espectro tóxico de estos fármacos es muy amplio, pudiendo afectar cualquier sistema del organismo, lo que depende en parte de la tasa de células en división o replicación de cada sistema. La mielotoxicidad es por ello la consecuencia más frecuente, así como el principal efecto secundario de la mayoría de los citostáticos limitando las dosis que se pueden administrar de éstos.

Se ha establecido que la quimioterapia citostática es una causa importante de anemia en los pacientes con cáncer, y que tal tratamiento empeora a menudo la anemia leve preexistente que se suele observar en esta población ⁷. La anemia asociada con la quimioterapia antineoplásica es morfológicamente similar a la que se observa en los pacientes sin tratamiento ¹⁹. Puede variar de leve a grave ²⁰ y se ha indicado que ocasionalmente pone en riesgo la vida del paciente ²². Excepto en los tratamientos prolongados, el tratamiento citostático no suele ser causa de anemia grave en el paciente con cáncer, a pesar de que se dañen las células madre pluripotenciales primitivas o la célula progenitora comprometida con la serie eritroide.

Se ha comunicado que la media del tiempo en el que la concentración de hemoglobina baja a menos de 8,0 g/dl varía entre 8 y 21 días tras la administración de la quimioterapia, recuperándose los recuentos sanguíneos periféricos en el 36º día ^{23, 24}. Otros autores han comunicado un amplio rango para el período de tiempo en que se alcanza la concentración de hemoglobina mínima, que va desde pocos días (pacientes que están anémicos al inicio de la quimioterapia) hasta varios meses (a menudo en los casos de

enfermedad subyacente progresiva) después del inicio de la quimioterapia ¹². La anemia puede ser progresiva, agravándose con la acción de los ciclos de quimioterapia ⁵

A) Agentes quimioterápicos

Los agentes quimioterápicos que producen mayor porcentaje de anemia son derivados del platino: Cisplatino y Carboplatino.

Los regímenes terapéuticos con cisplatino se han asociado a menudo con una frecuencia alta de anemia ²⁵. Se ha comunicado anemia de moderada a grave en el 10 - 40 % de los pacientes tratados con cisplatino ²⁶. En 165 pacientes con cáncer de ovario, con estadio Ic-IV de la FIGO (Comité de Cáncer de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, 1979), las pacientes tratadas con dosis altas de cisplatino (dosis total mediana 500 mg/m²) tuvieron anemia con una frecuencia y gravedad significativamente mayores que las que recibieron dosis bajas (dosis mediana 300 mg/m²) ²⁷.

La comparación de carboplatino (400 mg/m² mensuales) con cisplatino (100 mg/m² mensuales) reveló que la incidencia de anemia parece ser mayor en los pacientes que reciben el primero de estos fármacos ²⁸.

Se ha comunicado anemia en pacientes sometidos a diversos regímenes de tratamiento quimioterápico cíclico sin cisplatino o carboplatino ²⁹. Los antimetabolitos, especialmente los antagonistas del ácido fólico (metotrexate), antipurinas, antipirimidinas (fluoropirimidinas), y algunos agentes alquilantes (busulfan, mitomicina-C, procarbacin...) son especialmente activos en la alteración de la síntesis de eritroblastos ³⁰.

De forma menos frecuente la anemia se ha asociado a casi todos los agentes quimioterápicos: antraciclinas, epipodofilotoxinas (etopósido), derivados de la camptotecina (topotecan, irinotecan), alcaloides de la vinca (vinorelbina, vinblastina), taxanos...

B) Posibles mecanismos de la anemia inducida por la quimioterapia

Como se ha dicho anteriormente, la gran mayoría de los agentes quimioterápicos afectan negativamente al sistema hematopoyético, bien directamente a la médula ósea bien indirectamente al influir en el micromedio ambiente de la médula ósea o al interactuar con las células o los factores que regulan la hematopoyesis ³¹.

Sin embargo, la anemia sólo tiene una etiología clara con determinados agentes . Por ejemplo, el 5-FU elimina preferentemente las células precursoras de las series mieloide y eritroide ³².

El cisplatino, es el agente citotóxico cuyo mecanismo de inducción de anemia ha sido más estudiado. Induce una anemia que no va paralela a la disminución de otros elementos sanguíneos. Se ha demostrado que: inhibe la formación de colonias eritroides ³⁴, debido a su nefrotoxicidad (produce necrosis tubular aguda con degeneración tubular y edema intersticial) podría interferir con la maduración y proliferación de las células productoras de eritropoyetina ³³ . Sin embargo, se ha comunicado anemia en pacientes tratados con cisplatino sin insuficiencia renal subyacente ^{29, 34}.

Otros mecanismos productores de anemia por quimioterapia serían los descritos en la tabla:

1	Toxicidad directa	Toxicidad indirecta
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la formación de colonias eritroides 	<ul style="list-style-type: none"> • Daño a las células productoras de EPO (nefrotoxicidad, hipoxia) • Hemólisis
		<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismos desconocidos

Con todo, no se sabe si la producción hepática de eritropoyetina aumenta si se dañan las células renales productoras de EPO. Se ha mostrado que las concentraciones de EPO aumentan inicialmente tras la quimioterapia citotóxica intensiva, pero después disminuyen a concentraciones inadecuadamente bajas ³⁵. Se ha propuesto que el tratamiento citotóxico podría simular los efectos de la hipoxia o alterar el flujo sanguíneo renal y/o hepático, exponiendo a las células productoras de EPO a un mayor grado de hipoxia ³⁶. Es posible que los fármacos citotóxicos ejerzan un efecto directo sobre las células productoras de EPO del riñón y del hígado ³⁷. Otra alternativa sería la disrupción de la degradación metabólica de la EPO, aumentando la semivida de la hormona endógena ³⁶.

Existen complicaciones graves de la quimioterapia como el síndrome hemolítico-urémico (anemia hemoítica microangiopática y un fracaso renal agudo). Ha sido descrita en

relación con la administración de: mitomicina-C, combinaciones de citostáticos (bleomicina y el cisplatino en combinación con la vincristina o el metotrexate), o incluso con la administración de carboplatino en monoterapia ³⁰.

La anemia hemolítica se ha descrito como resultado de tratamientos prolongados con cisplatino, en relación, al parecer, con la lesión directa de la membrana del eritrocito ³⁸.

La anemia sideroblástica ha sido descrita asociada a tratamientos con busulfán, pero el mecanismo por el que se produce no está claro. Este tipo de anemia puede desarrollarse como manifestación temprana de un síndrome mielodisplásico 1-10 años después del tratamiento quimioterápico, con mayor probabilidad si se administraron agentes alquilantes y radioterapia. La anemia sideroblástica puede preceder a una leucemia aguda no linfocítica con características citoenéticas específicas relacionadas con alteraciones adquiridas con el tratamiento citostático ³⁹.

1.2.2. RADIOTERAPIA

La radioterapia es una causa bien descrita de daño tanto reversible como irreversible sobre el micromedio ambiente de la médula ósea, que puede originar una alteración del crecimiento de las células madre hematopoyéticas y una anemia hipoproliferativa ¹.

Existe un escaso conocimiento sobre la incidencia y prevalencia de la anemia en pacientes que son sometidos a radioterapia. Según el trabajo de Harris y cols el 48% de los pacientes que reciben radioterapia tienen anemia al inicio del tratamiento y aproximadamente un 57% al finalizar el mismo ⁴⁰. Recientemente el estudio ECAS ⁵ ha puesto de manifiesto resultados similares con aproximadamente un 40% de pacientes anémicos, en algún momento a lo largo de tratamiento radioterápico.

En los últimos años numerosas publicaciones han mostrado la importancia que los niveles de hemoglobina tienen en relación con el pronóstico de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento radioterápico, tanto en términos de control local como probablemente de supervivencia, aparte de influir también significativamente sobre la calidad de vida del paciente ^{41, 42, 43}.

Se ha indicado que la hipoxia debida a la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre de los pacientes anémicos aumenta la radioresistencia de los tejidos malignos ⁴⁴.

Los pacientes sometidos a radioterapia pueden desarrollar o empeorar de su anemia, especialmente si se incluyen en el campo de radiación grandes áreas del esqueleto axial, que es rico en médula ósea ⁴⁴. Por otro lado, se ha atribuido la anemia normocrómica y normocítica que aparece tras la radioterapia en el abdomen, al daño renal al aparecer una disminución de producción de eritropoyetina ⁴⁵.

Se ha demostrado que la transfusiones de eritrocitos para conseguir una hemoglobinemia superior a 12,5 g/dl antes de la radioterapia pélvica aumentan significativamente el control local y la tasa de supervivencia específica de la enfermedad de las pacientes anémicas con cáncer de cuello uterino ⁴⁶. Sin embargo, a la vista de las complicaciones asociadas con las transfusiones sanguíneas, la transfusión sistemática de pacientes con concentraciones de hemoglobina iguales o superiores a 8 g/dl antes de la radioterapia y después de ésta no parece estar justificada ⁴⁷.

Actualmente se están realizando estudios para investigar si la mejoría de la hemoglobinemia con la EPO humana recombinante puede aumentar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia de los pacientes. Aunque hay ya muchos estudios positivos, ^{48-54, 50} también se han publicado estudios negativos: uno en neoplasias de cabeza y cuello ⁵⁵ y otro en neoplasia de mama ⁵⁶.

Los datos de los dos estudios de supervivencia negativos citados han sido objetos de amplios comentarios ⁵⁷. Estos resultados y la consiguiente discusión han motivado una revisión del uso de las proteínas eritropoyéticas por parte de las autoridades reguladoras. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos celebró una audiencia pública en la reunión del 4 de mayo de 2004 del Oncology Drugs Advisory Committee (ODAC). Tanto Amgen como Johnson & Johnson presentaron datos de sus productos autorizados en Estados Unidos, darbepoetina alfa y epoetina alfa. Además, Roche presentó datos sobre epoetina beta, que no ha sido autorizada para el uso en oncología en Estados Unidos.

Puede consultarse una información detallada sobre las preguntas de la FDA, las erratas en las preguntas y las presentaciones en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/lac/04/brie.ng14037b2.htm>. Las conclusiones han sido presentadas por varias agencias de prensa en "Internet" (<http://www.trends-in-medicine.com/May2004/FDAepo054qp.pdf>; http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Comités/Oncologic+Drugs/050404_Aranesp/050404_AranespR.htm), pero no hay un documento oficial al respecto. El ODAC continúa respaldando el empleo de proteínas

eritropoyéticas para el tratamiento de los pacientes anémicos sintomáticos con cáncer. El comité no comentó la imposición de restricción alguna respecto al uso de estos fármacos ni otras advertencias adicionales en sus prospectos. El ODAC, como el grupo de trabajo de la EORTC, llegó a la conclusión de que los datos actualmente existentes son insuficientes para determinar el impacto de las proteínas eritropoyéticas sobre el crecimiento tumoral (incluyendo los estudios preclínicos) o la supervivencia de los pacientes con cáncer. El grupo de la FDA acordó que eran necesarios nuevos estudios para dar respuesta definitiva a estas preguntas ⁵⁸.

1.2.3. INCIDENCIA DE LA ANEMIA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EN TRATAMIENTO ACTIVO (QUIMIOTERAPIA, RADITERAPIA)

A) Incidencia

En la European Cancer Anemia Survey (ECAS) ⁵, una amplia encuesta comentada con anterioridad para el estudio de la incidencia y tratamiento de la anemia en los pacientes con cáncer, la incidencia se calculó a partir de una población de incidencia (n=2.732), que no presentaba anemia en el momento de la inclusión, que recibió el primer tratamiento para el cáncer durante el periodo de la encuesta y que fue tratada con un mínimo de dos ciclos de quimioterapia, o dispuso de dos momentos de valoración de seguimiento en el caso de la radioterapia, durante el estudio (quimioterapia, n=2.101; radioterapia, n=514; quimio-radioterapia simultánea, n=117).

La incidencia global de la anemia fue del 53.7%; un 38.5% de los pacientes presentaron concentraciones de Hb de entre 10 y 11.9 g/dl, un 13.8% presentaron cifras de Hb entre 8 y 9.9 g/dl y un 1.4% presentaron valores <8g/dl.

Los pacientes tratados con quimioterapia fueron los que presentaron la máxima incidencia de anemia (62.7%), en comparación con los tratados con quimio-radioterapia simultánea (41.9%) y los tratados con radioterapia (19.5%). La incidencia de la anemia aumentaba a medida que aumenta el número de ciclos de quimioterapia. En el ciclo 1, la incidencia de la anemia fue del 19.5%, con un aumento constante, para pasar al 34.3% en el ciclo 2, al 42.0% en el ciclo 3 y al 46.7% en el ciclo 4 y 5. La proporción de pacientes con cifras de Hb más bajas (es decir <10.0 g/dl) aumentaba a medida que aumentaba el número de ciclos.

B) Localización

Realmente, el lugar anatómico del cáncer del paciente puede influir en la probabilidad de que desarrolle anemia.

En un estudio canadiense ⁵⁹ sobre la incidencia de anemia sobre 616 pacientes presentaba los siguientes datos: c. colorectal 13%, c. mama 17%, c. ovario 51%, c. pulmón 51%, linfomas no Hodgkin 53%.

En el análisis de incidencia del estudio ECAS ⁵ la frecuencia de anemia fue máxima en los pacientes con cáncer de pulmón (70.9%) y en enfermedades malignas ginecológicas (64.6%). En los pacientes tratados con quimioterapia, la incidencia de la anemia fue del 67.7% en los que presentaban una enfermedad persistente o recidivada, del 61.3% en los pacientes con una enfermedad de nuevo diagnóstico sin tratamiento citotóxico en el momento de la inclusión, y del 48.3% en los que se encontraban en remisión.

En los pacientes tratados con radioterapia, la incidencia de la anemia fue del 23.3% para los que presentaban una enfermedad persistente o recidivada, del 19.2% para los que tenían una enfermedad de reciente diagnóstico sin tratamiento citotóxico en el momento de la inclusión, y del 17.6% para los que estaban en remisión.

1.3. TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LA ANEMIA DEL CANCER: TERAPIA TRANSFUSIONAL

El grado de la anemia refleja a menudo la gravedad de la enfermedad cancerosa y, en los estadios en los que no hay diseminación, la incidencia de la anemia depende tanto del lugar primario como de la carga tumoral.

Aunque muchos tratamientos antineoplásicos (citotóxicos, radioterapia o su combinación) pueden ser los responsables de la anemia, numerosos pacientes la presentan mucho antes de la administración del tratamiento citotóxico y cuando se diagnostican por primera vez de cáncer ^{5, 60}.

La indicación tradicional de la transfusión de eritrocitos en los pacientes oncológicos con anemia es el alivio de los síntomas. Depende del estado fisiológico del paciente, de la causa de la anemia y de la velocidad de su instauración.

La preparación sanguínea utilizada más frecuentemente en el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer, tanto esporádica como crónicamente, ha sido el concentrado de hematíes, no la sangre completa, con lo que se limita el volumen de la transfusión y se pueden utilizar el plasma y las plaquetas para otras poblaciones de pacientes.

Cuando el propósito es restaurar la función de la médula en situaciones de fracaso medular o tras la quimioterapia vigorosa con dosis altas (seguida de trasplante de médula ósea autólogo o alogénico), las razones para la transfusión son muy diferentes; estos pacientes requieren no sólo células sanguíneas maduras, sino también reponer las células progenitoras, por lo que se han de transfundir tanto componentes sanguíneos (sangre completa o productos eritrocitarios) como células madre.

1.3.1. NECESIDAD DE TRATAR LA ANEMIA DEL CÁNCER CON TERAPIA TRANSFUSIONAL

Como se ha descrito anteriormente, en los pacientes con cáncer puede haber una causa de anemia susceptible de corrección. Además, para muchos cánceres (por ejemplo los hematológicos y linfáticos) hay un tratamiento eficaz ⁶¹. Cuando se desarrolla la anemia,

ya sea inducida o no por la quimioterapia, la disminución gradual de la hemoglobina puede tolerarse bien debido al aumento compensador de 2,3-difosfoglicerato intraeritrocitario, que produce una mayor liberación de oxígeno en los tejidos.

En realidad, la mayoría de los pacientes toleran niveles de hemoglobina de 10 g/dl ⁶⁰. Las experiencias clínicas publicadas muestran que, en ocasiones, los pacientes no precisan transfusiones de eritrocitos hasta que la hemoglobina disminuye por debajo de 8 g/dl, momento en el que están crónicamente anémicos y muestran síntomas de anoxia ⁶². Debido a que el gasto cardíaco empieza a aumentar cuando la hemoglobina baja de 10 g/dl, se debe mantener a los pacientes con enfermedad cardiopulmonar, renal, hepática o cerebral con una hemoglobinemia igual o superior a este valor. Además, la presencia de enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente también puede disminuir la tolerancia de la anemia en los pacientes con cáncer, produciendo síntomas clínicos como taquipnea, taquicardia y sensación de mareo. Los síntomas cardiovasculares y pulmonares secundarios a la anemia, como astenia, dificultad respiratoria y alteración de las funciones mentales, contribuyen significativamente a la morbilidad del cáncer y del tratamiento citotóxico, y pueden tener un efecto considerable sobre la calidad de vida ⁶. Además, la capacidad del paciente para la actividad física normalmente se reduce bastante ¹¹. Los pacientes con nivel de hemoglobina bajo (de 8 a 10 g/dl) antes de la quimioterapia son más propensos a necesitar una transfusión durante los ciclos de quimioterapia ¹².

1.3.2. EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

(Ver bibliografía 63-69)

La transfusión de sangre y sus componentes es normalmente un procedimiento inocuo y eficaz para corregir déficits hematológicos, aunque pueden presentarse efectos indeseados. Muchos de estos se llaman comúnmente reacciones transfusionales, pero los resultados perjudiciales de la administración de sangre abarcan una amplia gama de sucesos y problemas. Algunos efectos adversos pueden prevenirse; otros no. El personal sanitario debe conocer los riesgos de la transfusión de sangre y evaluar los beneficios terapéuticos a la luz de dichos riesgos.

Estos efectos analizados por la relación temporal con el acto transfusional se pueden dividir en INMEDIATOS (aquellos que se presentan durante o inmediatamente posterior

al mismo, incluso hasta 24 horas) y en RETARDADOS (suceden pasado un tiempo desde la transfusión).

Por el mecanismo de producción de los mismos, también pueden ser divididos en inmunológicos (cuando en su aparición interviene una reacción Ag-Ac; suelen ser los mas frecuentes) y en no inmunológicos.

Según estos dos criterios se pueden agrupar como:

EFFECTOS INMEDIATOS

A - INMUNOLÓGICOS

1. REACCION HEMOLITICA TRANSFUSIONAL AGUDA
2. REACCION FEBRIL NO HEMOLITICA
3. ANAFILAXIA Y URTICARIA
4. EDEMA PULMONAR NO CARDIOGENICO

B - NO INMUNOLÓGICOS

1. REACCION FEBRIL DE CAUSA NO INMUNE
2. SOBRECARGA CIRCULATORIA
3. HEMOLISIS NO INMUNE

EFFECTOS RETARDADOS

C - INMUNOLOGICOS

1. REACCION HEMOLITICA TRANSFUSIONAL RETARDADA
2. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED
3. PURPURA POSTRANFUSIONAL
4. ALOINMUNIZACION

D - NO INMUNOLÓGICOS

1. SOBRECARGA DE HIERRO
2. TRANSMISION DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Evaluación de la sospecha de una reacción hemolítica transfusional

El tiempo entre la sospecha de una reacción transfusional y el estudio e instauración del tratamiento correspondiente debe ser lo mas corto posible. La responsabilidad del reconocimiento de una reacción recae en el transfusor, que puede ser una enfermera, médico u otro miembro del equipo clínico. Los signos de presentación (fiebre y escalofríos), pueden ser los mismos en las reacciones transfusionales hemolíticas con riesgo de muerte que en reacciones febriles menos graves. Cualquier síntoma adverso o signo físico que se presente durante la transfusión de sangre o sus componentes debe considerarse una reacción potencialmente fatal y deben emprenderse las acciones siguientes:

1. Detener inmediatamente la transfusión para limitar la cantidad de sangre infundida. Avisar al médico responsable.
2. Mantener abierta la línea intravenosa infundiendo solución salina normal.
3. A la cabecera del enfermo, comprobar todas las etiquetas, formularios e identificación del paciente para determinar si este ha recibido el componente previsto.
4. Comunicar inmediatamente la sospecha de reacción transfusional al personal del banco de sangre.
5. Enviar las muestras de sangre necesarias, extraídas cuidadosamente para evitar la hemólisis mecánica, al banco de sangre lo antes posible, junto con la bolsa de sangre interrumpida, el equipo de administración sin la aguja i.v., las soluciones i.v. conectadas y todos los formularios y etiquetas.
6. Enviar otras muestras de sangre para estudiar la hemólisis aguda según las indicaciones del director del banco de sangre o el medico del paciente.

1.3.2.1. EFECTOS ADVERSOS INMEDIATOS

A) INMUNOLÓGICOS

- **Reacción transfusional hemolítica aguda**

Se define como la destrucción acelerada de los hematíes transfundidos, actuando como desencadenante una reacción antígeno-anticuerpo.

La hemólisis se puede producir en el lecho intravascular (HIV), por la participación de anticuerpos que activan la vía clásica del complemento de forma completa y se llega a la lisis de la membrana del hematíe (la producen los llamados Acs líticos "in vitro", sobre todo anti-A, anti-B y anti-AB). La destrucción de los hematíes también se puede producir fuera del lecho intravascular (HEV-Hemólisis extravascular), por parte de los macrófagos, mediando anticuerpos que activan el complemento de forma incompleta (hasta C3) o incluso anticuerpos líticos. Este mecanismo es el empleado en la depuración de hematíes no viables.

Fisiopatología y clínica

La clínica está en relación con la activación del complemento que se produce y que lleva a la formación de anafilotoxinas (C3a y C5a) con acción directa sobre el músculo liso y además interactúan con células para liberar sustancias vasoactivas (tipo histamina). También parece estar implicada la Interleukina-8 (liberada por los monocitos) que activa los neutrófilos y aumenta la liberación de tromboplastinas con activación de fenómenos de coagulación intravascular diseminada.

Los complejos Ag-Ac activan el factor XII (Hageman) y este a la bradikinina que produce vasodilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad capilar con activación del sistema nervioso simpático, liberación de noradrenalina y otras catecolaminas y vasoconstricción de los lechos renales, pulmonares e intestinales.

La clínica suele iniciarse con dolor en el sitio de venopunción y en su trayecto venoso, así como desasosiego, intranquilidad, dolor subesternal y de espalda y también con dolor lumbar característico, localizado en las fosas renales (con cantidades tan pequeñas como 5-10 ml de sangre incompatible). La fiebre con/sin escalofríos es casi constante. Otras veces el primer signo es una orina colúrica (roja) con/sin dolor lumbar.

La Coagulación Intravascular Diseminada (CIV) de la HIV incluye trombocitopenia, disminución de los niveles de F. V y F. VIII, hipofibrinogenemia, presencia de trombos de fibrina en los pequeños vasos y de PDF en el suero.

La causa mas frecuente de RHTA con hemólisis intravascular (Acs. líticos) es la incompatibilidad ABO, en la que se transfunden hematíes de grupo ABO distinto del receptor, en cuyo plasma existen Acs frente a esos hematíes. Según varias revisiones la frecuencia varia de 1/18.000 a 1/268.000 actos transfusionales. La mortalidad se sitúa 1por cada millón de actos transfusionales (CH).

La intensidad de la reacción hemolítica y el volumen de hematíes afectados va a estar en relación con la potencia de los Acs del plasma del receptor de modo que si son débiles, la hemólisis puede ser solo extravascular o mixta (IV-EV), rompiéndose solo una parte de los hematíes en el lecho vascular , sin que el nivel de hemoglobina sea mayor de 1 g/l y por lo tanto no haya hemoglobinuria.

Se puede desarrollar incluso, resistencia adquirida a la acción del complemento. Sin embargo si los Acs son potentes se produce una hemolisis intensa, rápida y en 10' pueden estar lisados el 99.9 % de los hematíes transfundidos.

La causa mas frecuente de RHTA por incompatibilidad ABO es la identificación incorrecta del receptor y el lugar donde mas frecuentemente se produce es la mesa de operaciones.

La muerte de los enfermos se puede producir por la CID o por el fallo renal, hechos ambos que se producen en diferente medida en todas las transfusiones incompatibles pero solo en contados casos llevan al desenlace final.

Otra circunstancia que puede producir RHTA por incompatibilidad ABO se produce por la transfusión de sangre o plasma con Acs (Anti-A o Anti-B) a un receptor con hematíes A o B. En estos casos la destrucción suele ser extravascular y se puede presentar :

1. Con la transfusión de sangre total O a receptores de otros grupos ABO (por ello se determina el titulo de aglutinina).
2. Con la transfusión de concentrados de hematíes a otros grupos ABO (existen unos 25 ml de plasma por concentrado, que si tiene anti-A potente puede llegar a causar hemoglobinuria).

3. Plasma O a donantes ABO, a veces no con la primera bolsa sino con las posteriores.
4. Con grandes cantidades de plasma de donante múltiple, concentrados de factor VIII, IGIV, concentrados de plaquetas con Anti-A, Anti-B.
5. Sujetos de grupo A2 transfundido con sangre A1 y luego con sangre "0" con potente Anti A1 que destruye los hematíes A1 transfundidos.

La RHTA se pueden producir también por Acs que "in vitro" no son líticos o son lentamente líticos. Son Acs eritrocitarios que no activan el complemento o solo lo hacen de forma parcial (hasta C3b). En estos casos la hemólisis in vivo se produce por el SMF, pudiendo acompañarse de hemoglobinemia. No existe sin embargo clínica derivada de la liberación de anafilotoxinas.

Se pueden presentar con:

- Anti D y Anti C
- Anti .J.C. y Anti .J.C.
- Anti Leáis
- AloAcs Fríos

También es posible la hemólisis con hemoglobinuria por destrucción de hematíes del donante por Ac adquirido pasivamente y destrucción de hematíes del receptor por Acs adquiridos pasivamente.

Diagnóstico

Los signos y síntomas iniciales que pueden producirse en una reacción transfusional hemolítica son los relacionados a continuación: fiebre y escalofríos, hemoglobinuria shock, dolor torácico, hemorragia generalizada, hipotensión, oliguria o anuria, náuseas, dolor lumbar, enrojecimiento facial, dolor en el punto de infusión, disnea.

Las reacciones pueden presentarse ya con cantidades tan pequeñas como 10-15 ml de sangre incompatible.

Siempre que se sospeche una reacción transfusional hemolítica debe detenerse inmediatamente la transfusión. No obstante, debe mantenerse la línea intravenosa para las intervenciones terapéuticas que puedan ser necesarias.

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento de las reacciones hemolíticas transfusionales es el tratamiento intenso de la hipotensión y mantener un flujo sanguíneo renal adecuado. Si puede prevenirse o tratarse convenientemente el shock, normalmente puede prevenirse la insuficiencia renal. La perfusión renal puede monitorizarse controlando la diuresis. El tratamiento hidroelectrolítico debe dirigirse a mantener una diuresis de más de 100 ml/hora en adultos durante al menos 18-24 horas. Para mejorar el flujo sanguíneo de los riñones y aumentar la producción de orina, deben administrarse también diuréticos o agentes osmóticos.

La coagulación intravascular diseminada, con la hemorragia resultante, es el problema clínico predominante en algunas reacciones hemolíticas transfusionales y puede ser el hallazgo inicial de presentación en pacientes anestesiados. Se debe en gran medida a la hipotensión y shock. El tratamiento con heparina de la coagulación intravascular diseminada es controvertido. Debido a que este fármaco es un anticoagulante que puede producir hemorragia y puede ser un riesgo en pacientes que han sufrido recientemente intervenciones quirúrgicas. En la mayoría de los casos, el tratamiento del proceso patológico primario que produce la coagulación intravascular diseminada es el tratamiento de elección y no está indicada la heparina.

Prevención

La prevención total de las reacciones hemolíticas transfusionales es imposible debido a que puede producirse una hemólisis incluso cuando las pruebas cruzadas son compatibles. Los errores de identificación de las muestras, unidades o receptores son las causas más frecuentes de reacciones hemolíticas transfusionales agudas graves. Este tipo de error humano es de difícil prevención, pero pueden minimizarse las oportunidades de error mediante un trazado cuidadoso de cada paso del proceso de la transfusión y un manual SOP de fácil acceso, con un seguimiento atento de los detalles por parte de todos los miembros del servicio de transfusión y el equipo clínico, desde el flebotomista hasta el médico o transfusor.

- **Reacción febril no hemolítica**

Se define como la elevación de la temperatura durante o después de la transfusión, en más de 1°C respecto de la pretransfusional, sin que haya otra causa ni se evidencie

hemolisis. Constituyen las reacciones transfusionales mas frecuentes y el diagnostico de las mismas se hace por exclusión.

a) Por Anticuerpos Leucocitarios:

Se estima que se necesitan de 0.25×10^9 a $> 25 \times 10^9$ leucocitos para desencadenar reacción siempre en función de la potencia de las leucoaglutininas. Para evitarlas hay que intentar extraer mas del 90 % de los leucocitos del producto a transfundir.

La fiebre con o sin tiritona puede empezar al poco de iniciarse la transfusión o bien varias horas después del inicio de la misma e incluso cuando ya ha finalizado. En las mas precoces parece existir activación del complemento y se suelen acompañar de enrojecimiento y calor así como de fenómenos de fibrinólisis. Durante el pico de la reacción febril puede haber nauseas, cefaleas y dolor de espalda.

De todas las células blancas son los granulocitos y en menor medida los monocitos los causantes de las reacciones transfusionales de tipo febril, estando implicados sobre todo dos tipos de Acs. leucocitarios siendo los mas importantes los Ac Anti HLA (A,B,C) y los Acs. específicos granulocíticos.

Para conseguir extraer de los hemoderivados las células blancas causantes de estas reacciones se pueden emplear distintos métodos:

1. Sedimentación artificial, con centrifugación y extracción del buffy-coat.
2. Filtración (con filtros de algodón ó lana)
3. Congelación en glicerol que se sigue de descongelación y lavado; con este método se extrae 98 % de los leucocitos, pero se pierde 10 % de los hematíes.
4. Lavado con soluciones específicas.

b) Anticuerpos Plaquetarios:

Las reacciones febriles por estas causas son difíciles de valorar, primero porque las suspensiones de plaquetas están siempre contaminadas en alguna medida con leucocitos y porque los aloanticuerpos plaquetarios están normalmente asociados a anticuerpos leucocitarios. Si esta demostrado que su destrucción provoca reacciones adversas.

• Anafilaxia y Urticaria

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se pueden producir tras la transfusión de hemoderivados y pueden variar desde shock anafiláctico severo con hipotensión, tos, broncoespasmo, distress, náuseas, calambres abdominales, vómitos, diarrea, shock y pérdida de conciencia, hasta reacciones más suaves de tipo urticarial simple (eritema local, ampollas y prurito), pasando por múltiples formas anafilactoides (intermedias). Mientras que las reacciones severas son muy raras, las urticariales son relativamente comunes (segundas en frecuencia, 1,1 - 3 %). Se deben a la acción de C3a y C5a y a la liberación de leucotrienos. En general los mecanismos de producción de estas reacciones no se conocen claramente, pudiendo estar la causa en la presencia de productos solubles del plasma.

Una situación especial de reacción anafiláctica se da en sujetos con déficit de Ig A y que presentan en su suero Ig G Anti Ig A (a veces Ig M), que puede ser de clase específica (Ig A) o alotípica-específica (Am). La frecuencia de déficit de Ig A es de 1 por cada 900 personas.

También se han descrito reacciones frente a otros componentes del plasma como IgG. Las reacciones pueden ser inmediatas por dos mecanismos posibles, por vía IV, con suficiente cantidad de agregados y a través de la activación del complemento se liberan gran cantidad de sustancias vasoactivas. También se puede deber a la presencia de activador de la precalicreína en el preparado. Suelen presentarse en sujetos con hipogammaglobulinemia; también se han descrito otras reacciones de tipo no inmediato, con participación de mecanismos Ag-Ac y por acción sobre linfocitos (inhibición de la maduración y activación de linfocitos T supresores).

En sujetos alérgicos a polen, leche, huevo,... la transfusión de suero se sigue casi siempre de reacción urticarial moderada y lo más probable es que se deba a Ig E Anti alérgenos.

Tratamiento y prevención

El tratamiento inmediato de cualquier reacción anafiláctica transfusional en un adulto debe incluir medidas para:

1. Detener la transfusión.
2. Mantener abierta la vía venosa con solución salina normal y tratar la hipotensión.

3. Administrar inmediatamente adrenalina (0,4 ml de una solución 1:1.000) por vía subcutánea.
4. También puede ser útil el tratamiento con esteroides, como 100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa.

La necesidad de hematíes sólo puede suplirse utilizando hematíes desglícerolizados o lavados a fondo.

- **Edema pulmonar no cardiogénico**

Los receptores de transfusión rara vez experimentan un edema pulmonar clínicamente aparente sin cambios simultáneos en las presiones cardíacas. La radiología torácica es típica de edema pulmonar agudo y hay insuficiencia respiratoria sin evidencia de fallo cardíaco. Los síntomas de distress respiratorio se producen después de la infusión de volúmenes demasiado pequeños para producir hipervolemia y pueden acompañarse de escalofríos, fiebre, cianosis e hipotensión. Se han postulado al menos 2 mecanismos. Uno es una reacción entre los anticuerpos leucocitarios del donante y los leucocitos del receptor, lo que producen agregados leucocitarios que son retenidos en la microcirculación pulmonar dando lugar a cambios en la permeabilidad vascular. Un mecanismo patogénico alternativo puede ser una activación del complemento que genere anafilotoxinas C3a y C5a, que liberan histamina y serotonina de los basófilos tisulares y plaquetas, y también agregan directamente los granulocitos dando lugar a leucoembolos que quedan alojados en la microcirculación pulmonar.

Al igual que con las reacciones transfusionales agudas, debe detenerse inmediatamente la transfusión.

El tratamiento incluye esteroides intravenosos y soporte ventilatorio según necesidades. Si se requieren nuevas transfusiones, los hematíes lavados pueden prevenir estas reacciones. Si la reacción estaba producida por un anticuerpo en la unidad, pueden administrarse nuevas transfusiones con las técnicas rutinarias. Los donantes en cuya sangre se hayan detectado leucoaglutininas al iniciar pruebas específicas después de la sospecha de una reacción transfusional deben restringir sus donaciones futuras a hematíes lavados o congelados.

B) NO INMUNOLÓGICOS

• Reacción febril de causa no inmune : Contaminación bacteriana

Dos mecanismos infrecuentes hoy en día son la contaminación de sistemas antes de la esterilización permaneciendo tras la misma productos bacterianos termorresistentes o por el empleo de equipos o soluciones contaminadas como almidón-hidroetilo usadas en leucoaféresis y en las que pueden permanecer los gérmenes tras la esterilización.

La contaminación bacteriana puede llegar al hemoderivado por varias vías.

- Bacterias de la flora cutánea, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus* especies, *Sarcina* especies, difterioides, que pueden entrar en la bolsa durante la venisección.
- Bacterias del ambiente (*Pseudomonas* especies, *Flavobacterium* especies, especies de *Bacillus*) que pueden entrar en la bolsa a través de pequeñas lesiones en las mismas durante la recogida o procesado en sistemas abiertos.
- Los puertos de packs de crioprecipitados o PFC pueden llegar a contaminarse si no están protegidos por una segunda bolsa durante la descongelación en baños contaminados con *Pseudomonas* (*Ps. cepacia*,...)
- Bacterias circulantes en sujetos aparentemente sanos que pueden llegar a proliferar en concentrados de hematíes a 4°C o en concentrados de plaquetas a temperatura ambiente. Las bacteriemias en donantes pueden ser crónicas y de bajo grado como en los casos de convalecencia de salmonella, *Yersinia enterocolitica* o *Campylobacter jejuni* o agudas y transitorias tras extracciones dentarias con organismos como *Streptococcus viridans*, especies de bacteroides y más raramente *Staphylococcus aureus*.

La contaminación de la sangre con bacterias vivas es muy rara, ya que el uso de bolsas de plástico con bolsas satélites hace posible usar un sistema prácticamente cerrado y la introducción de dispositivos estériles ha incrementado la seguridad de los componentes sanguíneos. Además el almacenamiento a 4°C +/- 2°C inhibe el crecimiento de la mayoría de los contaminantes más frecuentes. Por otra parte el crecimiento bacteriano está inhibido por la actividad bactericida de la sangre.

Los organismos que habitualmente se aíslan de unidades de sangre total son Pseudomonaceas, Coliformes y Acromobacters (BGN) y también Flavobacterias y mas raramente BGP. Los organismos aislados son sobre todo BGN capaces de usar citrato, siendo incluso capaces de coagular el contenido de la bolsa. La sangre contaminada por bacterias no tiene porque estar hemolizada. También hay organismos que crecen en sangre almacenada (psicrofilicos), como Yersinia.

A menos que las unidades estén muy contaminadas el examen microscópico de las mismas no es un método valido de detección. El cultivo de las unidades es mas eficaz para detectar contaminación. Se ha intentado añadir antibióticos a la sangre almacenada pero no ha prosperado por varias razones:

- Los antibióticos no pueden pasar por el autoclave y si se introducen después pueden ser una fuente de contaminación.
- Ningún antibiótico es efectivo contra todos los microorganismos.
- Se puede inmunizar a los pacientes frente a los antibióticos e incluso inducir hipersensibilidad en pacientes ya inmunizados.

Es importante mantener la refrigeración adecuada sobre todo en las primeras 24 horas, debiendo estar a 4°C. Los leucocitos en sangre fresca tienen un efecto bactericida durante unas pocas horas tras la recogida y antes del procesado de los componentes, con la extracción del buffy coat,... Este efecto persiste unas horas (a veces 24), por lo tanto no seria prudente extraerlos durante o inmediatamente tras la recogida. También se ha observado efecto depurador de factores plasmáticos como anticuerpos o complemento.

Limitación del tiempo de almacenaje: En general la sangre o los hematíes contaminados no llegan a ser peligrosos hasta que han estado almacenados durante unos días (> 1 semana). Las plaquetas pueden almacenarse durante 7 días, pero se mantiene como norma no más de 5 días.

Los hemoderivados que son preparados por algún sistema abierto (hematíes descongelados tras almacenado en estado congelado con glicerol y posterior lavado deben ser refrigerados y desechados si no se usan en 24 horas.

La transfusión de sangre contaminada por bacterias puede producir colapso inmediato que se sigue de shock e hiperpirexia, frecuentes fenómenos hemorrágicos por CID.

Las unidades de plaquetas almacenadas a 20-24°C han causado sepsis bacterianas fatales cuando han sido contaminadas por microorganismos gram (-) o (+) como Estafilococo, Estreptococo, especies de Serratia, Flavobacteria y Salmonella. La contaminación ocurre sobre todo tras almacenaje de plaquetas a temperatura ambiente.

Crioprecipitados y PFC pueden llegar a contaminarse por Ps. cepacia y Aeurignosa durante la descongelación en baños contaminados.

Actitud ante la sospecha de hemoderivados contaminado:

Se debe detener la transfusión, observar la bolsa para ver si hay coágulos de color púrpura o hemolisis y hacer una tinción de GRAM que si es positiva confirma la contaminación, pero que si es negativa no la excluye.

Si hay sangre en la bolsa debe ser cultivadas 4°C y a 20°C en medio de cultivo apropiado. Un cultivo negativo excluye la posibilidad de que la sangre este intensamente contaminada al momento de la transfusión. Un cultivo positivo no determina si la contaminación fue antes o después de la transfusión o en el mismo estudio.

Si se produce la muerte del receptor se debe tomar una muestra para cultivo.

- **Sobrecarga circulatoria**

Debe pensarse en una hipervolemia ante un caso de disnea, cefalea intensa, edema periférico u otros signos de insuficiencia cardiaca congestiva que se produzcan durante o poco después de una transfusión. Los rápidos aumentos de volumen son mal tolerados por pacientes con estado cardiaco o pulmonar comprometido y/o anemia crónica con expansión del volumen plasmático. La transfusión incluso de pequeñas cantidades de sangre puede producir en los niños una sobrecarga circulatoria.

Los síntomas de sobrecarga circulatoria incluyen tos, cianosis, ortopnea y respiración dificultosa. Un aumento rápido de la tensión arterial sistólica refuerza el diagnóstico. Los síntomas mejoran normalmente al suspender la infusión y colocar el paciente sentado administrándole diuréticos y oxígeno. Si no se alivian los síntomas, puede ser necesaria una sangría.

Prevención

Los pacientes susceptibles de sobrecarga circulatoria deben recibir concentrados de hematíes, en pequeños volúmenes infundidos lentamente. Deben evitarse también las infusiones de grandes volúmenes de plasma. A menudo es conveniente fraccionar una unidad en alícuotas de manera que pueda almacenarse parte de una unidad a 1-6° C mientras que el resto se administra lentamente. Puede ser útil administrar diuréticos antes de la transfusión. Para algunos pacientes con hematocritos entre 0,10-0,20 (10-20 %), la sangría seguida de transfusión puede ser útil para aumentar la capacidad de transporte de oxígeno sin expandir el volumen sanguíneo. Sin embargo, debe prestarse atención antes de la sangría para asegurarse de que el sistema cardiovascular del paciente pueda tolerar una pérdida aguda de volumen de hasta 450 ml de sangre.

- **Hemólisis no inmune**

- 1.- Administración de sangre lisada

Alteraciones en el proceso de calentamiento de la sangre: Los concentrados de hematíes se suelen calentar cuando se necesitan transfusiones masivas. El mejor sistema es un dispositivo de fuente de calor en el que los tubos se calientan por electrodos.

También si sufre sobrecalentamiento (> 50°C), o congelación accidental.

- 2.-Glucosa 5 %

Si la sangre al ser transfundida pasa por una vía con suero glucosado al 5 % se produce lisis de los hematíes. También se produce hemólisis por entrada de agua en el torrente sanguíneo.

1.3.2.2. EFECTOS RETARDADOS

A) INMUNOLÓGICOS

- **Reacción transfusional hemolítica retardada (RHTR)**

Se define como la destrucción acelerada de los hematíes transfundidos tras un intervalo durante el cual el receptor monta una respuesta inmune frente a un Ag. transportado en los hematíes del donante. Cuando se transfunden hematíes incompatibles, la cantidad de anticuerpo en el suero del receptor puede ser demasiado baja para producir hemólisis rápida o incluso para ser detectado, pero la transfusión puede provocar una respuesta inmune anamnésica de forma que unos pocos días después de la transfusión hay un rápido incremento de anticuerpos en el suero y lisis de los hematíes. Prácticamente todas las RHTR son respuestas secundarias, siendo lo más frecuente que el sujeto se halle inmunizado con transfusiones y/o embarazos previos.

El momento de máxima hemólisis ocurre entre el 4° y 13° día tras la transfusión, aunque los signos de hemólisis son más frecuentes tras el 7° día. Si aparecen en 24-48 horas se suele deber a que el paciente ha sido transfundido durante el desarrollo de una respuesta secundaria a una transfusión administrada en los días previos. En esplenectomizados se han llegado a describir reacciones retardadas a las tres semanas.

Se pueden dar combinadas RHTA y RHTR, por la presencia de anticuerpos a títulos bajos en el suero que producen hemólisis suave inmediata y una reacción tardía por aumento de Acs en suero (respuesta secundaria).

Se caracterizan por la aparición de fiebre y descenso de la cifra de Hb junto con ictericia y hemoglobinuria.

La ictericia suele aparecer tras 5-7 (hasta 10) días de la transfusión. La presencia de hemoglobinuria no es rara y se asocia con anticuerpos con muchas especificidades diferentes. En los casos en que aparece suele hacerlo a los 7-9 días de la transfusión. Se puede llegar al fallo renal, aunque solo de forma ocasional, y en muchas ocasiones este puede estar causado por la patología de base.

Hallazgos serológicos y hematológicos de RHTR:

Es habitual encontrar además de la anemia, esferocitosis, que a veces es el primer signo de hemólisis por RHTR. Si la transfusión ha sido de gran cantidad pueden estar implicados la mayoría de los hematíes del torrente circulatorio y semejar a una anemia hemolítica.

El Test de Coombs Directo (TCD) se hace positivo a los pocos días postransfusionales y se negativiza cuando los hematíes se han eliminado. Algunos casos de RHTR se pueden evitar con una mejoría de los tests pretransfusionales (aumentando la sensibilidad), sin embargo en la mayoría no se detectan Acs en las pruebas pretransfusionales.

En algunos casos el TCD (+) permanece positivo de forma persistente, incluso cuando se han depurado los hematíes de la transfusión, es decir con los propios hematíes. No se sabe con certeza la causa de este hecho, pero parece que puede influir el desarrollo de crioaglutininas que se presentan con la aloinmunización.

La frecuencia real de las RHTR es difícil de precisar, ya que aunque la presencia de un nuevo Ac se puede objetivar a veces es muy difícil determinar que existe una destrucción acelerada de los hematíes. A veces hay destrucción acelerada de hematíes muy leve sin que exista ningún signo que lo demuestre. Para estos casos algunos autores han acuñado el término de Reacción Serológica Transfusional Retardada (RSTR).

- **Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH)**

Se produce cuando los linfocitos T (o sus precursores) del injerto alogénico han prendido y reconocen a los tejidos del huésped como extraños (en función de la histocompatibilidad) iniciando un ataque contra los mismos.

Clínicamente se caracteriza por fiebre, rash cutáneo del tipo de erupción maculopapular eritematosa central que se extiende y que puede progresar a eritrodermia generalizada con bullas.

También aparece náuseas, vómitos, diarrea acuosa y/o sanguinolenta, alteración de la función hepática, linfadenopatía y pancitopenia por aplasia. Se pueden encontrar cambios típicos en ganglios y bazo.

Las circunstancias en las que se presenta con más frecuencia son en el TMO y asociada a la transfusión.

En la EICH postransfusión, el cuadro se suele presentar entre 4 y 30 días tras la transfusión y en un 90 % de los casos suele ser severa con muerte asociada. Puede aparecer tras la transfusión de sangre total, concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas y plasma fresco.

La frecuencia real suele estar infravalorada porque se suele presentar en pacientes muy enfermos, cuyos síntomas se suelen atribuir a la enfermedad de base, a infección intercurrente o a reacción severa frente drogas.

Prevención de la EICH: Irradiación del producto a una dosis de 2.500 rad (25 Gy) antes de la transfusión en pacientes de riesgo.

- **Púrpura Trombopénica Postransfusional (PTP)**

La presencia de trombocitopenia profunda una semana tras la transfusión se asocia con la presencia de aloanticuerpos antiplaquetarios. Suele aparecer en mujeres, la mayoría de las cuales han sido inmunizadas en embarazos previos. Es un cuadro que puede repetirse.

El caso más frecuente es un paciente PA-1 (a-) con anti PA1a en su plasma durante la trombocitopenia. También se han descrito antiPA-1b, anti-PA-3a, anti-PA-3b, anti PA 4b, anti PA 5b.

El Ac Anti PA-1a se ha encontrado en su más alta concentración durante el 7º día tras la transfusión y en muchos casos ha desaparecido por completo dentro del mes que le sigue (a veces persiste hasta 12-18 meses). El Ac es de tipo IgG (IgG1 > IgG3) y activa el complemento.

Patogenesis de la PTP:

El mecanismo de destrucción de las plaquetas propias es desconocido. Se piensa que los Ag. PA-1a forman complejos con Acs anti PA-1a y que esos inmunocomplejos se pegan a las plaquetas PA-1(a-) siendo entonces fagocitada por las células del SMF. Para explicar la adherencia de los ICs a la plaquetas se ha sugerido que, fragmentos de plaquetas PA-1a con GPIIb/GPIIIa se pueden adherir a través de estas últimas moléculas a las

GPIIb/GPIIIa de las plaqueta propias. Si en el fragmento unido existe IgG el conjunto puede ser fagocitado por el SMF.

Otra explicación posible para la PTP es la formación de autoanticuerpos como resultado de una respuesta inmune secundaria a los aloantígenos.

Tratamiento de la PTP:

Esteroides (Prednisona 1-3 mg/Kg./día). No se consigue una gran mejoría aunque en algunos casos hay una moderada recuperación de la cifra de plaquetas.

Recambio plasmático. Se ha mostrado efectivo con un volumen de recambio de 6 litros aproximadamente.

La transfusión de plaquetas PA-1 (a-) al receptor con PTP se ha mostrado ineficaz como tratamiento.

• **Aloinmunización : Refractariedad Plaquetaria**

La mayor utilización de concentrados de plaquetas ha llevado a un aumento de circunstancias adversas como refractariedad plaquetaria y aloinmunización HLA y con menos frecuencia a contaminación bacteriana.

El origen de la refractariedad plaquetaria requiere una evaluación de 3 factores:

1. calidad del producto transfundido,
2. clínica del paciente,
3. datos de laboratorio para demostrar origen inmune.

Las circunstancias clínicas de una baja efectividad plaquetaria son fiebre alta, infección, sepsis, hemorragia activa, esplenomegalia, fármacos (anfotericina B, citostáticos,...), CID y enfermedad venooclusiva hepática. Una vez descartadas todas estas la refractariedad inmune se reduce a un 40-60 % de los casos de refractariedad.

En las plaquetas hay diferentes Ags, HLA (solo de clase A, B y pocos C), aloantígenos específicos plaquetarios y otros de grupo sanguíneo. La refractariedad se debe fundamentalmente a HLA-B (50-70 %) y en ocasiones contra Ags plaquetarios específicos (25 %).

Aunque no existen pruebas claras de cual es el soporte idóneo para prevenir de forma efectiva la aloinmunización, se están intentando distintos métodos:

1. El empleo de plaquetas de donante único no se ha mostrado eficaz de forma general y sólo estaría indicado en los que se demuestra la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos y/o plaquetarios.
2. La transfusión de productos pobres en leucocitos empleando filtros de tercera generación ha demostrado una disminución de la aloinmunización y de la refractariedad plaquetaria ya que eliminan componentes plaquetarios y estaría indicada en pacientes sometidos a un tratamiento transfusional intensivo.
3. Empleo de plaquetas HLA compatibles para intentar disminuir el numero de exposiciones a Acs HLA, pero a veces se consigue el efecto opuesto.
4. Uso de productos radiados con rayos WA-B, que parecen inhibir la capacidad antigénica de los Ac. plaquetarios manteniendo el efecto de inmunosupresión.
5. Administración de inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida,...) que inhiben la producción de Acs anti-HLA pero tienen muchos efectos secundarios .

La selección de un tratamiento adecuado ante un paciente refractario nos plantea que la mejor es aquella en la que relación coste/beneficio es menor. Para ello hay que documentar la refractariedad sobre la base del incremento del recuento plaquetario corregido ($CCI < 7.5 * 10^9/L$) 1 y 24 horas después de la transfusión en dos transfusiones consecutivas y caracterizar la aloinmunización, dado que solo la mitad de los pacientes refractarios clínicamente presentan anticuerpos. Una vez demostrada la aloinmunización la estrategia transfusional dependerá de las disponibilidades de cada servicio transfusional. Como alternativas se pueden seleccionar plaquetas en función de la compatibilidad HLA y/o mediante la realización de pruebas cruzadas: plaquetas de donante único ó múltiples con pruebas cruzadas negativas, plaquetas HLA seleccionadas o plaquetas HLA seleccionadas y pruebas cruzadas negativas. Con donantes seleccionados HLA , mas de un 60 % de los pacientes aloinmunizados pueden tener un soporte plaquetario eficaz.

En pacientes aloinmunizados en los que no se puede disponer de plaquetas compatibles, aproximaciones terapéuticas alternativas incluyen gammaglobulinas a altas dosis, corticoides, plasmaferesis y transfusión masiva de plaquetas.

B) NO INMUNOLÓGICOS

- **Sobrecarga de hierro**

Un litro de sangre contiene 500 mg de hierro mientras que la excreción diaria es solo de aproximadamente 1 mg. De modo que el efecto de múltiples transfusiones sin pérdidas incrementadas es la acumulación de hierro en el organismo.

Cuando se han transfundido relativamente pocas unidades de sangre y la transferrina no está totalmente saturada el hierro liberado de los hematíes viejos es captado por el SMF donde es poco peligroso. Con 10-15 unidades de sangre la transferrina está prácticamente saturada y con transfusiones posteriores el hierro se deposita en células parenquimatosas provocando daño en los tejidos.

Tratamiento de la sobrecarga de hierro:

Desferroxiamina (DFA) por vía subcutánea y Quelante oral de hierro.

- **Transmisión de enfermedades infecciosas**

La mayoría de las muertes (pueden constituir un 40 % de los efectos inmediatos o retardados con riesgo de muerte) por transfusión se deben a la transmisión de virus, bacterias o protozoos. En general estos agentes muestran una serie de características:

1. Persistencia prolongada en lecho vascular con estados latentes.
2. Capacidad de causar enfermedad tras largos periodos de incubación.
3. Posibilidad de causar infección asintomática.
4. Estabilidad en sangre almacenada y en muchos casos en fracciones plasmáticas.

De forma ideal la sangre para transfusión debería testarse para aquellos agentes que son prevalentes en una población dada y que al transmitirse pueden causar enfermedad seria en el receptor.

Los tests de screening de donaciones empleados en la actualidad son validos para la mayoría de las infecciones capaces de causar morbilidad en los receptores. Sin embargo la mayoría de ellos no detectan todas las infecciones de los donantes. La posibilidad de

llegar a ser portador de un agente varia ampliamente en las diferentes poblaciones y el riesgo de transmitir el agente en cuestión puede disminuir con la selección apropiada de donantes (en esta circunstancia se basa el criterio de autoexclusión para determinados grupos de riesgo).

Los agentes que son intracelulares estrictos pueden ser transmitidos por todos los hemoderivados excepto por el plasma libre de células. Los agentes libres en plasma (ej: VHB) pueden ser transmitidos por el plasma libre de células y por fracciones plasmáticas. Algunos agentes (CMV, HTLV,) son transmitidos con más facilidad por componentes sanguíneos frescos o relativamente frescos, pero otros (VHB, VIH) son muy estables en productos almacenados e incluso congelados.

En los servicios de transfusión se plantea el conflicto entre incrementar la especificidad de los métodos de screening y proteger a los donantes de posibles falsos positivos y al mismo tiempo aumentar la sensibilidad para proteger a los receptores de los posibles falsos negativos.

Los distintos métodos de screening empleado incluyen: Hemaglutinación pasiva o Aglutinación por partículas, ELISA, RIA, Ensayo Quimioluminiscente, ELISA y RIA competitivo, ELISA y RIA tipo Sandwich y Sandwich Particle Assay. La sistemática con los métodos de screening tras obtener un resultado positivo debe ser la de repetirlo por duplicado y si al menos uno de los tests repetidos da positiva se debe testar una muestra de la bolsa. además la muestra original debe testarse con un método confirmatorio, distinto de los de screening. El más definitivo de los que se emplean en la confirmación es el usado para el HBsAg que consiste en la neutralización o inhibición de la reacción AgAc por un anti-HBs bien identificado. El método Western-Blot es un buen método confirmativo pero a veces da falsos positivos, también se emplea RIBA (de Recombinant Immunoblot Assay) para la confirmación del Ac VHC y la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa).

Agentes víricos producidos por la transfusión:

Los efectos que producen se pueden considerar como la mas grave complicación intrínseca a la transfusión.

Hepatitis postransfusional (HPT)

Es la complicación infecciosa mas frecuente. Actualmente se considera que se mantiene una transmisión residual del **VHB** en 1/50.000 transfusiones.

A esta circunstancia se ha llegado progresivamente con la introducción de la donación altruista y con el incremento de la sensibilidad de la prueba para la detección de HBsAg (antes de esto suponía el 3-25 % de las HPT).

Para intentar eliminar la transmisión de hepatitis residual se ha puesto interés en la realización como screening del antiHBc, que sería el único marcador positivo en el llamado periodo ventana (HBsAg y Anti-HBs negativos) y para los casos con niveles de HBsAg no detectables con el nivel de sensibilidad de las pruebas actuales. Sin embargo todavía se debate su introducción como screening sobre todo tras la demostrada eficacia de la "autoexclusión" de los donantes en grupos de riesgo.

El escrutinio del VHB garantiza la no transmisión por transfusión del VHD (agente delta), ya que este necesita al virus B para su replicación. Su potencial patogenicidad también se produce cuando se transfunde a portadores de VHB.

La implicación del **VHA** es extremadamente inusual porque la etapa virémica es corta y coincide con la con la sintomatología.

En 1984 se caracterizó el **VHC** (Flavivirus RNA monocatenario), hasta entonces agente de la hepatitis NANB postransfusional (causante de 75 % de las HPT hasta entonces, con un 50 % de ellas evolucionando a cronicidad y un 20 % a cirrosis). Desde entonces hasta ahora se han desarrollado tres generaciones de pruebas para detectar la presencia de Acs frente al VHC (AcVHC). Estudios retrospectivos han evaluado que con las pruebas de segunda generación, el VHC es responsable del 90 % de las HPT, existiendo un 3-10 % de HPT residuales VHC negativas por EIA y PCR en las que no se puede demostrar ningún otro marcador y en las que la etiología es desconocida; en estos casos se especula con la posibilidad de algún otro virus no conocido, insensibilidad de las técnicas actuales y factores no conocidos. Con la implantación del método de tercera generación se prevé que la incidencia de HPT global se reducirá al 1-2 %, mientras que la de HPT VHC positiva al 0.3-0.4 %

Hoy se esta empezando a plantear la utilidad de la determinación de ALT (GPT) de forma rutinaria en los donantes, ya que el anti-VHC es muy superior en cuanto a sensibilidad, especificidad y valor predictivo.

Retrovirus

Son agentes que poseen envoltura glicoproteica y que codifican su información genética en forma de RNA de cadena única.

Para replicarse en el genoma humano necesitan de una enzima vírica, la transcriptasa inversa. Hay 5 retrovirus identificados, 3 de ellos (HTLV I, II y V) transforman la célula que colonizan, mientras que los otros dos (VIH 1 y 2) la destruyen.

VIH-1: (Agente causal del SIDA). Actualmente existen pruebas de sensibilidad y especificidad suficientes para detectar Acs en fases de seroconversión tempranas: para los EIA convencionales aproximadamente entre 2 y 6 semanas de la infección (32 días), para el Ag. p24 VIH-1 a los 28 días y para el genoma vírico con técnicas de PCR a los 20-22 días. Se estima que el riesgo actual de transmisión es inferior a 1 de cada 150.000-300.000 unidades transfundidas (por la existencia del periodo ventana).

VIH-2: Se describió en 1986 y parece el agente causante del SIDA prevalente en África Occidental. Con los métodos del VIH-1 se detectan hasta el 90 % de los Acs dirigidos contra el VIH-2. A pesar de una prevalencia muy baja en áreas no endémicas con un riesgo estimado de 3 unidades infectadas por cada 10 millones de donaciones, actualmente se han desarrollado pruebas que permiten la detección simultánea de Acs anti-VIH 1+2 cuya utilización se generalizara en el escrutinio de donantes.

HTLV-I: (primer retrovirus descrito en 1.977). Se asocia con la leucemia o linfoma de células T del adulto, con la paraparesia espástica tropical y con ciertas mielopatías. Es endémico en Japón, Caribe y en ciertas zonas de África. En Europa tiene una tasa de prevalencia inferior al 0.01 % en donantes de sangre. Es un agente intracelular transmitido por productos celulares sanguíneos infectados pero no a través del plasma. El riesgo de transmisión disminuye con el almacenamiento de la sangre a 4°C, considerándose erradicada a partir de los 14 días. Solo hay un porcentaje de seroconversiones del 12-25 % en los receptores de donantes positivos. y solo un pequeño porcentaje desarrolla la enfermedad. En zonas no endémicas no ha sido posible establecer relación entre seropositividad y enfermedad. Se cree que 1 de cada 50.000 donantes podría transmitir el virus.

HTLV-II: Nuevo retrovirus que se ha asociado a leucemia de células peludas y a leucemias y linfomas T de evolución crónica, aunque sin datos concluyentes, dado que su potencial patogenicidad humana no ha sido demostrada y los portadores son generalmente asintomáticos. No se establecido su relación con la transfusión.

Citomegalovirus (CMV)

Es un virus que permanece latente en los leucocitos de las personas seropositivas, por lo que es posible su transmisión a receptores seronegativos, en los que produce una infección primaria; también se describen reinfecciones y reactivaciones víricas en receptores seropositivos inmunodeprimidos. Por lo tanto todos los hemoderivados contaminados con leucocitos el CMV puede ser una causa de mortalidad y morbilidad al ser transfundidos a receptores inmunocomprometidos (prematuros, trasplantados y pacientes oncológicos) que se manifiesta como un síndrome febril mononucleósico, neumonitis, hepatitis, retinitis o enfermedad diseminada.

El virus sufre desactivación de forma rápida en sangre conservada a 4°C. Se calcula que el 1-3.5 % de los donantes seropositivos son capaces de transmitir el virus y la seroprevalencia esta directamente relacionada con la edad e inversamente con el estatus socioeconómico.

En la actualidad los pacientes que requieren un soporte transfusional con sangre procedente de donantes seronegativos son niños pretérmino seronegativos con reducido peso (< 1.200 gr) y pacientes trasplantados seronegativos receptores de órganos o tejidos procedentes de donantes seronegativos.

Virus de Ebstein-Barr (VEB)

La prevalencia de Acs en la población de donantes es del 90%, sin embargo pocos receptores son infectados, quizás por la alta prevalencia de la infección en la población adulta lo que implica que la mayoría de los receptores son inmunes y poseen Acs anti VEB neutralizantes. También hay que tener en cuenta que al transfundir linfocitos infectados, con ellos van anticuerpos neutralizantes lo que confiere inmunidad pasiva transitoria durante la cual se depuran los linfocitos B transfundidos.

En tres situaciones es posible la transmisión de VEB por transfusión:

1. cuando el donante esta incubando una mononucleosis infecciosa (5-7 semanas) y es el único donante para un receptor seronegativo.
2. cuando un receptor seronegativo es transfundido con sangre que posee el virus y unos títulos de anticuerpo neutralizante muy bajos que no llegan a proteger al receptor.
3. cuando el receptor tiene un defecto en los linfocitos T que permite la supervivencia de los linfocitos B infectados del donante.

Muy pocos casos de infección transmitidos por hemoderivados son sintomáticos y no es necesario administrar sangre con reducido riesgo de transmisión del VEB.

Treponema Pallidum (SIFILIS)

Actualmente es obligatoria la prueba de detección de Acs bien reagínicos, RPR o VDRL, o bien específicos treponémicos. Su mantenimiento se basa en ser un marcador indirecto válido para detectar a personas con prácticas de riesgo para contraer infecciones víricas por vía sexual y transmitir las por transfusión. Solo existe riesgo de transmisión por la sangre extraída de donantes en fase de espiroquetemia y que es rápidamente transfundida o cuya conservación se realiza a temperatura ambiente.

HHV-8 (SK)

Puede producir Sarcoma de Kaposi en enfermos inmunodeprimidos (SIDA, transplantados...). El virus puede permanecer acantonado en los linfocitos por lo que podría transmitirse por transfusión, aunque no se ha demostrado.

Se ha descrito asociado a un caso de trasplante renal.

La vía de transmisión habitual es el contacto sexual y el consumo de drogas IV. Es probable que los filtros lo eliminen.

VHG/GBV-C, VTT/SEN-V

Descubiertos gracias a técnicas de biología molecular en un intento de explicar las hepatitis no A no E asociadas a transfusión.

No se ha podido demostrar su relación con patología alguna. El VTT carece de envuelta lipídica.

Se ha detectado una alta prevalencia en donantes sanos.

PARVOVIRUS B19 y VHA

El riesgo de transmisión por transfusión es bajo cuando se transfunden componentes celulares y plasma, pero este riesgo aumenta cuando se preparan grandes pools de plasma para el fraccionamiento industrial, ya que al carecer de envuelta lipídica no se inactivan con solvente detergente ni totalmente a temperaturas por debajo de 100°C.

Es común su transmisión a través de factores de coagulación, también se pueden encontrar en albuminas IV e inmunoglobulinas. Más del 90% de los hemofílicos son seropositivos al parvovirus B19.

v-CJD: VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Enfermedad neurodegenerativa fatal. Descrita en el Reino Unido en 1996. Está causada por la acumulación en el SNC de una proteína anormal (prion) PrP^{res} y PrP^{sc}. El agente etiológico es el mismo que el de la encefalopatía espongiforme bovina (BSE). No se ha demostrado su transmisión por transfusión, pero ante el temor de esta posibilidad, ya que el prion se ha detectado en el sistema reticuloendootelial de enfermos afectados, se han tomado medidas en cuanto a la selección del donante y se ha implantado la leucorreducción universal en muchos países.

WEST NILE VIRUS (WNV)-VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL.

Agente infeccioso conocido desde 1937, aislado en una persona infectada en West-Nile distrito de Uganda. Hasta 1999, sólo se encontraba en el Hemisferio Este con amplia distribución en Africa, Asia, Oriente Medio y Europa. Desde entonces infrecuente en humanos y generalmente asociado a enfermedad febril leve. En 1957 se asoció a enfermedad neurológica severa y muerte.

Desde 1990 la frecuencia y severidad del cuadro clínico parece ir en aumento. Se han detectado reactivaciones del virus en Rumania en el año 1996, en Rusia en 1999 y en Israel en el 2000.

En 1999 se describe por primera vez la enfermedad en Estados Unidos en el Estado de Nueva York, desde entonces ha aumentado considerablemente el número de casos y se ha ido extendiendo hacia el Oeste, prácticamente a todo Estados Unidos en el 2002.

Normalmente la transmisión es a través del mosquito infectado con el virus que a su vez se infecta de aves y animales silvestres.

La alarma surge en el verano del 2002 cuando el CDC investiga su posible transmisión a través del transplante de órganos en cuatro enfermos transplantados con órganos procedentes del mismo donante, y que desarrollaron la enfermedad, tres de ellos con manifestaciones neurológicas graves.

Los casos han ido en aumento tanto los infectados a través de la picadura del mosquito como los asociados a Transfusión y/o transplantes.

Este hecho ha creado una gran alarma en Estados Unidos y están a la espera de la aprobación por parte de la FDA de pruebas de screening para el análisis de las donaciones.

Es difícil evitar su transmisión a través de la selección del donante, ya que el 80% no presentan síntomas.

El cuadro es mucho más grave en inmunodeprimidos.

Infección por parásitos

Entre los parásitos asociados a la transfusión se encuentran Plasmodium, Tripanosoma cruzi, Leishmanias, Toxoplasma gondii, Babesia microti y microfilarias. Son muy raros en zonas no endémicas. La prevención se debe basar en la exclusión de donantes con riesgo de transmitir estas enfermedades, que son especialmente graves en esplenectomizados e inmunodeprimidos.

Contaminación bacteriana

La drástica reducción de las infecciones víricas postransfusionales, ha puesto todavía más de manifiesto el problema de la transmisión de bacterias.

La sepsis bacteriana es un problema de primera magnitud, teniendo en cuenta que es la primera causa de mortalidad asociada a la infección postransfusión.

En este campo se ha avanzado muy poco. Es necesario insistir en las recomendaciones para evitar o limitar su aparición.

Es de esperar que con la puesta en marcha de los sistemas de Hemovigilancia, podamos llegar a conocer las dimensiones de esta complicación en nuestro medio ya que la mayoría de los datos recogidos provienen de estudios de otros países.

1.4. OTRAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: MÉTODOS DE AHORRO DE SANGRE

1.4.1. AUTOTRANSFUSIÓN

La autotransfusión es una técnica que permite obtener la sangre necesaria a partir del paciente, que se convierte en su propio donante. Tiene muy pocas indicaciones médicas (pacientes con fenotipos raros o con múltiples anticuerpos) pero en el territorio quirúrgico, serían candidatas, teóricamente, aquellas intervenciones programadas en las que fueran previsibles pérdidas hemáticas significativas ⁷⁰. En la práctica está infrautilizada, correspondiendo a un 5-10% del consumo total de sangre del ámbito quirúrgico, salvo excepciones.

Existen diferentes *modalidades de autotransfusión* :

1. La Autotransfusión de depósito previo. Se define como la extracción y conservación de sangre o componentes sanguíneos a un donante-paciente para su posterior transfusión a la persona que voluntariamente lo había donado ⁷¹ o para otra aplicación terapéutica a esa misma persona.
2. Hemodilución preoperatoria normovolémica: Consiste en extraer hasta 1/4 parte del volumen sanguíneo de un paciente no anémico durante las 48 horas que preceden a la operación, reemplazando el volumen con expansores del plasma ⁷² para su transfusión posterior.
3. Autotransfusión con recuperación intra o postoperatoria: Consiste en recolectar la sangre del campo operatorio o de un circuito extracorpóreo durante la intervención quirúrgica o de drenajes y cavidades articulares, sobre todo en aquellos casos de cirugía con isquemia ⁷¹.

La transfusión autóloga comporta beneficios para los servicios de transfusión ⁷¹ al facilitar la disponibilidad de sangre en pacientes con problemas inmunohematológicos o de grupos sanguíneos raros, en áreas geográficas con dificultades de abastecimiento y, en general, al incrementar las reservas globales de sangre, pero fundamentalmente para los pacientes al ⁷⁰.

- eliminar el riesgo de aloinmunización y de reacción del injerto contra el huésped, ya que las reacciones postransfusionales y la aparición de sensibilizaciones por aloanticuerpos van en aumento, por la mezcla de poblaciones.
- reducir el contagio de enfermedades, porque en la transfusión alogénica existe un riesgo residual ⁷³ que afecta a agentes infecciosos nuevos (como el virus del Nilo occidental) y ha aumentando la incidencia de infecciones como paludismo o Chagas, por la inmigración y los viajes.
- crear condiciones hemorreológicas óptimas para reducir el riesgo tromboembólico del postoperatorio.

No obstante, la sangre autóloga no evita la contaminación bacteriana ni la sobrecarga circulatoria tras su reinfusión, o aquellos efectos adversos derivados de los errores transfusionales ⁷⁴.

Esta técnica de ahorro de sangre tiene sus controversias:

- La donación autóloga puede aumentar el número global de transfusiones, aunque reduzca la alogénica ⁷⁵, debido a la aplicación de un trigger transfusional más liberal y a la ineficaz respuesta eritrocitaria frente la anemia moderada que provocan las extracciones.
- Los estudios de coste – beneficio y de coste – efectividad pueden ser desfavorables ⁷⁶. Las bolsas no transfundidas son desechadas por recomendación de la actual normativa de seguridad transfusional) y el coste de las técnicas de laboratorio es mayor ⁷⁷. Durante mucho tiempo las unidades alogénicas tenían un coste inferior a las autólogas y para reducir costes se aconsejaba no fraccionar las unidades autólogas ni tampoco filtrarlas, pero esto se ha invertido con la implantación de la leucorreducción universal que ha aumentado el trabajo de fraccionamiento (en un 47%) y el coste de la bolsa de sangre, al incorporar los filtros. Además, los estudios publicados a favor del mecanismo inmunosupresor de la transfusión alogénica ⁷⁸, con relación a la recurrencia del cáncer ⁷⁹ y a la infección postoperatoria ^{80, 81} puede invertir el resultado al incluir la menor incidencia de infecciones. Entonces la DA es muy coste-efectiva ⁸², tanto si se analiza sola o conjuntamente con el tratamiento de eritropoyetina. Una reducción en la estancia hospitalaria de solamente 0.8 días ya se considera coste-efectiva y se empieza a considerar como un parámetro importante el mantenimiento de los stocks de hemoderivados.

- Aunque los criterios de selección en la autotransfusión preoperatoria suelen ser más liberales, también existe controversia en la aceptación de pacientes en cirugía neoplásica. Mientras que la infección o el riesgo de bacteriemia es un criterio de exclusión absoluto, la posibilidad de obtener células neoplásicas circulantes no lo es, y en cualquier caso siempre se podrían eliminar irradiando la sangre. Actualmente no se aconseja la irradiación ya que las unidades son de uso exclusivamente autólogo.
- Otro motivo de controversia sería la exclusión de pacientes seropositivos, incluso cuando se asocian incompatibilidades inmunohematológicas complejas, ya que puede plantear un problema ético difícil de resolver ⁷⁰.

1.4.2. FÁRMACOS ÚTILES EN LA REDUCCIÓN DE LAS PÉRDIDAS SANGUÍNEAS EN CIRUGÍA

El empleo de fármacos promotores de la hemostasia, debe ser de gran ayuda para alcanzar de forma conjunta a los otros medios conocidos el objetivo marcado de mejorar la práctica transfusional. En el control de la hemorragia quirúrgica es actualmente importante el papel que juegan estos agentes.

1.4.2.1. APROTININA

Es básicamente un antifibrinolítico, que actúa inhibiendo la tripsina, la plasmina y la kaliceína plasmática y tisular, formando así con los mismos unos complejos reversibles, en dicho orden decreciente de afinidad. Disminuye la formación de productos de degradación del fibrinógeno, incrementa la actividad de la α_2 -antiplasmina y produce un descenso de la actividad de la plasmina. También tiene un efecto protector plaquetario.

La aprotinina emplea en cirugía cardíaca ⁸³, cirugía hepática ⁸⁴, y más recientemente se ha propuesto también su empleo en cirugía ortopédica ^{85, 86, 87}.

Los potenciales efectos secundarios más importantes que se podrían observar tras la administración son: reacciones de hipersensibilidad, alteraciones de la función renal, y modificación del TCA (tiempo de coagulación activado) en los pacientes que reciben heparina. Podría producir tendencia a la trombosis y mayor porcentaje de oclusión de los injertos.

1.4.2.2. DESMOPRESINA

Este fármaco estimula la liberación de factor VIII y factor VIII de von-Willebrand desde los depósitos endoteliales, aumentando el nivel plasmático de los mismos, que forman el complejo del factor VIII. Las indicaciones de su administración, se podrían dividir en tres bloques: usos en patología hemorrágica congénita, en patología hemorrágica adquirida y usos en pacientes sin patología hemorrágica preexistente ^{88, 89}.

Como efectos adversos, puede producir hipotensión y tendencia trombógena. Teóricamente por su acción antidiurética la desmopresina podría producir hiponatremia pero no se ha encontrado ningún caso relevante en su empleo como prohemostático.

1.4.2.3. ACIDO EPSILON-AMINOCAPROICO (EACA)

Es un fármaco que ejerce su acción inhibiendo la fibrinólisis al actuar sobre los activadores del plasminógeno, a los que, a su vez, inhibe; en menor grado también inhibe de forma directa a la plasmina (a altas dosis).

Sus indicaciones son: hipofibrinogenemias por fibrinólisis primaria, cirugía urológica del tracto urinario inferior, cirugía oral en hemofílicos, trasplante hepático, cirugía cardíaca electiva, hemorragia subaracnoidea, cirugía de aneurismas cerebrales rotos.

De entre los efectos secundarios más frecuentes, cabe citar la hipotensión asociada a su administración intravenosa rápida; igualmente se han comunicado rash, náusea, vómito, eyaculación retrógrada, miopatía e incluso rhabdomiólisis ⁹⁰. Está contraindicado su uso en los pacientes con CID, pues puede incrementar la formación de trombos.

1.4.2.4. ÁCIDO TRANEXÁMICO

Ejerce su mecanismo de acción al inhibir la conversión de plasminógeno a plasmina porque ocupa de forma competitiva los lugares de unión de la lisina en el plasminógeno, el activador tisular del plasminógeno e incluso de la plasmina ⁹¹.

Se utiliza en: cirugía cardíaca ^{92, 93}, cirugía ortopédica, fundamentalmente en artroplastia de rodilla ^{94, 95}. Se debe administrar con extremo cuidado en la prostactectomía transuretral debido al riesgo asociado de que se formen coágulos intravesicales ⁹⁰.

Dentro de los efectos secundarios, al igual que el ácido aminocaproico, puede favorecer las complicaciones tromboticas, pero los casos aislados que se hallan recogidos en la literatura se producen en pacientes con tratamientos de larga evolución, nunca en tratamientos de menos de 12 horas.

1.4.2.5. FACTOR VII ACTIVADO

El Factor VII activado se ha desarrollado recientemente, a partir de tecnología recombinante.

Uno de los mecanismos más importantes en la activación de la cascada de la coagulación, es la unión entre el factor tisular y el factor VIIa, que formarían un complejo que posteriormente activaría al factor X convirtiéndolo en Xa; éste es el encargado principal de transformar la protrombina en trombina. Adicionalmente, el factor VIIa estimula la activación de factor IX, lo que determina una amplificación de la activación de la coagulación por generación de más factor Xa. En base a estos conocimientos, se desarrolla el factor VIIa recombinante, que estimula la cascada de la coagulación por medio de la activación del complejo protrombinasa (provocando la generación de trombina en grandes cantidades). Posee también una acción local sobre el factor tisular, con formación de un complejo entre ambos en el lugar donde el factor tisular se encuentra expuesto, como en aquellos vasos sanguíneos lesionados tras una determinada agresión quirúrgica ⁹⁶; igualmente existe un mecanismo de acción independiente del factor tisular, mediado por los fosfolípidos, determinando la activación del factor X y nuevamente generación de trombina. Por último, tras su unión a las plaquetas, es también capaz de activar el factor X, y a altas dosis aumenta la cantidad de trombina generada en la superficie de las mismas ⁹⁷.

El fármaco también se ha empleado en pacientes con alteraciones adquiridas de la coagulación que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente, incluyendo pacientes con trombocitopenia o trombocitopatías, enfermedad de von-Willebrand adquirida, uremia o pacientes con patología hepática grave ⁹⁷. En el momento actual todavía el número de pacientes incluidos en estos estudios es escaso, y en un futuro se establecerán mejor tanto las bases de empleo en los mismos como los beneficios reales que se desprendan de su empleo en estas indicaciones.

1.4.2.6. PROHEMOSTÁTICOS TÓPICOS

Existen en el mercado y son de uso frecuente determinados productos para aplicación tópica que poseen capacidad prohemostática. Las indicaciones para el uso de los mismos son: adhesión tisular, hemostasia tópica, estímulo de cicatrización de las heridas, aplicación en cavidades corporales que deben quedar selladas. Su empleo como antihemorrágicos quedará restringido a los casos en que exista un sangrado microvascular y no haya evidencia de vasos sanguíneos (arteriales o venosos) con sangrado activo.

El mecanismo de acción de estas sustancias es muy variado, desde promover la vasoconstricción local hasta proporcionar una "infraestructura" para que los elementos hemostáticos sanguíneos tengan mayor facilidad de acción. Otras de estas sustancias actúan al poner en contacto un preparado rico en fibrinógeno, con una solución de trombina (factor IIa) y con calcio.

Los efectos secundarios descritos tras su uso incluyen reacciones alérgicas o anafilácticas en pacientes en los que se usa de forma reiterada o en los que presentan hipersensibilidad a las proteínas bovinas (la aprotinina empleada tiene origen bovino). Si se administra el preparado equivocadamente a nivel intravascular podemos encontrarnos con fenómenos tromboembólicos no deseables. Por último, cabe decir que el proceso de fabricación actual hace que la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas (hepatitis C, B, sida, etc.) sea extremadamente baja.

Los hemostáticos tópicos más habituales son: la esponja de gelatina reabsorbible, la celulosa oxidada, el colágeno microfibrilar hemostático y la trombina^{98, 99}.

Su empleo más frecuente es para el control del sangrado de superficies y sangrado capilar asociado a cirugía del tracto biliar, hepatectomía parcial, resección o lesión pancreática, cirugía renal, oral, neurológica y otorrinolaringológica.

1.5. ERITROPOYETINA

La Eritropoyetina (EPO) es una hormona de naturaleza glucoproteica segregada por las células parenquimatosas del riñón, que regula la producción de hemoglobina (Hb) cuando se produce un desequilibrio prolongado entre el suministro y la demanda de oxígeno (O₂) por los tejidos ¹⁰⁰. Un sensor detecta la reducción del O₂ disponible debido a factores diversos, por ejemplo, la disminución de concentración de Hb (anemia) o de su contenido en O₂ (disminución de la presión parcial de O₂, PO₂) o un aumento en la afinidad de la Hb por el O₂. Este sensor responde siempre ante una disminución de la cantidad de O₂ que puede ser extraído de la sangre arterial a una determinada PO₂ en los tejidos.

La PO₂ depende, a su vez, de varios factores, entre los que destacan el flujo sanguíneo, la propia concentración de Hb y la afinidad o grado de saturación de la Hb por el O₂.

Aunque la ubicación exacta del sensor se desconoce, se supone que se halla en alguna parte de la microcirculación donde la detección de la cantidad de O₂ sea poco influenciado por las variaciones de flujo sanguíneo, de forma que la regulación exprese la relación entre el suministro de O₂ y los requerimientos de este por los tejidos.

El mecanismo por el cual la hipoxia induce la síntesis de EPO es aún desconocido, aunque se sugiere un efecto mediado por la prostaglandina, el adenosinmonofosfato cíclico (cAMP) y el calcio (Ca⁺⁺⁺). Para ejercer su acción la EPO se une al receptor de la EPO R-Epo presentes en la células inmaduras eritroides y ciertas líneas celulares de eritroleucemia experimental, hígado fetal y megacariocitos ¹⁰¹.

Las características del R-Epo son:

- Codificado por un gen situado en el cromosoma 19
- Peso molecular 55kD
- Presente en progenitores BFU-E y CFU-E y en los precursores eritroides más inmaduros (200-300 U/célula)
- Dímero en su forma activa
- Transducción de señal por sistema de proteincinasa
- Patología molecular
- Eritroleucemia: mutación en región extracitoplasmática (R129C)

- Poliglobulia familiar: mutación en región intracitoplasmática

La sensibilidad celular a la acción de la EPO (EPO) depende del número de R-Epo presentes en su superficie. Las células eritroides más sensibles a la acción de la EPO se hallan situadas en el compartimento de CFU-E (progenitores eritroides) y en los precursores eritroides más inmaduros (proeritroblastos).

La unión de la EPO a su receptor es seguida por una rápida internalización y degradación de la hormona.

La EPO tiene cuatro efectos conocidos sobre la eritropoyesis ^{102, 103, 104}:

1. inducir la transformación de CFU-E a proeritroblastos;
2. incrementar la capacidad mitótica de todos los precursores eritroides;
3. iniciar y mantener la maduración de los precursores eritroides mediante el estímulo constante de la hemoglobinogénesis;
4. mantener la viabilidad de progenitores y precursores eritroides inhibiendo la apoptosis celular a través del bcl-2 y bcl-XL.

Este último mecanismo es muy importante para comprender la diferente respuesta que puede observarse en caso de anemia, frente a la administración terapéutica de EPO recombinante (r-HuEPO). Así, en condiciones normales sólo la fracción de los precursores eritroides con cierto grado de sensibilidad a la EPO maduran a eritrocitos, mientras que los de baja sensibilidad sufren apoptosis.

Cuando existe un bloqueo en la síntesis de EPO, como sucede, por ejemplo, en la insuficiencia renal, un elevado número de precursores eritroides normales no pueden ser estimulados por la hormona y entran en apoptosis, originando anemia.

En este caso, la administración terapéutica de r-HuEPO normaliza la estimulación de los precursores eritroides y aumenta la producción de eritrocitos. Por el contrario, cuando la elevación de la EPO plasmática obedece a un aumento real de su síntesis, como ocurre en las anemias hemolíticas, el estado de sobrestimulación de los precursores hace completamente inútil la administración terapéutica de r-HuEPO, ya que maduran incluso los precursores normalmente insensibles a la hormona natural ^{104, 105}.

La acción de la EPO sobre la maduración de las células eritroides se realiza a través de un conjunto de cambios bioquímicos cuyo objetivo final es el aumento de la síntesis de Hb:

1. Aumento de la permeabilidad al calcio
2. Internalización de la EPO
3. Aumento de la síntesis total de RNA
4. Entrada de glucosa en la célula
5. Aumento de la transcripción de los genes alfa y beta
6. Aumento del número de receptores de la EPO
7. Aumento de la síntesis de Hb
8. Aumento de la síntesis de banda 3 y proteína 4.1

Este proceso se halla íntimamente regulado por la propia concentración de Hb, de forma que ésta nunca puede sobrepasar un límite determinado ¹⁰⁶. Así, se considera que, una vez alcanzado ese límite la Hb actúa sobre el núcleo de los precursores eritroides inhibiendo la maduración. Si por alguna causa existe un trastorno en la síntesis de Hb (ferropenia, talasemia), se tarda más tiempo en alcanzar este límite, con lo que aumenta el número de mitosis por ciclo y disminuye el tamaño de los eritrocitos (microcitosis).

Por el contrario, si debido a un trastorno de la eritropoyesis con síntesis normal de Hb este límite se alcanza antes de que finalice el proceso madurativo (anemia megaloblástica), disminuye el número de mitosis por ciclo y aumenta el tamaño de los eritrocitos (macrocitosis).

Finalmente hay que señalar que el aumento de concentración de EPO en el plasma se acompaña de una eliminación urinaria de la hormona aunque esta no aparezca hasta varias horas después de producirse el aumento plasmático en el plasma. Igualmente, la respuesta de la médula eritroide al estímulo de la EPO tarda 2 ó 3 días y el aumento de la Hb no es evidente hasta que han transcurrido 1 ó 2 semanas ^{101, 102}.

1.5.1. BIOLOGÍA DE LA EPO

La EPO es una proteína única en muchos aspectos. Fue el primer factor de crecimiento hematopoyético que se identificó ¹⁰⁷, el primero que se purificó ¹⁰⁸ y el primero que se reprodujo por clonación ^{109, 110}.

En 1863, el físico francés Jourdanet descubrió la asociación entre la eritrocitosis y la gente que vivía a gran altitud. En 1906 Carnot y De Flandre, demostraron un aumento de las células rojas periféricas en conejos normales inyectados con células rojas periféricas de conejos con sangrado anémico, desarrollando el término *hemopoyetina*. Bonasdorff y Talavisto, en 1945 introducen el término de *eritropoyetina*. En 1952, Reismann demostró que la hipoxia aumenta la producción de EPO. En 1957, Jacobson localizó la producción de eritropoyetina en los riñones. En 1977 se purificó la proteína desde la orina de pacientes que sufrían anemia aplásica por Miyake. En 1985, Jacob y Lin determinaron la secuencia de nucleótidos de la EPO humana. El primer ensayo clínico fue realizado en 1987 por Eschbach y Adamson en pacientes anémicos.

La EPO es uno de los pocos factores de crecimiento hematopoyético que se comporta como una hormona, y uno de los pocos que está sumamente limitado respecto a las interacciones con las células progenitoras hematopoyéticas.

El gen de la EPO humana está representado como una copia simple en el cromosoma 7 (q11-q22) ¹¹¹ y compuesto de 5 exones (582 pares de bases) y 4 intrones (1.562 pares de bases). El gen codifica una proteína de 193 aminoácidos, de los cuales 27 actúan como una secuencia hidrofílica principal, mientras que los restantes 166 constituyen la proteína madura. La pérdida de un residuo de arginina en el extremo C-terminal de la molécula, debido a la acción de la carboxipeptidasa, conduce a la forma activa final de la eritropoyetina que está formada por 165 aminoácidos. Los carbohidratos representan aproximadamente un 40%, siendo la composición mucosa, manosa, galactosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina y ácido N-acetilneuramínico. Posee cuatro cadenas laterales de oligosacáridos y contiene cuatro residuos de cisteína en las posiciones: 7, 29, 33 y 161, que forman dos puentes internos de disulfuro.

El peso molecular estimado de la eritropoyetina, calculado por la composición de aminoácidos, es de 18,398 kD. Sin embargo, si se deduce de su comportamiento durante el equilibrio de sedimentación, su peso molecular aparente es de 30,4 kD ¹¹². La gran diferencia entre los pesos moleculares, estimado y aparente, se debe a la glucosilación.

La eritropoyetina contiene una posición de glucosilación ligada a O (serina 126) y tres posiciones de glucosilación ligadas a N (asparagina 24, 38 y 83). Estos enlaces son fundamentales para la actividad biológica de la hormona ^{107, 108}.

1.5.2. PRODUCCIÓN DE EPO

La función principal de los eritrocitos es transportar el oxígeno desde los pulmones a otros tejidos, y esta función vital está garantizada por un mecanismo eficaz en el que está implicada la EPO.

La EPO es uno de los pocos factores de crecimiento hematopoyético que se comporta como una hormona, y el único cuya producción está regulada normalmente por la tensión del oxígeno tisular. Los estudios iniciales sobre la producción de EPO comprobaron que los riñones y el hígado son los lugares donde esto ocurre. Mediante la clonación del gen de la EPO fue posible establecer definitivamente los lugares de producción de EPO utilizando técnicas más sensibles y específicas. Según se mencionó anteriormente, en condiciones normales de oxigenación la expresión del mRNA de la EPO fue identificada en testículos, pulmones y cerebro, además del hígado y los riñones. En hipoxia, el mRNA de la EPO no sólo es sobrerregulado en estos órganos, sino que empieza a ser detectable también en el bazo ¹⁰⁰.

En los riñones la EPO es producida en las células fibroblastoides peritubulares en la corteza interna y de la médula externa ¹¹³. En el hígado, la EPO es producida por los hepatocitos y los fibroblastos intersticiales que almacenan grasa ¹¹⁴. En los riñones, la producción de EPO es constitutiva y máxima en cada célula. En hipoxia se reclutan fibroblastos intersticiales adicionales en el riñón para producir EPO en momentos decisivos ¹¹⁵. Por el contrario, la producción de EPO en el hígado se lleva a cabo en todos los hepatocitos, es más acusada en los que se encuentran cerca de las venas centrales y puede ser regulada de modo positivo en cada hepatocito cuando la hipoxia aumenta. La regulación de la producción de EPO en los fibroblastos intersticiales del hígado aún no se ha determinado.

Durante la gestación, el hígado fetal es el lugar principal de producción de EPO, y en el momento del nacimiento o poco tiempo después el riñón pasa a ser el lugar dominante ¹¹⁶. Más adelante, tanto en condiciones normales de oxigenación como en estado hipóxico,

los riñones son el lugar principal de producción de EPO. Esto se debe, en parte, a una sensibilidad diferencial de la hipoxia en los riñones en comparación con el hígado.

Así, cuando la hipoxia es leve, el incremento del mRNA de la EPO es mucho mayor en los riñones que en el hígado, y sólo cuando la hipoxia empieza a ser más grave la síntesis hepática de hormona adquiere importancia. En efecto, en caso de hipoxia grave, el hígado puede ser responsable de más del 35 % de la producción del mRNA de la EPO¹¹⁷.

Cuando hay lesión parenquimatosa renal, la producción de la EPO en el hígado se hace aún más dominante. Sin embargo, esta producción nunca es suficiente para mantener la eritropoyesis a un nivel adecuado cuando la función renal está gravemente disminuida o en un estado anéfrico. Esto parece ser consecuencia de la insensibilidad relativa de los hepatocitos a la hipoxia, posiblemente debido al doble aporte sanguíneo que el hígado recibe. Alternativamente, podría ser una consecuencia de la diferencia entre los hepatocitos del feto y del adulto.

Desde hace tiempo se sabe que en los pacientes con insuficiencia renal crónica (WC) puede producirse una mejoría de la anemia en el marco de una hepatitis aguda. En efecto, en un paciente anéfrico que sufría hepatitis vírica aguda, la EPO en plasma se incrementó y el hematocrito se recuperó temporalmente hasta alcanzar niveles normales, aunque más tarde ambos valores disminuyeron hasta sus niveles anteriores, si bien la evidencia química de la lesión hepatocelular aún estaba presente¹⁰⁵.

Una vez que el gen de la EPO fue clonado se dispuso de los reactivos que podían identificar las células que respondían a la hipoxia *in vitro* con la producción de EPO.

Es interesante considerar que, hasta la fecha, ninguna línea celular procedente de los riñones ha tenido esta propiedad, aunque diversas líneas celulares derivadas de hepatoma sí la tienen y han sido útiles para definir el mecanismo por el cual la hipoxia induce la producción de EPO y la naturaleza del sensor intracelular de oxígeno.

El déficit de hierro puede potenciar la producción de EPO de forma desproporcionada en relación con el grado de hipoxia tisular¹¹⁸, un efecto que se atribuye a la incapacidad de las células deficitarias de hierro para generar suficientes intermediarios reactivos de oxígeno para regular de modo negativo la transcripción del gen de la EPO¹¹⁹.

En hipoxia, la producción de EPO se inició antes de los 30 min. y se incrementó de forma exponencial, alcanzando un nivel máximo antes de las 6 horas, y finalmente se niveló. Aunque los niveles del mRNA de la EPO se incrementan entre 50 y 100 veces en respuesta a la hipoxia, se han publicado estudios nucleares que indican un incremento de sólo 5-10 veces con respecto a la tasa real de transcripción¹²⁰. La resolución de esta discrepancia se esclareció con la observación de que, además de un incremento en la transcripción del gen de la EPO, hubo un incremento de la estabilidad de su mRNA similar al conseguido en condiciones normales de oxigenación con actinomicina o cicloheximida¹²⁰.

1.5.3. METABOLISMO DE LA EPO

No se produce almacenamiento de EPO en ningún tejido.

La EPO plasmática se mantiene mediante su producción en los riñones y en el hígado y, ante un aumento de la necesidad de hormona, se incrementa la síntesis *de novo*, bien a través del reclutamiento de células renales adicionales para producirla, bien a través de una regulación positiva de su producción en los hepatocitos.

La EPO siempre está presente en el plasma, lo cual está en concordancia con su producción y con su función como factor de supervivencia de las células eritroides.

El intervalo de valores normales de EPO plasmática en el hombre es amplio (4-26 mU/ml). Sin embargo, el nivel real en el plasma en una persona determinada es constante a una tensión de oxígeno ambiente, del mismo modo que la masa eritrocitaria de una persona es constante. En hipoxia se produce un incremento exponencial de la EPO en el plasma, en función del grado de estímulo hipóxico. Si éste se mantiene constante, la EPO plasmática también alcanza un nivel constante, aunque no indefinidamente, a pesar de la hipoxia persistente, si ésta no es severa. Estos mecanismos pueden ser: el incremento del volumen minuto respiratorio, el incremento del gasto cardíaco, la redistribución de la circulación y cambios en la afinidad hemoglobina-oxígeno.

El fallo en compensar la hipoxia tisular conduce a una elevación prolongada de la producción de EPO, a una elevación del nivel plasmático de la hormona y, finalmente, a una elevación de la masa eritrocitaria. Además de los mecanismos circulatorios, respiratorios y bioquímicos implicados en la compensación de la hipoxia, existe otro

mecanismo desconocido que también regula de modo negativo la producción de EPO ¹²¹, y es la elevación de la viscosidad de la sangre, debida tanto al incremento de alguna proteína plasmática como al aumento de la masa eritrocitaria *per se*. Por estas razones y por el amplio intervalo de valores normales de la EPO plasmática, muchos pacientes con eritrocitosis presentan una concentración de EPO en plasma normal.

Estudios farmacocinéticos indican que el aclaramiento plasmático de la EPO es complejo y se explica mejor mediante un modelo bicompartimental con un aclaramiento exponencial ¹²². El volumen de distribución de la hormona es ligeramente superior al volumen plasmático, y la fase inicial de aclaramiento refleja la distribución de la proteína entre los espacios intravascular y extra vascular. Por lo tanto, hay una eliminación monoexponencial de EPO desde el plasma. La vida media de eliminación de la EPO plasmática en el hombre es de 6-10 horas y no está influida de forma importante por su nivel en plasma o por la ausencia de riñones ¹²³. En circunstancias normales menos del 10 % de la EPO es eliminada por los riñones ¹²⁴, y el grado de celularidad de la médula ósea tampoco ejerce influencia sobre el aclaramiento plasmático ¹²⁵.

La producción de EPO está regulada exclusivamente por la tensión del oxígeno tisular, y también es independiente de la concentración de EPO plasmática.

Es interesante tener en cuenta que la cinética del aclaramiento plasmático de la EPO biológicamente inerte es idéntica a la de la EPO biológicamente activa ¹²², y que la administración repetida de r-HuEPO no tiene influencia alguna sobre su aclaramiento plasmático.

Aunque la EPO es uno de los pocos factores de crecimiento hematopoyético que se comporta como una hormona, otros factores, como el G-CSF, el GM-CSF y el factor estimulante de colonias monocíticas (M-CSF) también muestran una compleja cinética de aclaramiento exponencial, con la salvedad de que la mayoría de estas proteínas es eliminada de la circulación durante la fase inicial de distribución, que es también mucho más corta que la de la EPO.

Al parecer, no existe correlación alguna entre el tipo y el grado de glucosilación de estos factores de crecimiento y los tiempos de aclaramiento en plasma, aunque la glucosilación es importante para mantenerlos en el plasma y dirigirlos a las posiciones para su eliminación. Por ejemplo, el GM-CSF, a diferencia de la EPO, es eliminado en gran parte por los riñones. Si se eliminan sus residuos de ácido siálico, su aclaramiento se realiza en

el hígado ¹²⁶. Curiosamente, si los receptores de galactosil en el hígado fueran bloqueados, la EPO sin ácido siálico se acumularía en los riñones ¹²². A diferencia de la EPO, los demás factores de crecimiento se producen localmente e intentan actuar también localmente, y algunos son metabolizados por sus células diana.

El destino metabólico de la EPO no utilizada por las células progenitoras eritroides se desconoce. Después de administrar a ratas una infusión de r-HuEPO marcada, la acumulación inicial en hígado, bazo, riñones o médula ósea fue insuficiente para justificar su eliminación desde el plasma, indicando que inicialmente se mantuvo en equilibrio con el espacio extracelular ¹²². En estos experimentos no se observó acumulación de metabolitos marcados solubles en ácido, lo que indica que durante un período de 4 horas de observación el catabolismo de la hormona no contribuyó a su aclaramiento plasmático.

Finalmente, la EPO original sí se acumuló en la médula ósea, pero sólo en un grado ligeramente superior al acumulado en los riñones y en el bazo ¹²². La cinética del aclaramiento plasmático de la eritropoyetina oxidada y desializada fue idéntica a la de la eritropoyetina nativa, lo que indica que en su catabolismo intervienen otros factores determinantes, que no son sus hidratos de carbono ni la actividad biológica ¹²².

1.5.4. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA EPO

Receptor de la EPO

La EPO interactúa con sus células diana a través de receptores específicos en la superficie celular. Después de la clonación del gen de la EPO, fue posible identificar el gen de su receptor mediante donación de expresión ¹²⁷. El gen consta de 8 exones y 7 intrones, y contiene una región promotora con sitios definidos para la unión del factor de transcripción (CACCC, GATA-1, Sp1) y una región inhibitoria y dos regiones intensificadoras en posición 5' al lugar de inicio de ATG. La expresión específica eritroide del gen proviene de elementos en posición 5' y 3' a la región promotora, la cual puede ejercer un efecto negativo sobre los tejidos no eritroides. Los elementos contenidos en el primer intrón también parecen impartir especificidad eritroide ¹²⁸. Aunque inicialmente se sugirió que GATA-1 activaba la transcripción del gen del receptor de la EPO, se ha comprobado que puede producirse de forma independiente y en paralelo con la expresión GATA ¹²⁹. Cuando el receptor de la EPO fue clonado, se pudo identificar su expresión específica en los tejidos.

El receptor es expresado primariamente por las células progenitoras eritroides, pero también por células madre embrionarias, por células progenitoras hematopoyéticas multipotentes, por células endoteliales y por células neurales^{129, 130}. En los roedores el receptor de la EPO es expresado en la placenta, pero no en el hombre. No se ha establecido la función biológica de este receptor en las células no eritroides. El gen del receptor de la EPO codifica una glucoproteína de 508 aminoácidos en el hombre (507 aminoácidos en los ratones), localizados en el cromosoma 19 humano¹³¹. Del mismo modo que con la EPO, existe un alto grado de homología entre las proteínas humanas y murinas del receptor. El receptor de la EPO tiene un péptido de señal de 24 aminoácidos, un dominio extracelular de 224 aminoácidos, un dominio simple que se extiende sobre la membrana de 24 aminoácidos, y un dominio citoplasmático de 236 aminoácidos. Tiene 11 residuos de cisteína, pero no disulfuros, y un lugar de glucosilación ligada a N. Según su composición en aminoácidos, el peso molecular del receptor de la EPO es de 55 kD pero por procesamiento postraslacional se han observado pesos moleculares aparentes hasta de 78 kD en el receptor unido a la membrana¹³². Las modificaciones postraslacionales incluyen glucosilación y fosforilación de tirosina y de serina-treonina.

En general, la forma del receptor presente en la membrana del plasma tiene un peso molecular más alto que su homólogo citoplasmático. El punto isoeléctrico de los receptores de EPO purificados expresados por baculovirus es de 5,6. El receptor es un miembro de la superfamilia de los receptores de factores de crecimiento hematopoyéticos. Otros miembros de esta superfamilia son los receptores de IL-2 (cadena beta), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, GM-CSF, G-CSF, trombopoyetina, LIF, CNTF, oncostatina M, hormona del crecimiento y prolactina¹³³. Comparten en común cuatro cisteínas conservadas posicionalmente en el dominio extracelular, así como un motivo triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS) o su homólogo localizado cerca de la región *transmembrana* y cada uno de los motivos carentes de cinasa en el dominio intracelular. Estos receptores también comparten regiones homólogas en la región proximal de su dominio intracelular, que son responsables de la mitogénesis, y donde se asocian con miembros de una familia cinasa de tirosina citoplasmática específica, las cinasas Janus (JAK). Una característica importante de los receptores de esta superfamilia es la dimerización o heterooligomerización inducida por el ligando. Además, se han identificado formas solubles de muchos de estos receptores, entre los que figura el receptor de la EPO; sin embargo, salvo en el caso del receptor soluble de la IL-6, la función de esos receptores solubles no está definida.

El análisis estructural del dominio extracelular de varios receptores de esta superfamilia predice una estructura secundaria con dos dominios de 100 aminoácidos cada uno, compuestos de siete hélices, cuya estructura terciaria crea una posición de acoplamiento en forma de V con respecto a los factores de crecimiento hematopoyético análogos, mientras que los factores de crecimiento no homólogos tienen una estructura terciaria de haces helicoidales beta antiparalelos.

Este modelo ha sido verificado estudiando la interacción de la hormona del crecimiento con su receptor, utilizando mutagénesis, anticuerpo monoclonales bivalentes y cristalografía por rayos X.

El receptor de la EPO ejerce sus efectos sólo después de la inserción en la membrana plasmática, donde está disponible para unirse a su ligando análogo, la EPO. Estudios sobre el metabolismo del receptor indican que el control sobre su expresión en la membrana plasmática está regulado a varios niveles.

El mRNA del receptor de la EPO es sintetizado constitutivamente en células progenitoras eritroides con una vida media de 1-1,5 horas ^{134, 135}. A diferencia de la EPO, no parece que los cambios en la estabilidad del mRNA del receptor desempeñen una función en su expresión. La corta vida media y la expresión constitutiva también sugieren que no se produce reutilización del receptor después de la unión con el ligando. La expresión del mRNA del receptor puede estar regulada de forma positiva por la privación de EPO y regulada de modo negativo por la exposición a la hormona, así como por otros factores de crecimiento, como el GM-CSF y la IL-3. El factor de la célula madre no parece ejercer influencia sobre la expresión del receptor de la EPO. Los ésteres forbal promotores de tumores regulan de modo negativo la expresión del mRNA del receptor mediante la activación de la proteincinasa C.

Parece haber una pequeña correlación entre la expresión del mRNA del receptor y su expresión en la membrana plasmática ¹³⁶.

1.5.5. UNIÓN DE LA EPO A SU RECEPTOR

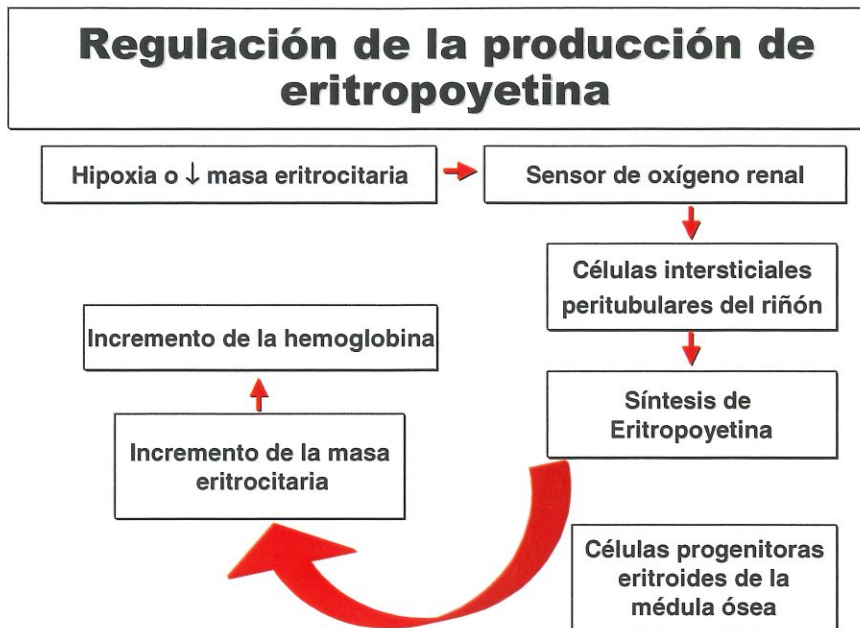
La unión de la eritropoyetina a su receptor provoca la activación de diferentes factores que finalmente promoverán la maduración y diferenciación de las células eritroides, a la vez que inhiben su muerte celular programada o apoptosis ¹³⁷.

No todas las células progenitoras eritroides tiene el mismo número de receptores. Esta distribución es responsable de la curva dosis-respuesta que se observa con la proliferación celular inducida por eritropoyetina, y también es responsable de asegurar que el comportamiento proliferativo de las células progenitoras eritroides esté dentro de los límites definidos en condiciones fisiológicas. Para las células progenitoras eritroides inmaduras (BFU-e) la eritropoyetina actúa fundamentalmente como un mitógeno. En el caso de células progenitoras eritroides maduras, como las CFU-e, la eritropoyetina actúa como factor de supervivencia ¹³⁸.

Células progenitoras eritroides	BFU-e	CFU-e
Capacidad proliferativa	Alta	Baja
Estado del ciclo celular	Latente	Activo
Expresión del receptor de eritropoyetina	Baja	Alta
Función de la eritropoyetina	Mitógena	Factor de viabilidad
Necesidad de eritropoyetina	Alta	Baja

Las células progenitoras, estimuladas por la eritropoyetina, se convierten en células precursoras o proeritroblastos que tras división y maduración darán lugar a los eritrocitos.

La síntesis de eritropoyetina se regula por un mecanismo de feed-back de manera que cuando el número de hematíes aumenta a niveles suficientes para el normal transporte de oxígeno, la síntesis de eritropoyetina se inhibe.



1.5.6. EPO EN PLASMA EN ESTADOS DE SALUD Y ENFERMEDAD

El desarrollo de la r-HuEPO y los reactivos derivados de ella ofrecen la oportunidad de desarrollar un inmunoanálisis específico y sensible para la hormona, que sustituya a los bioanálisis insensibles, vulgares y molestos. La aplicación de este inmunoanálisis a muchas personas sanas y a pacientes con diversas enfermedades ha proporcionado información útil sobre la regulación de la producción de EPO.

El inmunoanálisis de la EPO en plasma (o en suero) ha demostrado ser útil debido a que:

- a) hay una sola forma de EPO en la circulación;
- b) la EPO inmunorreactiva es idéntica a la EPO biológicamente activa;
- c) la eritropoyetina humana original y la r-HuEPO son esencialmente idénticas;
- d) no hay almacenamiento de EPO en ningún tejido;
- e) la producción de EPO está controlada por su gen;
- f) la producción de EPO es independiente de su concentración plasmática;

- g) el aclaramiento plasmático de EPO es independiente de su concentración en plasma;
- h) la concentración plasmática de EPO es independiente del grado de celularidad de la médula ósea;
- i) la edad y el sexo no influyen en la concentración plasmática de EPO, y, finalmente;
- j) la EPO está siempre presente en el plasma y es constante en una determinada persona cuando la masa eritrocitaria de dicha persona es constante. Hay una pequeña variación diurna en la EPO plasmática, observándose los niveles más altos por la mañana ¹³⁹.

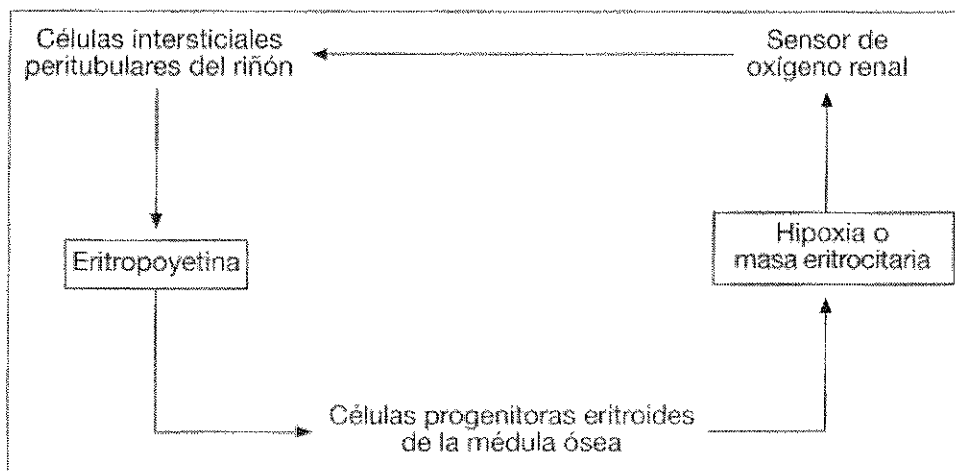


Figura 2-1. Mecanismos de retroalimentación eritropoyetina-oxigenación tisular.

Dado que la producción de EPO está regulada por su gen y que la hipoxia tisular es el único estímulo Fisiológico, hay, como se ha descrito anteriormente, una relación de retroalimentación entre la sangre y la capacidad de transporte de oxígeno y la producción de EPO (fig. 2-1).

Según esto, debería haber una relación inversa entre los niveles de EPO y hemoglobina en plasma (fig. 2-2). También se ha observado una relación similar (inversa) entre la ejemplo EPO plasmática y la saturación arterial de oxígeno ¹⁴⁰.

Aunque el básico sobre el control de la producción de EPO representado en las figuras 2-1 y 2-2 está bien documentado, la concentración plasmática de EPO no puede utilizarse simplemente como una medida de sustitución de la oxigenación tisular, debido a la tendencia hacia la regulación negativa de la producción de EPO en circunstancias normales, y debido a los factores que regulan de modo negativo la producción de EPO. Por ejemplo, cuando a un hombre o a una mujer sanos se les practican flebotomías de forma repetida, los niveles de EPO en plasma aumentan, aunque no sobrepasan los límites normales, hasta que el nivel de hemoglobina disminuye a menos de 10,5 g/dl (hematocrito 31 %) ¹⁴¹, y este tipo de comportamiento se observa también en los pacientes con anemia hemolítica crónica.

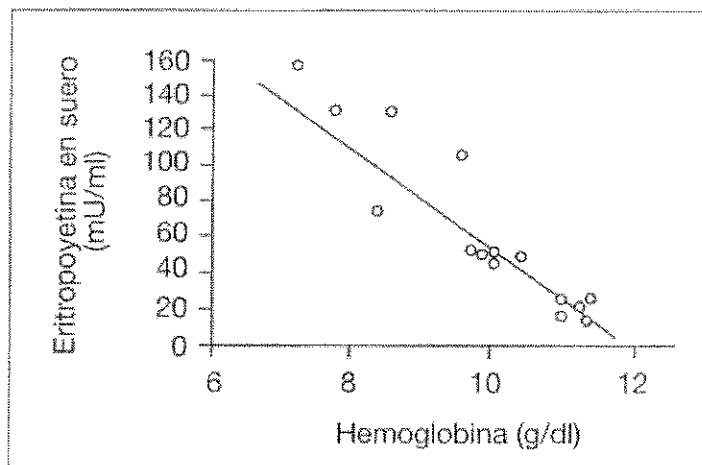


Figura 2-2. Relación entre la hemoglobina y la eritropoyetina inmunorreactiva en suero, en pacientes con anemia ferropénica no complicada.

Teniendo en cuenta el amplio intervalo normal de EPO en plasma, un corolario importante es que, a menos que se conozca el nivel basal de EPO en plasma de un paciente anémico, la concentración plasmática de EPO no será reveladora hasta que la hemoglobina disminuya a menos de 10,5 g/dl ¹⁴¹.

Este comportamiento también explica la paradoja de un recuento de reticulocitos elevado con un nivel «normal» de hemoglobina en un paciente con una anemia hemolítica compensada. Teniendo en cuenta el amplio intervalo de la EPO normal en plasma, la concentración de EPO podría duplicarse y no sobrepasar el límite alto de «normalidad», aunque excediera el límite «normal» en 2 veces en ese paciente específico, justificando por lo tanto la reticulocitosis persistente.

Con respecto a la hipoxia tisular crónica, la situación es similar, tanto si se debe a una enfermedad cardíaca como a una enfermedad pulmonar, aunque tiene una complejidad adicional, a medida que la masa eritrocitaria aumenta, la hipoxia tisular se reduce y la producción de EPO se regula de modo negativo. Si la compensación es adecuada, la EPO en plasma generalmente disminuirá dentro de límites «normales», aunque sólo hasta un nivel *suficiente* para mantener la elevación de la masa eritrocitaria. Al mismo tiempo, la hiperviscosidad *per se*, a través de mecanismos desconocidos, también actúa para reducir la producción de eritropoyetina¹²¹. Por lo tanto, una concentración «normal» de EPO en plasma no descarta una etiología hipóxica para explicar una masa eritrocitaria elevada y, en esta situación, el nivel de EPO en plasma, a no ser que se eleve, no podrá distinguir entre una eritrocitosis hipóxica ó autónoma.

En la tabla 2-1 se enumeran los factores identificados que regulan de modo negativo la producción de EPO. Dado que en los adultos la EPO se produce principalmente en los riñones, la enfermedad parenquimatosa renal se asocia con la disminución de la producción de eritropoyetina. Como regla general, cuando la creatinina en suero aumenta por encima de 1,5 mg/dl, la correlación lineal inversa entre los niveles de hemoglobina y eritropoyetina en plasma se pierde¹⁴¹. La EPO en plasma puede ser normal o elevada en los pacientes con IRC, pero su concentración no tendrá relación con la disminución de la hemoglobina y, en el caso de que se elevara, dicha elevación no se mantendría a pesar de la presencia de anemia¹⁴². En los pacientes con diabetes mellitus, especialmente, la disminución de la producción de EPO es a menudo desproporcionada en relación con el grado de deterioro de la función renal. En cualquier circunstancia, en ausencia de otras causas, la anemia asociada con una creatinina elevada en suero puede considerarse causada por la privación de EPO.

Tabla 2-1. Factores que disminuyen la producción de eritropoyetina

Insuficiencia renal
Hiperviscosidad
Inflamación
Infección
Neoplasia
Quimioterapia por cáncer
Trasplante de médula ósea
Cirugía
Prematuridad
Embarazo

Como se mencionó anteriormente, la hiperviscosidad de cualquier causa está asociada con una reducción desproporcionada de la EPO plasmática. Esto constituye un mecanismo de seguridad para evitar los efectos perjudiciales de la hiperviscosidad por incremento de la masa eritrocitaria.

La inflamación¹⁴³, la infección¹⁴⁴ y el cáncer¹⁴⁵ se asocian con una reducción del nivel de EPO en plasma, y en el cáncer, la reducción puede ser tan intensa como la observada en los pacientes con enfermedades renales. La mayoría de las veces, la reducción es moderada en relación con el grado de anemia, y se considera que el mecanismo (generalmente la producción de citocinas inflamatorias) responsable de la reducción de la producción de EPO es también responsable del debilitamiento de la capacidad de las células progenitoras eritroides para responder a la hormona disponible¹⁴⁶.

En determinadas situaciones, por razones desconocidas, la concentración de EPO en plasma puede aumentar de forma desproporcionada. Mientras que la quimioterapia en el tratamiento del cáncer se asocia, por lo general, con una producción lenta de EPO, inmediatamente después de la exposición a agentes quimioterápicos la EPO en plasma puede elevarse de forma transitoria¹⁴⁷.

El tratamiento con zidovudina también se asocia con la elevación desproporcionada de la EPO en plasma¹⁴⁴, como en la enfermedad parenquimatosa de hígado¹⁴⁸.

1.6. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL CÁNCER CON ERITROPOYETINA

1.6.1. ENSAYOS CLÍNICOS CON rHuEPO EN PACIENTES CON CÁNCER

En los años 80 la rhuEPO inició con éxito su uso en clínica humana para el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica. Era sólo una cuestión de tiempo el inicio del tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer.

En base a la gran cantidad de cánceres y la variación de las condiciones de los pacientes, el NCI (Nacional Cancer Institut) ha definido:

1. GRADOS DE ANEMIA:

- | | |
|------------------|--------------------|
| - leve | de 10-12 gramos/dl |
| - moderada | 8-10 gr/dl |
| - severa | 6,5-8 gr/dl |
| - urgencia vital | <6,5 gr/dl |

2. RESPUESTA A LA EPO

Incremento de la Hemoglobina basal de > 2 gr/dl. que corresponde a un aumento del hematocrito de un 6% y abolición de las necesidades de transfusión.

3. MEJORA CLÍNICA DE LOS PACIENTES

La mejora de la calidad de vida, estado general, capacidad física de ejercicio, actividad social, humor, son considerados criterios de éxito del tratamiento con EPO.

A) PRIMEROS ESTUDIOS ALEATORIZADOS

1 - 1991, STEELMAN (Bone Marrow Transplant 1992) ¹⁴⁹

Plantea un estudio basado en el uso de la EPO para acelerar la reconstitución de los precursores eritrocitarios después del ABMT. Son 28 pacientes de LMA o LMC

(leucemia mieloide aguda o crónica) demostrando con el uso de la EPO un acortamiento del tiempo de recuperación y del número de transfusiones.

2 - 1993. CASE (JNCJ 1993) ¹⁵⁰

Ensayo aleatorizado doble ciego, con placebo en brazo control de 153 pacientes con cáncer y quimioterapia sin cisplatino. Se obtuvo un aumento del hematocrito con $p < 0.0001$ en el grupo de la EPO y mejora de la calidad de vida.

3 - 1992, ABELS (Seminars in Oncology 1994) ¹⁵¹

Ensayo aleatorizado, doble ciego, con placebo en brazo control versus EPO en pacientes con cáncer y quimioterapia. Son 413 pacientes en tres grupos, uno con quimioterapia con cisplatino, otro con quimioterapia sin cisplatino y otros sin quimioterapia, tratándose el grupo sin quimioterapia con dosis EPO de 100 U/K 3 veces por semana, durante 8 semanas y el grupo con quimioterapia a dosis de 150 U /k 3 veces por semana durante 8 semanas. En todos los grupos se produjo un aumento del hematocrito con $p < 0,004$ y disminución de los requerimientos de transfusiones. Mejora de la calidad de vida en el grupo tratado con EPO sobre el placebo, sin diferencias en los grupos con y sin platino.

B) ESTUDIOS POSTERIORES CON TUMORES SÓLIDOS

Es difícil evaluar la eficacia de la EPO en relación con un tipo tumoral concreto; por otra parte se necesitan pacientes sin tratamiento o en inicio de tratamiento para valorar la toxicidad por la quimioterapia o por la evolución de la enfermedad como causa de la anemia. Lo que consideramos normal es una etiología mixta de cáncer en evolución y complicaciones derivadas del tratamiento empleado.

1- LUDWIG (cáncer 1995) ¹⁵²

Investiga el papel de la quimioterapia en 94 pacientes con anemia y cáncer. 68 con tratamiento de quimioterapia y 26 sin quimioterapia, obteniendo un 52% de respuesta en los pacientes con quimioterapia y un 62% en los pacientes sin quimioterapia.

2- PAWLICKJ (Anticáncer drugs 1997) ¹⁵³

Sobre un total de 215 pacientes obtiene una tasa de respuestas del 67%.

3- LUDWIG (Ann Oncology 1993) ¹⁵⁴

Estudio fase II con 42 pacientes con tumores sólidos y hematológicos. en donde se observa que los pacientes que responden a la EPO presentan un aumento de la supervivencia (28/ 9.2 semanas). Introduce la idea de que la respuesta tumoral mejora con la respuesta a la EPO y pone como objetivo la supervivencia de los pacientes.

4- CASCINU (JCO 1994) ¹⁵⁵

Estudia 100 pacientes con tratamiento quimioterápico con cisplatino y anemia moderada, demostrando un aumento progresivo de la hemoglobina a partir de la tercera semana de tratamiento con EPO. Un 20% de los pacientes con EPO precisaron de transfusión frente al 56% de los pacientes con placebo ($p < 0,01$). Compara así mismo pacientes de < 70 años con > 70 años, sin diferencia en los resultados.

5- OBERNOFF (Ann Oncology 1998) ¹⁵⁶

Estudia 227 pacientes con tumores sólidos y tratamiento quimioterápico, aplicando EPO a dosis de 5000 U diarias por vía sc. Logra una disminución de la necesidad de transfusiones ($p < 0,05$ 28% / 42%) y de la cantidad a trasfundir, 58ml/190ml. Obtiene respuestas en todos los tipos de tumores.

6- QUIRT, Sístemic Treatment Progamme Commitee (Cáncer Prev. Control 199) ¹⁵⁷

Metanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados con brazo control placebo, que demuestra un beneficio del grupo en tratamiento con EPO, con $p < 0,0001$, una disminución de un 36% en el requerimiento de las transfusiones, un aumento de la calidad de vida del grupo tratado, una buena tolerancia al uso de la EPO. Destaca como efecto colateral la hipertensión arterial, sobre todo en dos pacientes de un ensayo con efectos graves.

C) ESTUDIOS DE GRANDES GRUPOS

1- GLASPY (JCO 1997) Grupo PROCRT ¹⁵⁸

Sobre 2342 pacientes con quimioterapia citotóxica, efectúa un tratamiento inicial con EPO a dosis de 150 U/k tres veces a la semana, doblando la dosis si la respuesta es insuficiente, con una duración del tratamiento de 4 meses. Completan el tratamiento un tota) de 1047 pacientes logrando una disminución de

los requerimientos de transfusiones ($p < 0.001$) y un aumento de los niveles de hemoglobina. Cuando se presenta una respuesta a la EPO se acompaña de una mejora de los niveles de energía, actividad y calidad de vida. Esta mejora es independiente del tipo de tumor.

2- DEMETRI (KO 1998) Grupo PROCRT¹⁵⁹

Sobre 2370 pacientes con tumores no mieloides. efectúa tratamiento con EPO a dosis de 10.000 ó de EPO 3 veces por semana, efectuando doblamiento de la dosis de EPO si no se presenta respuesta a la cuarta semana. La duración del tratamiento fue de 4 meses, completando el mismo un total de 2289 pacientes. Sus datos son semejantes al estudio Glaspy. sin alcanzar conclusiones en cuanto a la calidad de vida.

3- GABRILOVE (Proc. ASCO 1999)¹⁶⁰

Estudio efectuado en 302 pacientes, mediante el uso de una dosis única semanal de 40.000 U de EPO con posible aumento a 60.000 U en caso de no presentar respuesta. Obtiene un aumento de la Hemoglobina significativo con $p < 0,001$ y una disminución del número de transfusiones con $p < 0,001$. las mediciones de la calidad de vida obtienen una correlación evidente con las mediciones de los niveles de hemoglobina.

1.6.2. USO DE EPO EN RADIOTERAPIA

Si consideramos que la anemia favorece la hipoxia tisular y con ello la radioresistencia. es razonable pensar que el uso de un producto como la EPO que puede revertir la situación de la anemia, disminuya la hipoxia tisular y mejore los resultados de la radioterapia.

1- DUSENBERY (IJROBP 1994)¹⁶¹

Estudio fase I-II en pacientes con cáncer de cervix, con 20 pacientes con uso de radioterapia externa e intracavitaria con y sin cisplatino, en donde el tratamiento con EPO obtiene un aumento de los niveles de hemoglobina sobre los valores control y permite su uso durante el tratamiento oncológico.

2- LAVEY (IJROBP 1993)¹⁶²

Estudio fase II con 40 pacientes en programa de radioterapia de 8 semanas de duración, con dos grupos iguales: uno con tratamiento de EPO a dosis de 150 a

300 U / K 3 veces a la semana comenzando 10 días antes del tratamiento con radioterapia y otro grupo sin tratamiento. Todos los pacientes en tratamiento con EPO respondieron ($p < 0,001$).

3- SWEENEY (BJC 1998) ¹⁶³

Estudio con pacientes afectos de carcinoma de pulmón, cérvix uterino, próstata y mama, en tratamiento con radioterapia, divididos en dos grupos, uno con tratamiento de EPO a dosis de 200 U/k y otros en grupo control. Se obtiene un 42% de respuestas al uso de la EPO por 0% en el grupo control. El nivel medio de la hemoglobina al final del tratamiento fue de 13.6 gr/dl en el grupo tratado y de 11 gr/dl en el grupo control.

4- FROMMHOLD (STRAKLER THER ONKOL 1998) ¹⁶⁴

Obtiene un aumento de la hemoglobina de 0,7 gr/dl en 50 pacientes anémicos con cáncer de cabeza y cuello irradiados y tratados con EPO. Realiza, así mismo, un análisis retrospectivo de 889 pacientes, homogéneamente irradiados de cáncer de cabeza y cuello, en donde la anemia es un factor de riesgo altamente significativo, siendo la hemoglobina un factor predictivo de primer nivel.

Analizando el posible uso preventivo de la EPO sobre la anemia desencadenada por la radioterapia en el tratamiento del cáncer, destacan un estudio:

- GLASER (Proc ASCO 1999; 18: 399 a) ¹⁶⁵

Se usa EPO por vía subcutánea, mejorando el comportamiento de los efectos secundarios de la combinación de la quimio-radioterapia concurrentes. Concluye un efecto beneficioso del uso de la EPO junto con la radioterapia.

1.6.3. RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE LA ERITROPOYETINA POR LA SOCIEDAD AMERICANA DE ONCOLOGIA Y LA DE HEMATOLOGIA

Rizzo (Blood 2002) ¹⁶⁶

La Asco y la ASH comenzaron a discutir en 1997 una guía clínica basada en la evidencia para el uso de la EPO en los pacientes con cáncer. ASH y ASCO establecieron un panel de expertos independientes, tanto en asistencia clínica, investigación, servicios de salud y

disciplinas relacionadas, presentando un informe preliminar a finales del 2000 y un informe final en mayo de 2001.

El panel inicial de expertos, constituido en Mayo de 1999, constaba de 12 miembros, siendo 6 académicos, 2 hematólogos-oncólogos, 2 expertos en calidad de vida, 1 experto en metodología de guías de práctica clínica y 1 representante de los pacientes. Inicialmente focalizaron el uso de la EPO para:

- Anemia asociada a tratamiento con quimioterapia y radioterapia.
- Anemia asociada a cáncer.
- Anemia con infiltración de médula ósea.

La revisión de la literatura se realizó en un Centro de Evaluación tecnológica, que buscó en

- Bases de datos MEDLINE, CANCER LITE y EMBASE, artículos publicados desde 1985.
- Búsqueda en Current Contents y Medscape Oncology.
- Proceedings ASCO 1999-2000.
- Artículos relacionados desde 1994.

RECOMENDACIONES

- 1- Se recomienda la EPO como opción de tratamiento para los pacientes con anemia asociada a tratamiento con quimioterapia y niveles de hemoglobina <10 gr/dl. Las transfusiones quedan reservadas como opción, dependiente de la severidad de la anemia o circunstancias clínicas.
- 2- Para los pacientes con hemoglobina <12 gr/dl hasta los 10 gr/dl. la decisión sobre el uso de la EPO dependerá de las circunstancias clínicas.
- 3- Para los estudios en curso se recomienda la administración 3 veces por semana de EPO vía subcutánea, a dosis inicial de 150 U/k. durante un mínimo de 4 semanas, subiendo la dosis a 300 U/k en las siguientes 4 semanas en caso de no presentar respuesta clínica a la dosis inicial. Una alternativa sería el uso de 40.000 U una vez a la semana, siendo el periodo de utilización y la escalada de dosis igual a la forma de tres veces a la semana.

- 4- La continuación del tratamiento con EPO más allá de las 8 semanas, sin evidencia de respuesta clínica, no parece indicada.
- 5- Para considerar la respuesta se debe alcanzar un nivel de hemoglobina de 12 gr/dl.
- 6- Exámenes iniciales de hierro, capacidad total de transporte del hierro, saturación de transferrina, ferritina, etc, pueden ser valorados en los límites del uso de la EPO. intentando mejorar los pacientes sintomáticos o buscando una causa para el fallo clínico si lo hubiere. No se determina un periodo de repetición de pruebas.
- 7- Hay evidencia de un ensayo clínico bien realizado que justifica el uso de la EPO en mielodisplasia de bajo riesgo, pero no en la anemia por mieloma, linfomas no Hodgkin o LLC sin tratamiento con quimioterapia.
- 8- Los médicos que traten mielomas, linfomas no Hodgkin. LLC, al comenzar el uso de la quimioterapia o los corticoides deben observar el comportamiento de la médula ósea, en caso de no aumentar el nivel de la hemoglobina con la quimioterapia, deben de introducir la EPO con los criterios de tratamiento indicados. Las transfusiones de sangre son también una opción.

A raíz de todo lo anterior, durante los años 2002-2003 se han ido publicando diversos estudios de interés que van demostrando un mayor peso del concepto de CALIDAD DE VIDA sobre el de supervivencia tras la respuesta al tratamiento, resaltando por dicho motivo los estudios siguientes:

1- CALIDAD DE VIDA

- OSTENBERG (JCO 2002) ¹⁶⁷
- CRAWFORD (CANCER 2002) ¹⁶⁸
- LITTLE WOO (JCO 2001) ¹⁶⁹
- ECONOMOU (JPSM 2003) ¹⁷⁰
- BOGAERTS (BJC 2003) ¹⁷¹

2- SUPERVIVENCIA

- LITTLEWOOD (JCO 2001)¹⁶⁹
- O'SHAUGENY (Breast cancer Res treat 2002)¹⁷⁶

Merece una mención especial el estudio ECAS⁵ (European Cancer Anemia Study), describiendo las características del tratamiento de la anemia asociada a cáncer en nuestro medio. Se trata de un estudio realizado en Europa y publicado en 2004 para evaluar de manera prospectiva la prevalencia, incidencia y tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer. El estudio concluye que la prevalencia y la incidencia de la anemia en pacientes con cáncer son altas. La anemia está correlacionada de manera significativa con un mal estado funcional y muchos pacientes anémicos no son tratados.

En julio de 2004 es publicado un importante artículo de revisión realizado por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), con el fin de llegar a unas normas de utilización de las proteínas eritropoyéticas en los pacientes con cáncer: DIRECTRICES DE LA EORTC PARA EL USO DE PROTEINAS ERITROPOYETICAS EN PACIENTES ANÉMICOS CON CÁNCER. (EJC 2004)⁵⁸

Se trata de una revisión exhaustiva de la bibliografía más actual, de 1996 a 2003, para elaborar unas directrices basadas en la evidencia sobre el uso de la proteínas eritropoyéticas (p.e.) en pacientes anémicos con cáncer.

Se consideraron relevantes 78 artículos publicados de 235 identificados en la búsqueda (MEDLINE, pre-MEDLINE). Se identificaron también otros 50 resúmenes relevantes. Los criterios de exclusión fueron: artículos de revisión, los estudios *in vitro*, los de pacientes de edad < 18 años, los de pacientes con síndromes mielodisplásicos, los de pacientes sin diagnóstico de cáncer y los artículos no publicados en inglés.

De esta revisión se obtienen conclusiones con distinto Nivel de evidencia que quedan detalladas a continuación.

A) NIVEL I DE EVIDENCIA

1. Efecto favorable de las proteínas eritropoyéticas (p.e. sobre) las concentraciones de hemoglobina (Hb) cuando se administran a pacientes con:
 - Anemia por quimioterapia (QT)

- Anemia de enfermedad crónica
 - Para prevenir la anemia del cáncer en pacientes tratados con cirugía oncológica
 - Después del trasplante alogénico de médula ósea
2. Reducción del número de transfusiones en pacientes con anemia por QT, o cuando se utiliza para prevenir la anemia del cáncer (20% menos)
 3. Respecto a la calidad de vida (CdV). Mejoró significativamente en los pacientes con anemia por quimioterapia QT y en los que presentaban anemia por enfermedad crónica, sobretodo en los que alcanzaban respuesta de Hb al tratamiento con p.e.
 4. La administración de p.e. con una frecuencia inferior a la de 3 veces por semana es eficaz cuando se emplea en la anemia por QT o en la anemia de enfermedad crónica.
 5. La dosis fijas de tratamiento con p.e. pueden usarse al inicio del tratamiento de los pacientes con anemia inducida por QT, pero que las dosis de mantenimiento deben individualizarse.
 6. Varios parámetros basales de los pacientes:
 - concentración baja de eritropoyetina (EPO) endógena (en enf. linfoproliferativas)
 - edad < 60 años
 - concentración de Hb > ó = 90g/L,influyen en la respuesta a las p.e. cuando se emplean para tratar la anemia inducida por QT ó prevenir la anemia del cáncer.
 7. El riesgo de episodios tromboembólicos y de hipertensión está ligeramente elevado en los pacientes con una anemia inducida por QT tratados con p.e.
 8. La p.e. es eficaz en la prevención de la anemia en los pacientes con cáncer no anémicos a los que se trata con QT, RT ó cirugía oncológica.

Sin embargo se trata de INDICACIONES NO APROBADAS y en la actualidad no se recomienda el empleo profiláctico de las proteínas eritropoyéticas para prevenir la anemia en los pacientes con valores de Hb normales al inicio del tratamiento.

B) NIVELES INFERIORES DE EVIDENCIA

Evidencia indirecta nivel I y III de que los pacientes con anemia por QT o anemia por enfermedad crónica, clasificados inicialmente como no respondedores (sin respuesta a la dosis estándar) responden luego al tratamiento después de un aumento de dosis. (Los aumentos absolutos de las tasas de respuesta oscilaron entre 8-18%).

C) NO EXISTE ACUERDO

1. Concentración de Hb a la que se debe comenzar a tratar. Gran número de estudios nivel I, comienzan con Hb<105g/L. Pero en ninguno de ellos se compara el efecto de diferentes Hb basales sobre la respuesta al tratamiento.
2. Objetivo de concentración de Hb después del tratamiento con p.e. Muchos estudios lo sitúan entre 120-130g/L. Pero ningún estudio aborda específicamente la correlación entre el objetivo de concentración de Hb y el efecto beneficioso clínico de manera aleatorizada.
3. No se examina el efecto sobre las tasas de respuesta de un periodo de tratamiento más prolongado con una dosis más baja; ni se compara el efecto del aumento de dosis respecto al mantenimiento de la misma dosis.
4. No hay evidencia que indique que se produzca aplasia eritrocitaria pura después del tratamiento con p.e. en pacientes con anemia por QT o cuando se emplea profilácticamente en pacientes con cáncer.
5. Supervivencia. Los datos existentes son insuficientes para determinar el efecto sobre la supervivencia en pacientes en tratamiento con e.p. en combinación con QT ó RT. Está justificada la realización de nuevos análisis, en especial sobre las cuestiones de reposición de hierro y relación coste-eficacia del tratamiento con p.e., así como respecto a la respuesta/progresión tumoral y la supervivencia.

1.7. MOLECULAS DE ERITROPOYETINA COMERCIALIZADAS

1.7.1. MOLÉCULAS COMERCIALIZADAS ¹⁷³⁻¹⁷⁶

Existen tres formulaciones de eritropoyetina en el mercado:

- Eritropoyetina α
- Eritropoyetina β
- Darbopoetin α

Eritropoyetinas α y β (agentes rHuEPO)

Los dos fármacos son muy similares. Tienen el mismo peso molecular (30.400 D). Una estructura lineal idéntica a la EPO endógena. La forma activa final tiene 165 aa, con una posición de glicosilación ligada a oxígeno (O) y tres ligadas a nitrógeno (N).

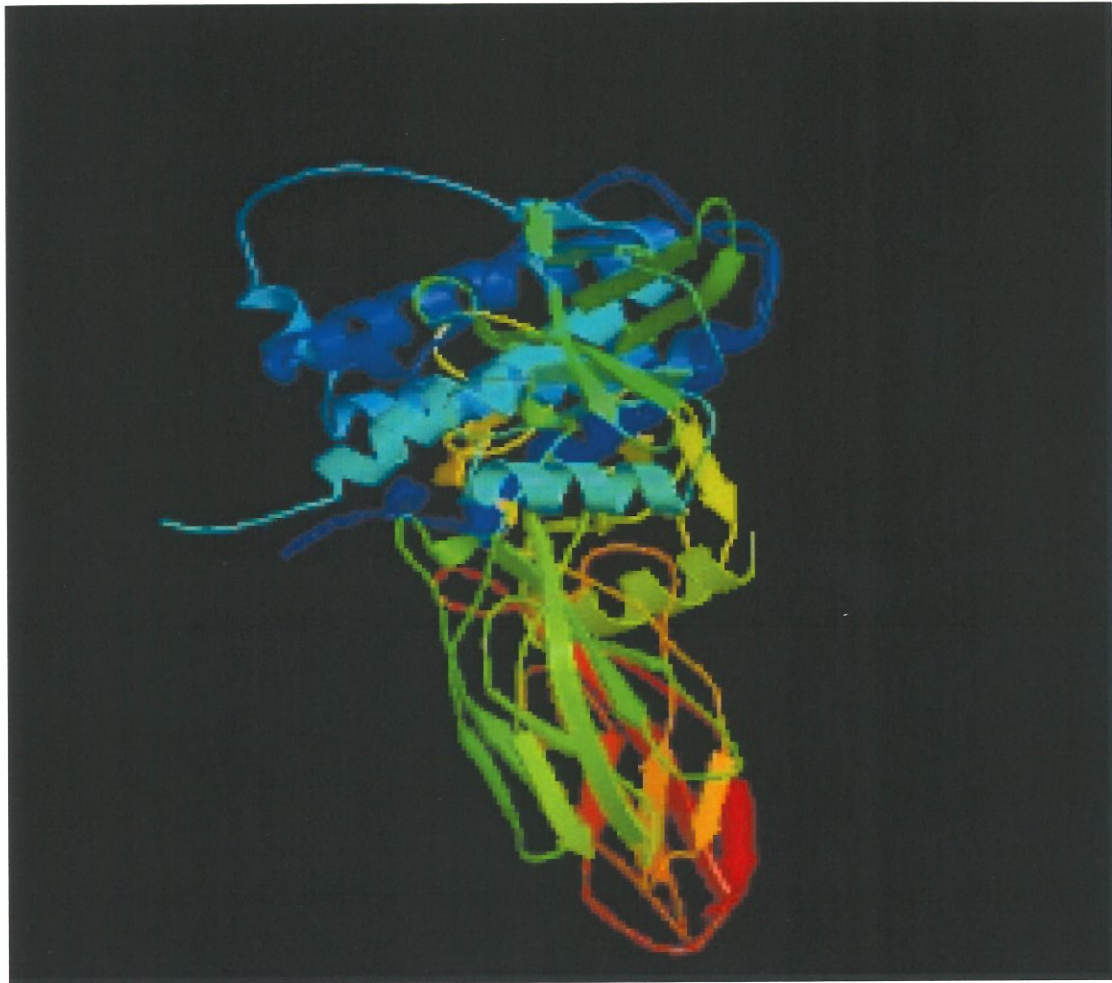
Existe una pequeña diferencia en cuanto al porcentaje de hidratos de carbono (α 39%, β 24%).

La dosificaciones utilizadas en Oncología son:

- 10.000 UI, (Epo alfa y beta) se utiliza 3 veces por semana.
- 30.000 UI, (EPO beta) se utiliza una vez por semana, aprobada en tumores hematológicos.
- 40.000 UI, (EPO alfa) se utiliza una vez a la semana en predonación de sangre antóloga, todavía no está aprobado su uso en Oncología.
- Viales multidosis de Epo beta (50.000 UI, 100.000 UI)

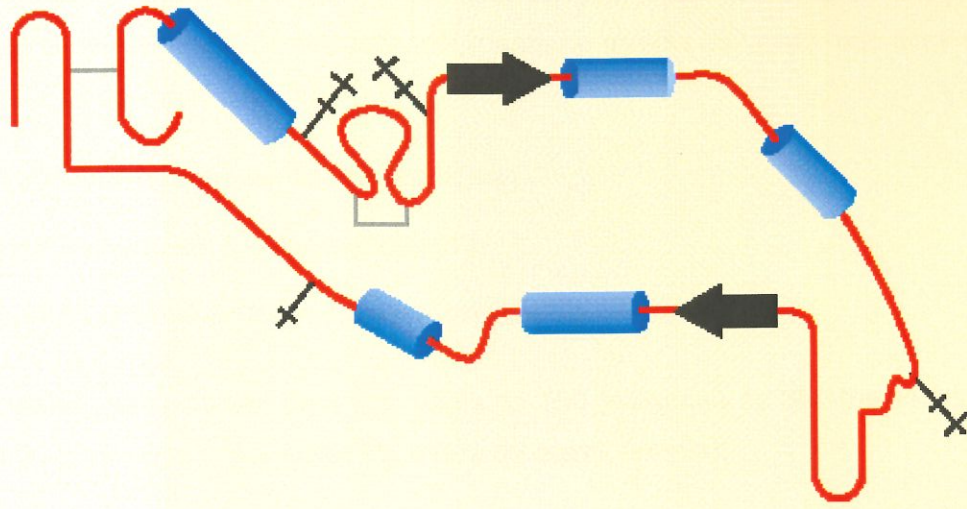
La EPO α fue la primera molécula que se comercializó, por ello existen mayor número de ensayos clínicos, más publicaciones y también más experiencia en su utilización clínica.

Estructura terciaria



Epo alfa. Estructura Terciaria.

Figure 17



Epo beta. (Ligeras variaciones con la Epo alfa en la estructura terciaria).

Darbopoetin α

Comercializada por AMGEN, laboratorio que consiguió la clonación y caracterización de la Epo humana en 1983.

Darbopoetin alfa es una glucoproteína de 37.100 D de peso molecular, 165 aminoácidos, y elevado contenido en carbohidratos (52%), en particular de ácido siálico (22 residuos) Contiene 5 cadenas de hidratos de carbono ligadas a nitrógeno (la Epo solo 3).

Diversos estudios han demostrado que la cantidad de ácido siálico de la eritropoyetina determina su vida media plasmática y su actividad biológica *in vivo* ^{177,178}.

Darbopoetin alfa está incluido en el grupo farmacoterapéutico: Antianémico. Grupo ATC: B03XA otras preparaciones antianémicas, subgrupo B03XA02 ¹⁷⁹. Se distingue de los otros principios activos similares (epoetinum alfa y epoetina beta) a nivel bioquímico, farmacológico y clínico, por lo que ha sido asignado a un subgrupo ATC distinto de las rHuEPO.

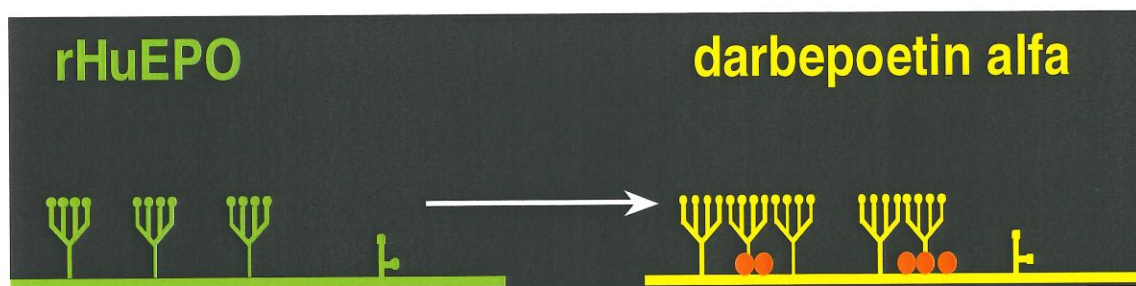
Darbopoetin alfa se une al receptor de la eritropoyetina con menor afinidad que ésta debido probablemente a su mayor carga negativa, pero mantiene la gran especificidad por el receptor de la eritropoyetina demostrada por la rHuEPO ^{175,177,178}.

Estudios de farmacocinética de la administración de una dosis única de darbopoetin alfa equivalente a 100 UI/kg de rHuEPO, demuestran que a las 96 horas (4 días) tras la administración intravenosa, darbopoetin alfa mantiene niveles 25 veces más altos que los de rHuEPO (0.5 ng/ml vs 0.02 ng/ml) ¹⁸⁰.

Su uso terapéutico permite varias dosificaciones:

- Dosis semanal de 0.5 microgramos/Kg
- Dosis trisemanal de 2.5 a 4.5 microgramos/Kg

Se presenta en viales de uso para Oncología de 150 (semanal) de 300 (bisemanal) y de 500 microgramos (trisemanal, como los ciclos de quimioterapia).



Darbopoetin alfa. (Diferencias con la Epo).

Novedades terapéuticas: CERA (Continuing Estimulating Receptor Aeritropoietin) ^{181,182}

Producto que va a ser comercializado por Roche próximamente. Se compone de una molécula de Epo beta junto con un polímero y aminoácidos. Se caracteriza por:

- Aumento de la vida media en su uso vía endovenosa y subcutánea.
- Aumento de la actividad biológica de la EPO beta.
- Una dosis única consigue una duración de su efecto de 20 días
- Su acción se basa en una estimulación continuada de los receptores de la EPO, lo que determina su mayor actividad.
- Plantea la posibilidad de administrarla cada 21 día junto con los ciclos de quimioterapia

- No se conoce la posibilidad de desarrollar anticuerpos frente a CERA, lo que conllevaría la dificultad de la resistencia al tratamiento.

1.7.2. INDICACIONES APROBADAS DE TRATAMIENTO

A) En insuficiencia renal crónica (IRC):

Epo alfa:

Tratamiento de la anemia asociada con IRC en pacientes adultos y pediátricos en hemodiálisis y en adultos en diálisis peritoneal. Tratamiento de anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos en adultos con IR no dializados.

Epo beta

Tratamiento de la anemia asociada a la IRC en pacientes sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes que aún no están sometidos a diálisis. Prevención de anemia en prematuros (750-1500 gr de peso, y edad gestacional menor a 34 semanas)

Darbopoetina alfa:

Tratamiento de anemia asociada a IRC en adultos y niños mayores de 11 años.

B) En cáncer

Epo alfa

Tratamiento de la anemia en pacientes de cáncer con neoplasias no mieloides (con o sin quimioterapia) y prevención de la anemia en pacientes de cáncer con neoplasias no mieloides que han sido sometidos a tratamiento con un agente quimioterapéutico.

Epo beta

Prevención y tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores sólidos tratados con quimioterapia con platino susceptible de inducir anemia: cisplatino 75mg/m²/ciclo y carboplatino 350mg/m²/ciclo. Tratamiento de anemia en adultos con MM, Linfoma No-Hodking de bajo grado, Leucemia Linfocítica Crónica y están recibiendo terapia antitumoral. La deficiencia viene dada como un nivel bajo de eritropoyetina en suero, inadecuado en relación al grado de anemia (EPO<100mU/ml con Hb de 9-10 g/dl;

EPO<180mU/ml con Hb de 8-9 g/dl; EPO<300mU/ml con Hb <8 g/dl. Valores medidos 7 días después de la última transfusión y del último ciclo de quimioterapia citotóxica).

Darbopoetina alfa

Tratamiento de anemia en pacientes adultos con tumores sólidos (no hematológicos) tratados con quimioterapia.

C) En cirugía

Epo alfa

Para facilitar la recolección de sangre autóloga en base a un programa de donación previa, y para aminorar el riesgo por transfusiones de sangre alogénica a pacientes con valores de hematocrito de 33-39%, quienes estén programados para cirugía mayor y la expectativa es que requieran más sangre de la que puede ser obtenida por técnicas de recolección autóloga en ausencia de epoetin alfa. Eprex está indicado para pacientes adultos que sufren de anemia leve a moderada (hemoglobina > 10 y <13 g/dl), programados para cirugía electiva, con una expectativa de pérdida de sangre moderada (2-4 unidades o bien 900 a 1.800 ml), de manera de reducir la necesidad de transfusiones de sangre alogénica y facilitar la recuperación eritropoyética. Debe sopesarse su uso en esta indicación frente al riesgo aumentado de episodios tromboembólicos que han sido comunicados.

Epo beta

Como la anterior, en programas de predonación, con las mismas precauciones.

Darbopoetina alfa

No está aprobada en programas de predonación.

D) Otras indicaciones

Epo alfa

Tratamiento de la anemia en pacientes infectados con HIV, tratados con zidovudina, quienes presenten niveles de eritropoyetina endógena menores o iguales a 500 mU/ml.

1.7.3. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER

Epo alfa

La concentración óptima de hemoglobina debe ser aproximadamente de 12 g/dl. Eporex puede ser administrado para el tratamiento de pacientes con anemia sintomática. Eporex puede ser también usado para prevenir anemias en pacientes que comienzan con quimioterapia, quienes poseen un nivel basal bajo de hemoglobina (< 11g/dl) y en pacientes que sufran un descenso masivo de la concentración de hemoglobina durante el primer ciclo de quimioterapia (por ej.: una disminución de la concentración de hemoglobina de 1.0 - 2.0 g/dl cuando su nivel básico es de 11-13 g/dl, o bien una disminución de 2.0 g/dl si su nivel básico de hemoglobina es > 13 g/dl). La dosis inicial para la prevención o el tratamiento de la anemia debe ser de 150 U.I./kg, 3 veces por semana, por vía subcutánea. Si tras 4 semanas de tratamiento, el incremento de la hemoglobina es < 1 g/dl, la dosis debe aumentarse a 300 U.I./kg, durante 4 semanas. Si después de 4 semanas de administración de 300 U.I./kg, la hemoglobina ha aumentado < 1 g/dl, la respuesta es improbable y el tratamiento debe ser interrumpido. Si la concentración de hemoglobina se incrementa en más de 2 g/dl/mes, debe reducirse la dosis de Epo alfa en alrededor de 25%. Si la hemoglobina excede 14 g/dl, debe interrumpirse la terapia hasta que su concentración decaiga por debajo de 12 g/dl y proseguir la terapia con Epo alfa con dosis un 25% por debajo de la dosis previa. Periódicamente, debe reevaluarse la necesidad de continuar la terapia con Epo alfa, por ejemplo, después de completarse la quimioterapia.

Epo beta

La forma de administración es subcutánea. La dosis semanal puede darse en una inyección por semana o en dosis divididas entre 3 y 7 veces por semana. La dosis inicial recomendada es de 450UI/Kg/Semana. Si al cabo de 4 semanas, el paciente no mostrase una respuesta satisfactoria en términos de valor de Hb, la dosis debe duplicarse (900UI/Kg). La terapia debe continuar hasta 3 semanas después de la quimioterapia. Si la Hb desciende en más de 1gr/dl en el primer ciclo de quimioterapia a pesar de la terapia concomitante con Epo beta, la terapia ulterior puede no ser efectiva. Debe evitarse un aumento de Hb de más de 2gr/dl por mes o por encima de 14g/dl. Si la Hb aumenta en

más de 2gr/dl/mes, la dosis de Epo beta debe reducirse al 50%. Si los valores de Hb pasan de 14g/dl, la terapia con Epo beta debe interrumpirse hasta que se consiga un valor menor ó igual a 12gr/dl y luego reiniciarse con un 50% de la dosis semanal previa.

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodking de bajo grado, leucemia linfocítica crónica. Vía SC. La dosis semanal puede darse en una inyección por semana o en dosis divididas entre 3 y 7 veces por semana. La dosis inicial recomendada es de 450 UI/Kg/semana. Si a las cuatro semanas la Hb aumenta hasta al menos 1gr/dl, se debe continuar con esa dosis. Si no es así se podría considerar un aumento hasta 900UI/Kg/semana (no se debe exceder esta dosis). Si a las 8 semanas de tratamiento el valor de la Hb no aumenta hasta al menos 1gr/dl, es improbable que se produzca respuesta y, por consiguiente, el tratamiento deberá ser interrumpido.

Los estudios clínicos han puesto de manifiesto que la respuesta al tratamiento con Epo beta se retrasa unas 2 semanas aproximadamente, en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en comparación con los pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin y tumores sólidos. El tratamiento debe continuar durante las cuatro semanas posteriores al final de la quimioterapia. Si la Hb aumenta en más de 2gr/dl en cuatro semanas, se debe reducir la dosis de Epo beta. Si la Hb sobrepasa los 14gr/dl, se debe interrumpir el tratamiento hasta que se consiga un valor menor ó igual a 13gr/dl. Entonces el tratamiento deberá reinstaurarse con un 50% de la dosis semanal previa. El tratamiento solo debe reiniciarse si la deficiencia de eritropoyetina es la causa más probable de anemia.

Darbopoetina alfa

El tratamiento se administra vía subcutánea. Las dosis pueden ser :

- 2,25 µgr/Kg una vez por semana. Si el incremento de Hb es <1gr/dl después de 4 semanas la dosis deberá duplicarse. Si la respuesta de la hemoglobina continúa siendo inadecuada después de 4 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.
- 6,75µgr/Kg cada 3 semanas. En el caso de que la respuesta clínica y analítica (Hb) sea inadecuada después de 9 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

Se continuará el tratamiento durante aproximadamente 4 semanas después de terminada la quimioterapia.

Si la Hb excede de 14 gr/dl, el tratamiento se suspenderá hasta que la Hb baje a 13gr/dl, reanudándose entonces el tratamiento aproximadamente un 50% por debajo de la dosis anterior.

1.7.4. CONTRAINDICACIONES

Hipertensión descontrolada.

Hipersensibilidad a algún componente del producto.

El empleo de Epo alfa y beta en pacientes programados para cirugía electiva, que no participen de un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado en aquellos que presenten enfermedades coronarias, de las arterias periféricas, de la carótida o cerebrovascular, incluidos pacientes con infarto de miocardio reciente o accidente cerebrovascular.

Los agentes eritropoyéticos no deben utilizarse en pacientes que hayan desarrollado APCR siguiendo tratamiento con cualquiera de ellos.

NeoRecormon Multidosis contiene alcohol bencílico y por tanto no debe administrarse a lactantes o niños menores de 3 años.

1.7.5. REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON CÁNCER

Generales: Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con agentes eritropoyéticos (a.e.). Pueden ocurrir síntomas gripales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es poco frecuente. En pacientes que utilizan a.e. se han notificado acontecimientos trombóticos/vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retiniana y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la Aplasia Pura de Células Rojas (eritroblastopenia) se ha comunicado raramente tras tratamientos de meses a años con eritropoyetina. En la mayoría de estos pacientes se han detectado anticuerpos frente a las eritropoyetinas.

Pacientes adultos anémicos con cáncer sometidos a quimioterapia: Puede aparecer hipertensión (1-10%) en los pacientes tratados con a. e. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben a. e., se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos trombóticos vasculares (<10%). Cefaleas, confusión. Artralgias. Edema periférico. Dolor en el lugar de la inyección (<5%)

1.7.6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento suplementario con hierro.

La falta de respuesta al tratamiento debe investigarse: deficiencias de: hierro, ácido fólico ó B12; infecciones intercurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos, hemorragias ocultas, toxicidad grave por aluminio, enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer la respuesta eritropoyética. Se considera la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia eritrocítica pura, se realizará un test de anticuerpos antieritropoyetina.

Se han descrito casos de eritroblastopenia causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina, asociados a tratamientos con eritropoyetina exógena. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con estos agentes.

La Epo beta debe usarse con cautela en anemia refractaria con exceso de blastos en transformación.

La darbopoetina alfa debe ser utilizada con precaución en anemia de células falciformes.

Los agentes eritropoyéticos deben usarse con precaución en pacientes con epilepsia (en algunas ocasiones se han descrito ataques monoclonales).

La epo beta utiliza fenilalanina como excipiente, habrá que tener precaución en pacientes con formas graves de fenilcetonuria.

La Epo alfa debe ser utilizada con cuidado en pacientes diagnosticados de Porfiria, sobretodo si tienen insuficiencia renal.

Precaución en insuficiencia hepática crónica y trombocitosis. Normalmente se produce un aumento plaquetario dentro de los límites de la normalidad que se controla sin necesidad de modificar la dosis de Epo. Si se produce un aumento plaquetario de más de $150 \times 10^9/l$ o si las plaquetas ascienden por encima del margen normal debe cesar el tratamiento con Epo.

Los niveles de potasio, fosfato, ácido úrico y creatinina deben ser controlados en la terapia con Epo (sobre todo en pacientes con insuficiencia renal). Se han descrito aumentos en algunos pacientes urémicos, si bien no se ha establecido una relación causal. Hay que tener precaución en pacientes gotosos.

Al igual que todos los factores de crecimiento, existe la preocupación teórica de que la eritropoyetina exógena pueda actuar como factor de crecimiento de cualquier tipo de tumor especialmente, en el caso de las neoplasias mieloides. No obstante el seguimiento a largo plazo de la progresión del tumor y de la supervivencia en pacientes con cáncer no ha indicado que esto sea así ⁵⁸, a pesar de estudios negativos ^{55,56}.

Lo ideal para todas las formulaciones es la conservación entre 2-8° C (en nevera). No congelar. Mantener el envase dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz. No agitar. Pero según el tipo de molécula podemos ser más o menos estrictos:

1. Epo alfa: La cadena de frío (2-8° C) debe mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente.
2. Epo beta: Con fines de uso ambulatorio se pueden mantener las jeringas precargadas a temperatura ambiente (hasta 25° C) durante un único periodo

máximo de 3 días. Si se trata de viales sin reconstituir se pueden mantener fuera de la nevera durante un periodo máximo de 5 días a temperatura ambiente y la solución reconstituida es estable durante 1 mes si se conserva en nevera. Una vez fuera de la nevera solo se tendrá el tiempo necesario para las inyecciones.

3. Darbopoetina alfa: Para su uso ambulatorio puede mantenerse durante un único periodo de hasta 7 días a temperatura ambiente (25°C).

1.7.7. USO DURANTE LOS PERIODOS DE EMBARAZO Y LACTANCIA

En estudios realizados con animales se ha observado que epoetina alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios a un menor aumento del peso corporal de la madre. No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. Por consiguiente las proteínas eritropoyéticas solo se utilizarán durante el embarazo si el beneficio potencial compensa el riesgo potencial para el feto.

No es conocido los agentes eritropoyéticos se excretan con la leche materna. Se recomienda interrumpir la lactancia en caso de que la administración de EPO en mujeres lactantes sea absolutamente necesaria.

1.7.8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR U OPERAR MAQUINAS

Debido al aumento del riesgo de hipertensión, durante la fase inicial del tratamiento con y hasta que se haya establecido la dosis óptima de sostenimiento, los pacientes con insuficiencia renal crónica deberán prestar mucha atención al realizar actividades de riesgo potencial tales como la conducción de automotores o la manipulación de máquinas.

1.7.9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No existen evidencias que indiquen que el tratamiento con proteínas eritropoyéticas alteren el metabolismo de otras drogas. Sin embargo, el hecho de que fármacos como ciclosporina ó tacrólimus se unan a los glóbulos rojos representa un potencial de interacción de droga. Si la EPO es administrada concomitantemente con estos agentes, sus niveles sanguíneos deben ser vigilados y en caso necesario debe reajustarse la dosis.

1.7.10. SOBREDOSIFICACIÓN

Los márgenes terapéuticos de la eritropoyetinas son muy amplios. La sobredosis de EPO puede producir efectos del tipo de los efectos farmacológicos de la hormona. Si los niveles de hemoglobina resultan excesivamente altos, puede llevarse a cabo una flebotomía. Si es necesario, se dispondrán cuidados adicionales de sostén.

1.7.11. INCOMPATIBILIDADES

No diluir o transferir a otro frasco. No administrar juntamente con otras soluciones de medicamentos.

1.7.12. COMPARATIVA ENTRE LAS DIFERENTES MOLÉCULAS

La comparativa es difícil. Existen muchos más estudios sobre la Epo alfa que sobre las otras moléculas. Y no hay ningún estudio randomizado que compare los diferentes agentes eritropoyéticos entre sí.

Podemos analizar lo que dicen las distintas publicaciones respecto a:

Incrementos de Hb

En todos los agentes eritropoyéticos se han descrito importantes aumentos en los niveles de Hb, entre 1,5-2gr/dL:

- Con epo alfa se consiguen incrementos de 2gr/dL de Hb (Demtri JCO 1998 ¹⁵⁹, Littlewood JCO 2001 ¹⁶⁹, Quitt JCO 2001 ¹⁸³, Shasha Cancer 2003 ¹⁸⁴).

- Con epo beta se ven aumentos de Hb próximos a 2 gr/dL (Glimelius JCO 1998 ¹⁸⁵, Östeborg Blood 1996 ¹⁸⁶, Östeborg JCO 2002 ¹⁶⁷; Cazzola Br J Haematol 2003 ¹⁸⁷)
- Utilizando darbepoetina alfa se ven incrementos de Hb de 1.5 gr/dL (Hedenus BJC 2002 ¹⁸⁸, Glaspy Cancer 2003 ¹⁸⁹, Glaspy Br J Cancer 2002 ¹⁹⁰, Kotasek Eur J Cancer 2003 ¹⁹¹) .

Rapidez de respuesta

La respuesta a las proteínas eritropoyéticas exógenas es valorable ya entre las semanas 2-4 de tratamiento:

- En los pacientes en tratamiento con epoetina alfa se han descrito en la literatura incrementos de 0.6 gr/dl en dos semanas (Shasha Cancer 2003 ¹⁸⁴), y de 1gr en cuatro semanas (Littlewood JCO 2001 ¹⁸⁹).
- Con epoetina beta existen todavía pocos datos sobre el aumento de la Hb a las cuatro semanas de tratamiento. Hay un trabajo de Östeborg de 2002 ¹⁶⁷ que habla de más de 0.4 gr/dl.
- Al tratar con darbepoetina alfa se han visto incrementos de Hb a las cuatro semanas de 0.7 (Glaspy. Cancer 2003 ¹⁸⁹) a 0.4 gr/dl (Hedenus BJC 2002 ¹⁸⁸).

Vida media

La vida media en horas es superior en darbepoetina alfa (IV: 24.3 H; SC:48.4 H.), seguida de la epoetina beta (IV:8.8 H; SC:24.2H). La epoetina alfa es el agente con menor vida media (IV: 6.8H; SC: 19.4H)¹⁸⁰.

Porcentaje de respondedores

El porcentaje de pacientes que responden al tratamiento con agentes eritropoyéticos es alto, 60-80%.

No se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la actividad de los productos comercializados. Tampoco existen diferencias en cuanto a la toxicidad que pueden ocasionar.

Parece que la eficacia media es algo más alta con Epo que con Darbopoetina y que hay menos necesidad de aumentar dosis para conseguir el efecto deseado^{192, 193}. Pero como he dicho anteriormente estos datos son todavía inmaduros a falta de un estudio prospectivo aleatorizado y randomizado que los respalde.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La anemia representa una frecuente complicación evolutiva del cáncer, el 50-70% de los pacientes la padecerán a lo largo de su enfermedad ⁵.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el síndrome anémico que aparece en los pacientes con cáncer en nada difiere del encontrado en pacientes con anemia de otra etiología. Por ser una anemia de origen multifactorial, de instauración lenta y habitualmente de intensidad moderada, suele ser bien tolerada. Es por ello por lo que en general suelen infravalorarse. En general, cuando mejora la cifra de hemoglobina y desaparece la clínica es cuando el paciente aprecia la diferencia.

Durante las últimas décadas se han adquirido innumerables conocimientos sobre la fisiopatología de la anemia asociada al cáncer, así como del papel de la Radioterapia y la Quimioterapia agravando una situación ya preexistente.

La anemia es un factor pronóstico negativo de los pacientes con cáncer: la hipoxia tisular favorece la progresión de las enfermedades malignas, bien por inducir un fenotipo más maligno, estimulando la angiogénesis dentro de los tejidos tumorales o disminuyendo la sensibilidad a la quimioterapia y radioterapia ^{194, 195, 196, 197, 198}.

El tratamiento tradicional mediante transfusiones repetidas tiene significativas limitaciones, como son el riesgo de infecciones, las reacciones inmunológicas, el manejo del hierro, la sobrecarga de volumen, pero sobretodo el manejo deficiente de la anemia, al introducir dientes de sierra en la disponibilidad de hemoglobina y no conseguir un nivel estable de eficacia.

A raíz del trabajo de Abels de 1993 ¹⁹⁹, dada la relación de este tipo de anemia con la hipoproducción de EPO y bloqueo de su receptor, la eritropoyetina se ha convertido en un arma sumamente eficaz para el tratamiento de estos pacientes. Cuando se efectúa el tratamiento con eritropoyetina y se logra una respuesta clínica se remontan de forma completa las repercusiones de la anemia, con mejora evidente de la calidad de vida y bienestar del paciente ^{171, 200 - 204}.

En conjunto, el 70 % de los pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico responden a la terapéutica con EPO ^{169, 167, 191}, considerando que existe respuesta si la cifra de hemoglobina asciende al menos en 2 g/dL, ó la concentración de Hb es mayor ó igual a 12 g/dL en ausencia de transfusión en los 28 días previos.

Se trata de un tratamiento eficaz pero también costoso y no exento de toxicidad. Además se sabe que no en todos los pacientes es efectivo. Sería muy interesante poder seleccionar a los pacientes que realmente se puedan beneficiar de él. Por ello la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) y de Hematología (ASH) comenzaron a discutir el 1997 una guía clínica basada en la evidencia para el uso de la eritropoyetina en pacientes con cáncer, que fue publicada en 2002 ¹⁶⁶.

Más recientemente, en el seno de la Organización Europea para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer (EORTC) se ha realizado una exhaustiva revisión bibliográfica (de 1996 a 2003) para elaborar unas directrices basadas en la evidencia sobre el uso de las proteínas eritropoyéticas en pacientes anémicos con cáncer ⁵⁸. De esta revisión se obtienen importantes conclusiones con distinto nivel de evidencia que quedan detalladas en la Introducción de esta Tesis doctoral (p. 83-85).

A continuación se pasan a describir las situaciones en las que no existe acuerdo y por ello deber seguir siendo motivo de nuevas investigaciones:

1. Concentración de Hb a la que se debe comenzar a tratar. Gran número de estudios nivel I, comienzan con Hb < 10,5g/dl. Pero en ninguno de ellos se compara el efecto de diferentes Hb basales sobre la respuesta al tratamiento.
2. Objetivo de concentración de Hb después del tratamiento con p.e. Muchos estudios lo sitúan entre 120-130g/dl. Pero ningún estudio aborda específicamente la correlación entre el objetivo de concentración de Hb y el efecto beneficioso clínico de manera aleatorizada.
3. No se examina el efecto sobre las tasas de respuesta de un periodo de tratamiento más prolongado con una dosis más baja; ni se compara el efecto del aumento de dosis respecto al mantenimiento de la misma dosis.
4. No hay evidencia que indique que se produzca aplasia eritrocitaria pura después del tratamiento con p.e. en pacientes con anemia por QT o cuando se emplea profilácticamente en pacientes con cáncer.
5. Los datos existentes son insuficientes para determinar el efecto sobre la supervivencia en pacientes en tratamiento con proteínas eritropoyéticas en combinación con quimio ó radioterapia.

Así pues, existe evidencia científica suficiente acerca del beneficio que el tratamiento con eritropoyetina puede aportar a los pacientes con anemia y cáncer, pero existen todavía algunos aspectos que pueden ser mejor comprendidos con el estudio y el análisis detallado de nuevas series de pacientes.

Los objetivos de nuestro trabajo son, analizar en nuestro medio:

1. Posibles parámetros predictivos de respuesta a las proteínas eritropoyéticas.
2. Con que concentración de Hb se debe comenzar a tratar y suspender el tratamiento.
3. Estudiar la correlación entre los valores de Hb obtenidos y el beneficio clínico observado (encuesta de Calidad de Vida FACT-An).
4. Las diferentes dosificaciones y agentes eritropoyéticos utilizados.

3. PACIENTES, MATERIAL Y **MÉTODOS**

3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Hemos estudiado a 68 pacientes diagnosticados de procesos neoplásicos en tratamiento quimioterápico en la Unidad de Oncología del Hospital Reina Sofía de Tudela (Navarra), que han presentado anemia en cualquier momento de su evolución y que han sido candidatos a terapia con eritropoyetina humana recombinante (en adelante, EPO).

El periodo de tiempo en el que se ha realizado la recogida de datos ha sido de 2 años (de enero de 2003 a enero de 2005)

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Cumplir las premisas del estudio arriba mencionadas.
 - Paciente diagnosticado de proceso neoplásico (excluidos los pacientes hematológicos)
 - En tratamiento quimio o radioterápico
 - Con cifra de hemoglobina inferior a 11 g/dL y síndrome anémico o por debajo de 10 g/dL independientemente del cuadro clínico acompañante.
1. Aceptación del tratamiento por parte del paciente previo consentimiento informado.
2. No tener ningún criterio de exclusión.

3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Rechazo o falta de colaboración del paciente.
- Contraindicación médica para la administración de EPO tal y como se recoge en la ficha técnica del producto.

En todo caso existía la posibilidad de que el paciente se retirara del estudio de forma voluntaria en cualquier momento.

3.2. MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez confirmada la inclusión del paciente en el estudio se procedió a realizar las valoraciones clínicas y analíticas que a continuación se detallan, así como las frecuencias de obtención de cada uno de los datos.

Los **datos clínicos** se obtuvieron mediante la anamnesis y exploración física de los pacientes en las revisiones programadas en la Unidad de Oncología del Hospital Reina Sofía de Tudela. Se interrogó especialmente a cerca de la sintomatología del síndrome anémico: astenia, fatiga, bajo estado anímico, irritabilidad, disminución de la libido, falta de memoria, insomnio, palpitaciones, dificultad respiratoria y síntomas gastrointestinales.

Se establecieron: el tipo histológico de tumor, el órgano afecto, el estadio de la enfermedad (metastásicos/no metastásicos), la fecha de diagnóstico del cáncer y la hemoglobina antes del tratamiento, así como las líneas de terapia recibidas, si incluían o no platino y radioterapia y el grado funcional ECOG al diagnóstico.

Se determinó asimismo la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes en dependencia de la cifra de hemoglobina y de la situación clínica del paciente. Se documentó cada episodio transfusional así como el número de unidades administradas.

También se realizó una **encuesta de calidad de vida: FACT-An** (Funcional Assesment of Cancer Therapy Anemia). Los cuestionarios FACT han sido desarrollados por el Dr. David Cella desde 1993²⁰⁵. Comenzó con uno general para el cáncer y fue desarrollando uno para cada tipo de tumor (mama, pulmón...) y para síndromes asociados al cáncer (anemia, fatiga...).

Utilizamos esta encuesta, FACT-An, porque nos pareció sencilla para el paciente y fácil de evaluar. Consta de 27 preguntas relacionadas con cuatro dimensiones de la calidad de vida: estado físico general, ambiente familiar y social, estado emocional, capacidad de funcionamiento personal. Además consta de 13 items adicionales de fatiga y 7 items de otros síntomas tales como acortamiento de la respiración, dolor de cabeza, dificultad para andar, dolor torácico, disminución de la libido y motivación²⁰⁶.

Los pacientes contestaron a esta encuesta al inicio del estudio y en la semana octava del mismo.

En cuanto al **tratamiento** se documentó el tipo de agente eritropoyético administrado, la dosis, la frecuencia de administración y la vía, la necesidad o no de duplicar la dosis y la eventual aparición de efectos adversos asociados.

El tratamiento con r-huEPO se asoció a sulfato ferroso oral y se emplearon las dosis y frecuencia de administración que a continuación se detallan:

- Epoetina alfa a dosis de 40.000UI/semanales/s.c
- Epoetina beta a dosis de 30.000 UI/semanales/s.c
- Darbepoetina alfa a dosis de 150 µg/semanales /s.c
- Darbepoetina alfa a dosis de 500 µg/3 semanas/s.c

Todos se administraron por vía subcutánea en el Hospital de Día o en el Centro de Salud del paciente por parte del personal de enfermería.

Se utilizaron dosis semanales ó trisemanales por la comodidad de administración y como mejor forma de control de la misma. El tipo de agente utilizado se asignó al aleatoriamente, teniendo en cuenta las existencias de la farmacia del Hospital. Para los fármacos que todavía no tienen la aprobación en Oncología se solicitó Uso Compasivo.

Se duplicó la dosis de agente eritropoyético si tras 4 semanas de tratamiento no se había elevado la cifra de hemoglobina al menos en 1 g/dL en ausencia de hemorragia o hemólisis.

A todos los pacientes se les administró sulfato ferroso a dosis de 160 mg/día por vía oral mientras se administró EPO. Esto se hizo así porque se ha comprobado que cuando aumenta el hematocrito, disminuye el nivel de ferritina en sangre ¹⁷⁶.

Se consideró la existencia de respuesta al tratamiento con EPO si se alcanzó incremento de ≥ 2 g/dL o concentración de Hb ≥ 12 g/dL, en ausencia de transfusión en los 28 días previos. Teniendo en cuenta este dato se clasificó posteriormente a los pacientes como respondedores o no respondedores.

Las **determinaciones analíticas** se llevaron a cabo en los laboratorios de Bioquímica y Hematología de dicho centro, así como en el Laboratorio de Referencia en aquellos casos en los que no era posible su determinación en el Hospital (señalados con * en la Tabla).

Prueba	Inicio	2ª semana	4ª semana	6ª semana	8ª semana	12ª semana
Nº de Historia	X					
Edad	X					
Sexo	X					
Iniciales	X					
Caso nº	X					
Tipo de tumor						
Órgano	X					
Estadaje	X					
Fecha diagn. cáncer	X					
Hb antes del tto.	X					
Líneas de tto. (nº)	X					
Platino si/no	X					
RT si/no	X					
ECOG	X					
Episodio de anemia						
Fecha diagnóstico	X					
Hemoglobina	X	X	X	X	X	X
Leucocitos	X	X	X	X	X	X
Plaquetas	X	X	X	X	X	X
Sdr. anémico si/no	X	X	X	X	X	X
Creatinina	X		X		X	
GOT	X		X		X	
GPT	X		X		X	
LDH	X		X		X	
FA	X		X		X	
GGT	X		X		X	
Bilirrubina total	X		X		X	
Sideremia	X		X		X	
Transferrina	X		X		X	
Ferritina	X		X		X	
Vit-B12	X		X		X	
Folato	X		X		X	
alfa-TNF*	X					
IL-6*	X					
Receptor soluble de la transferrina*	X		X		X	X
EPO sérica*	X					
Reticulocitos	X		X		X	
Coombs directo	X		X		X	
Haptoglobina*	X		X		X	
Transfusión si/no	X	X	X	X	X	X
Nº de unidades	X	X	X	X	X	X
Encuesta de calidad de vida y función cognitiva	X				X	
Tratamiento						
Principio activo	X					
Dosis	X					
Vía admón.	X					
Frecuencia	X					
Doblar dosis: si/no	X	X	X	X	X	X
Efectos adversos	X	X	X	X	X	X

Procedimientos analíticos:

A continuación se detallan las técnicas utilizadas para realizar cada parámetro analítico así como los rangos de normalidad establecidos por el Laboratorio para cada técnica:

<u>PARÁMETRO</u>	<u>TÉCNICA</u>	<u>RANGO</u>
Hemoglobina	Autoanalizador SF-3000	Hombres: 13-18 g/dL Mujeres: 12-17 g/dL
Plaquetas	Autoanalizador SF-3000	150.000-300.000/mL
Leucocitos	Autoanalizador SF-3000	4.000-10.000/mL
Reticulocitos	Tinción con azul cresil	25-75 x10 ⁹ /L
Test de Coombs directo	Antiglobulina humana poliespecífica	Negativo/positivo
Creatinina	Método de Jaffé	0,6-1,4 mg/dL
GOT	Método ultravioleta cinético	<35U/L
GPT	Método ultravioleta cinético	<44UL
GGT	Sustrato glupa-clatrato	5-46 U/L
FA	Medida de p-nitrofenol	64-306U/L
LDH	Método ultravioleta cinético	250-460U/L
Bilirrubina	Oxidación química (vanadato)	0,1-1 mg/dL
Sideremia	Colorimétrico directo	66-157 mcg/dL
Transferrina	Turbidimetría	200-380mg/dL
Ferritina	Enzimo-inmunoanálisis	6,9-282 ng/mL
Vit-B12	Enzimo-inmunoanálisis	239-931pg/mL
Ácido fólico	Enzimo-inmunoanálisis	2,7-20 ng/mL
EPO sérica	Enzimo-inmunoanálisis	3,7-15,2 mU/mL
IL-6	ELISA	<10pg/mL
Alfa-TNF	ELISA	<87pg/mL
RsTRF	ELISA	0,8-2,3 mg/L
Haptoglobina	Nefelometría	200-400 mg/dL

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO



D/D^a.....mayor de edad con DNI
nº.....por la presente certifico:

Que he recibido información comprensible y suficiente acerca de los beneficios y riesgos del tratamiento de mi enfermedad con eritropoyetina humana recombinante por parte del/la Dr/a....., FEA en

Que autorizo me sea aplicado dicho tratamiento.

Que en cualquier momento puedo revocar esta autorización.

Para que conste donde convenga y surta los efectos oportunos firmo el presente consentimiento informado en Tudela a ... de de 200...

Fdo.....

Testigo:

Nombre y apellidos.....

DNI:.....

Firma.....

ANEXO 2

ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA

FACT-An (4^a VERSION)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad. **Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea.**

<u>ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
¿P1	Me falta energía 0	0	1	2	3	4
¿P2	Tengo náuseas	0	1	2	3	4
¿P3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia. 0	0	1	2	3	4
¿P4	Tengo dolor	0	1	2	3	4
¿P5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento	0	1	2	3	4
¿P6	Me siento enfermo(a)	0	1	2	3	4
¿P7	Necesito estar acostado(a) 0	0	1	2	3	4

<u>AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
¿S1	Me siento cercano(a) a mis amistades	0	1	2	3	4
¿S2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	1	2	3	4
¿S3	Recibo apoyo por parte de mis amistades	0	1	2	3	4
¿S4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
¿S5	Me siento satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad	0	1	2	3	4
¿S6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que me da apoyo) 0	0	1	2	3	4
¿1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, por favor, conteste a la siguiente pregunta. Si usted prefiere no contestarla, por favor, señale con una cruz esta casilla y continúe con la siguiente sección.</i> <input type="checkbox"/>					
¿S7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual	0	1	2	3	4

Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea.

ESTADO EMOCIONAL		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
3E1	Me siento triste 0	0	1	2	3	4
3E2	Estoy satisfecho(a) de cómo estoy enfrentando mi enfermedad 0	0	1	2	3	4
3E3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad	0	1	2	3	4
3E4	Me siento nervioso(a).....	0	1	2	3	4
3E5	Me preocupa morir.....	0	1	2	3	4
3E6	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
3F1	Puedo trabajar (incluya trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
3F2	Me satisface mi trabajo (incluya trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
3F3	Puedo disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
3F4	He aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
3F5	Duermo bien.....	0	1	2	3	4
3F6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre 0	0	1	2	3	4
3F7	Estoy satisfecho(a) con mi vida (calidad de vida) actual.....	0	1	2	3	4

Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea.

<u>OTRAS PREOCUPACIONES</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
HI7	Me siento agotado(a)	0	1	2	3	4
HI 12	Siento debilidad en todo el cuerpo	0	1	2	3	4
An1	Me siento decaído(a).....	0	1	2	3	4
An2	Me siento cansado(a).....	0	1	2	3	4
An3	Tengo dificultad para <u>comenzar</u> las cosas porque estoy cansado(a)	0	1	2	3	4
An4	Tengo dificultad para <u>terminar</u> las cosas porque estoy cansado(a)	0	1	2	3	4
An5	Tengo energía	0	1	2	3	4
An6	Tengo dificultad para caminar	0	1	2	3	4
An7	Soy capaz de hacer mis actividades diarias (p. ej., trabajar, ir a la escuela, hacer las compras)	0	1	2	3	4
An8	Necesito dormir durante el día	0	1	2	3	4
An9	Me siento mareado(a)	0	1	2	3	4
An	Me dan dolores de cabeza	0	1	2	3	4
B1	Me ha faltado el aire para respirar	0	1	2	3	4
An	Tengo dolor en el pecho.....	0	1	2	3	4
An 12	Estoy demasiado cansado(a) para comer	0	1	2	3	4
BL4	Me interesa el sexo	0	1	2	3	4
An 13	Estoy motivado(a) para hacer mis actividades diarias (p. ej., trabajar, ir a la escuela, hacer las compras) 0	0	1	2	3	4
An 14	Necesito ayuda para hacer mis actividades diarias (p. ej., trabajar, ir a la escuela, hacer las compras)	0	1	2	3	4
An 15	Estoy frustrado(a) porque estoy demasiado cansado(a) para hacer las cosas que quiero hacer	0	1	2	3	4
An 16	Tengo que limitar mis actividades sociales debido al cansancio	0	1	2	3	4

3.3. MÉTODO ESTADÍSTICO

Se realizó mediante la introducción y el procesamiento de todos los datos en el programa estadístico Stat-View+Graphics.

En primer lugar se aplicó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y mediante distribución de frecuencias para variables cualitativas.

En segundo lugar se llevó a cabo la estadística inferencial, calculando la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables. El nivel de significación fue del 5% ($\alpha=0,05$) con desviación normal estandarizada ($p<0,05$) y un intervalo de confianza del 95%. En el caso de variables cualitativas se emplearon tablas de contingencia y el cálculo de chi-cuadrado, mientras que en el caso de las variables cuantitativas se emplearon diferentes estadísticos según el tipo de distribución:

- Variables con distribución normal: test t de Student a dos colas para comparar 2 variables (datos no apareados).
- Variables con distribución no normal: cálculo de la U de Mann-Whitney para comparar 2 variables (datos no apareados). Si se trataba de datos apareados se aplicó el test de Wilcoxon.
- Cuando se precisó comparar 3 o más medias que seguían una distribución normal se empleó el análisis de la varianza (ANOVA). Si se trataba de una distribución no normal se aplicó el test de Kruskal-Wallis.

Asimismo, y con el fin de obtener datos acerca de la validez de determinados factores predictivos de respuesta se llevó a cabo un estudio de regresión lineal simple.

4. RESULTADOS

Hemos recogido y analizado los datos relativos a 68 pacientes diagnosticados de anemia sintomática asociada a neoplasia no hematológica en tratamiento quimioterápico. El periodo de tiempo en que se ha realizado la recogida de datos ha sido de Enero de 2003 a Enero de 2005. Los diagnósticos de base fueron:

- Cáncer de pulmón: 21 pacientes (30,8%)
- Cáncer de mama: 16 pacientes (23,5%)
- Cáncer colo-rectal: 11 pacientes (16,1%)
- Cáncer de vejiga: 8 pacientes (11,7%)
- Cáncer de ovario: 4 pacientes (5,8%)
- Cáncer de estómago: 4 pacientes (5,8%)
- Cáncer de testículo: 2 pacientes (2,9%)
- Sarcomas: 2 pacientes (2,9%)

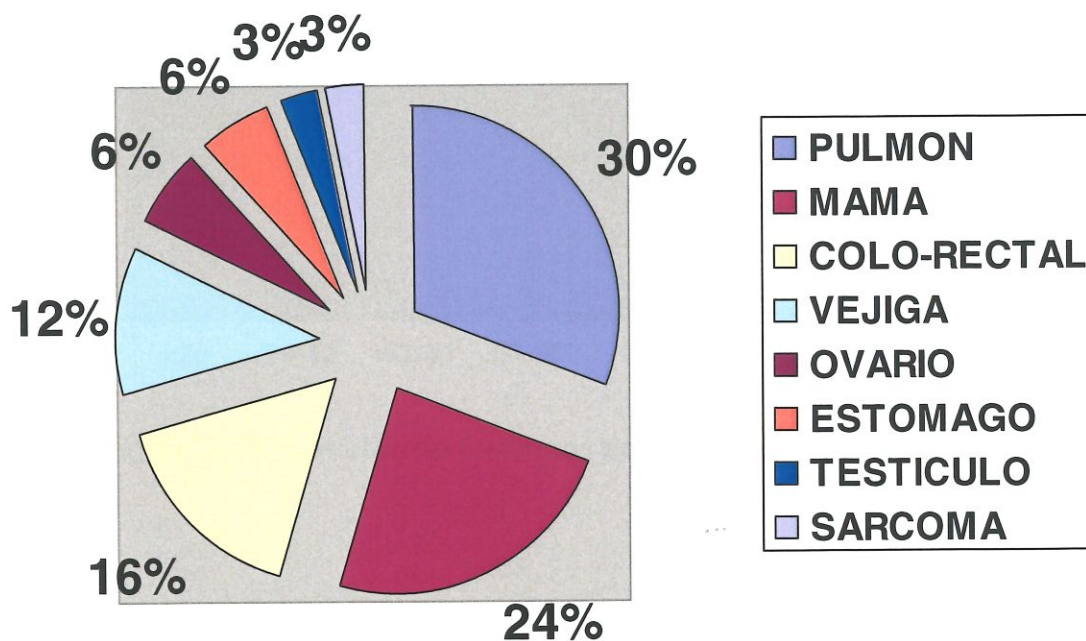


Figura 1: Distribución de pacientes según el diagnóstico oncológico

Del total de pacientes 48 (70,6%) tenían metástasis en el momento del diagnóstico y 20 no (29,4%).

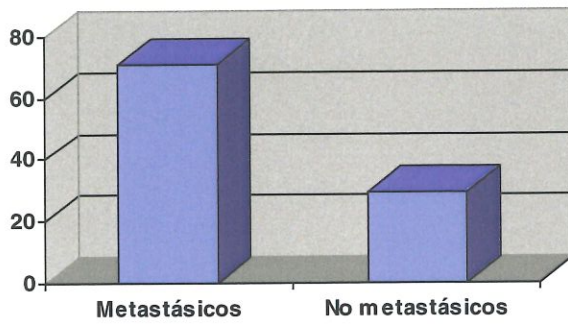


Figura 2: Distribución de pacientes (%) según la existencia o no de metástasis

Con respecto al sexo, 24 eran mujeres(35,2%) y 44 eran hombres(64,8%), con una edad media de 61 años (límites 18-83).

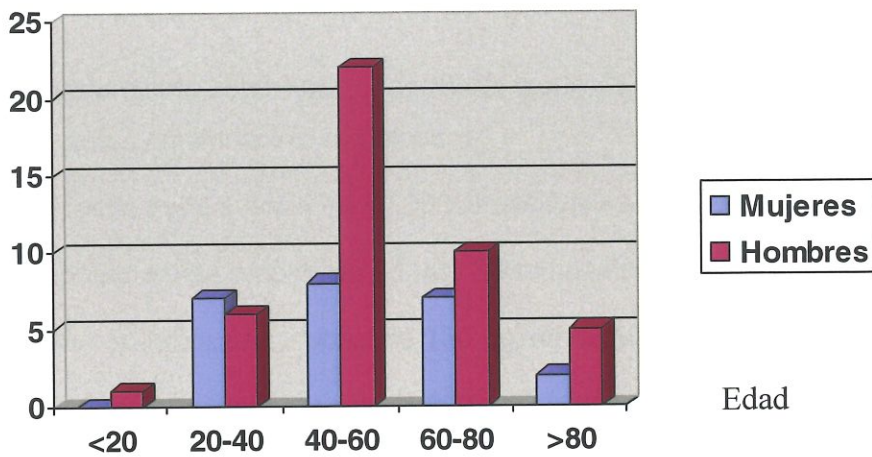


Figura 3: Distribución de pacientes por sexo y grupos de edad

En lo que se refiere al tratamiento antitumoral, habían recibido una media de 1 línea de terapia (0-3) ; el tratamiento incluyó platino en 20 pacientes (29%) y habían recibido radioterapia previamente 16 pacientes (23,5%).

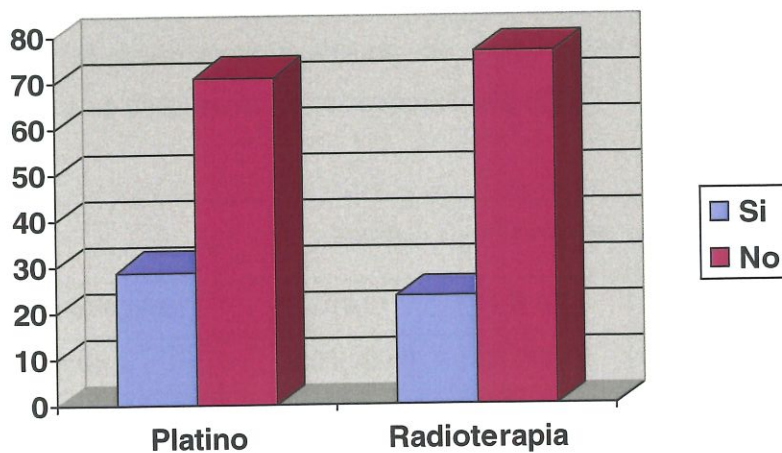


Figura 4: Distribución de pacientes (%) según terapias con platino o radioterapia

El estado general (ECOG) previo al tratamiento fue de 1 en 53 pacientes (78%) y de 2 en 15 pacientes (22%).

Se inició tratamiento con r-huEPO asociado a sulfato ferroso empleando para ello los fármacos que a continuación se detallan:

- Epoetina alfa a dosis de 40.000UI/semanales/s.c: 38 pacientes (55,8%)
- Epoetina beta a dosis de 30.000 UI/semanales/s.c en 21 pacientes (30,8%)
- Darbepoetina alfa a dosis de 150 µg/semanales /s.c en 6 pacientes (8,8%)
- Darbepoetina alfa a dosis de 500 µg/3 semanas/s.c en 3 pacientes (4,4%)

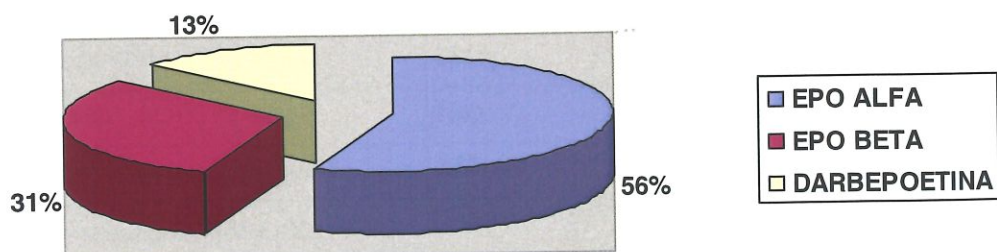


Figura 5: Distribución de pacientes (%) según el agente eritropoyético recibido

La cifra de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento fue de 10,2 g/dL (límites 8,7-11,3). Todos los parámetros analíticos en el momento del diagnóstico y en los sucesivos controles se detallan en la correspondiente tabla:

	Inicio	2ª semana	4ª semana	8ª semana	12ª semana
Hemoglobina(g/dL)	10,2(0,8)	11,5(1,2)	11,8(1,3)	11,7(0,9)	11,9(1,1)
Leucocitos/mL	4800(1200)	3500(900)	5100(750)	3900(660)	4700(1100)
Plaquetas/mL	152000 (67000)	185000 (78000)	210000 (43000)	195000 (45000)	230000 (87000)
Creatinina(mg/dL)	1,2(0,1)	1,3(0,3)	1,2(0,2)	1,4(0,2)	1,2(0,1)
GOT(UI/L)	32(4)	25(5)	36(4)	34(6)	25(3)
GPT(UI/L)	14(2)	18(3)	25(2)	17(2)	22(2)
LDH(UI/L)	401(70)	521(65)	420(85)	419(77)	390(69)
FA(UI/L)	105(12)	116(11)	95(14)	87(13)	120(11)
GGT(UI/L)	25(3)	16(5)	32(4)	27(4)	29(3)
BiliT(mg/dL)	1,3(0,2)	1,1(0,1)	0,9(0,3)	1(0,1)	1,1(0,2)
Sideremia(mcg/dL)	58(8)	52(6)	45(7)	51(9)	48(8)
Transferrina(mg/dL)	209(45)	183(33)	175(65)	195(47)	214(66)
Ferritina(ng/mL)	339(45)	413(39)	400(76)	450(65)	389(43)
Vit-B12(pg/mL)	562(76)	412(87)	456(79)	483(99)	524(54)
Folato(ng/mL)	7(1)	9(1,1)	11(2,1)	21(1,7)	14(1,8)
□-TNF(ng/mL)	12(2,3)				
IL-6(mcg/mL)	11(1,6)				
RsTrf(mg/L)	2(0,5)	3(0,2)	2(0,3)	4(0,6)	2(0,4)
EPO sérica(mU/mL)	46(18)				
Reticulocitos($\times 10^9/L$)	56(8)	66(7)	57(9)	52(11)	67(7)
Coombs directo	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Haptoglobina(mg/dL)	241(65)	270(45)	175(53)	245(67)	196(78)

*Datos expresados como media (DS)

Basándonos en los criterios establecidos previamente clasificamos a los pacientes en respondedores y no respondedores, analizando las características clínicas y analíticas de ambos grupos. Como dato fundamental es importante destacar que la cifra media de

Hb alcanzada en el grupo respondedor fue de 12,3g/dL frente a los 10,03 g/dL en el grupo no respondedor.

Seguidamente se reflejan los resultados correspondientes al resto de **variables cuantitativas** analizadas; teniendo en cuenta que se pretende evaluar el poder predictivo de respuesta de determinadas variables los datos se refieren a los obtenidos al inicio del tratamiento eritropoyético:

<u>VARIABLE</u>	<u>RESPONDEDORES</u> (n=55)	<u>NO RESPONDEDORES</u> (n=13)	
Edad (años)	61,6(17,9)	62,6(21)	
Hemoglobina (g/dL) ⁿ	10,2(0,7)	10,01(0,76)	
Líneas previas de tto.*	1(0-3)	1(0-3)	
Leucocitos (/mL) ⁿ	5,1(1,2)	4,8(0,94)	
Plaquetas (/mL) ⁿ	263.000(125000)	257000(117000)	
Creatinina (mg/dL) ⁿ	1,1(0,1)	1,1(0,19)	
GOT (U/L) ⁿ	24,9(6,3)	26,1(9,9)	
GPT (U/L) ⁿ	16,7(10,4)	8,7(0,6)	#
LDH (U/L) ⁿ	259,5(118)	300,5(109,7)	
FA (U/L) ⁿ	64,3(17,1)	59,9(4,5)	
GGT (U/L)	20,4(9,3)	23,6(9,8)	
Bilirrubina total (mg/dL) ⁿ	1,2(0,4)	1,3(0,5)	
Sideremia (mcg/dL)	58,3(21,7)	53,3(10,8)	
Transferrina (mg/dL) ⁿ	197,6(88,9)	239(99,7)	
Ferritina (ng/mL)	137,8(43,5)	206(96)	#
Vitamina B12 (pg/mL) ⁿ	620,1(166,5)	597(153)	
Ácido fólico (ng/mL) ⁿ	7,8(0,9)	7,8(0,8)	
EPO sérica (mU/mL) ⁿ	84,6(33,8)	36,8(23,3)	#
IL-6(pg/mL)	16,4(6,9)	18,6(5,2)	#
Alfa-TNF(pg/mL)	24,4(16,7)	14,2(5,2)	#
RsTRF (mg/L) ⁿ	6,6(2,3)	14,8(8,6)	#
Haptoglobina (mg/dL)	243,6(69,7)	435,6(153,4)	#
Reticulocitos(x10 ⁹ /L)	38,1(14,3)	38,9(11,5)	

Datos expresados como media (DS) excepto * expresado como media (rango)

p<0,05

Para realizar poder comparar estos resultados en los grupos de pacientes respondedores y no respondedores recurrimos al test *t de Student* en los casos en los que la variable seguía una distribución normal (variables señaladas con n), mientras que en los casos de distribución no normal (el resto) empleamos el cálculo de la *U de Mann-Withney*.

De este modo podimos apreciar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los grupos de pacientes respondedores y no respondedores en las siguientes variables (marcadas con # en la tabla): GPT, ferritina, EPO sérica, IL-6, alfa-TNF, RsTRF y haptoglobina. En concreto hemos visto que la cifra de GPT es más elevada en el grupo respondedor, al igual que la EPO sérica y el alfa-TNF, mientras que es superior en el grupo no respondedor la cifra de ferritina, IL-6, haptoglobina y RsTRF.

El RsTRF en la 2ª semana de tratamiento varía en muy poco del valor inicial (de 2 a 3 mg/L) y las medias de nuestro estudio entre respondedores y no respondedores prácticamente se superponen.

El valor de la Hb en la 2ª de tratamiento fue superior en el grupo de respondedores (11,71g/dl), que en el grupo de no respondedores (10,59g/dl) y las diferencias fueron estadísticamente significativas, con una $p = 0,03$.

También se deduce de estos datos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo que se refiere a la edad, cifra de hemoglobina inicial, líneas previas de tratamiento, leucocitos, plaquetas, creatinina, GOT, LDH, FA, GGT, bilirrubina total, sideremia, transferrina, vitamina B12, ácido fólico y reticulocitos.

Llevamos a cabo posteriormente un estudio de regresión lineal simple entre ambos grupos de pacientes para intentar obtener factores predictivos de respuesta al tratamiento, observando que, a pesar de las diferencias existentes entre los grupos en determinadas variables, no existía poder predictivo de respuesta para ninguna de ellas.

Pasamos posteriormente a analizar las variables cualitativas de ambos grupos. Para valorar el nivel de significación estadística en todas ellas hemos empleado tablas de contingencia y el cálculo de chi-cuadrado.

Sexo: los pacientes que respondieron al tratamiento con EPO 17 eran mujeres (30,9%) y 38 hombres (69,1%), mientras que de los que no respondieron 7 (53,9%) eran mujeres y 6 hombres (46,1%). Estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,11$).

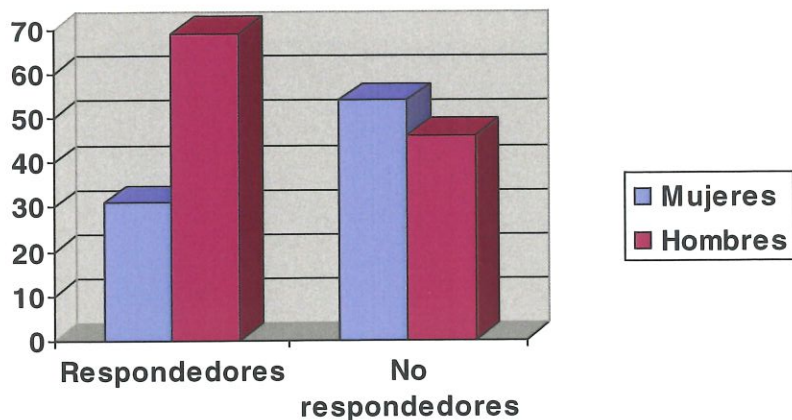


Figura 6: Distribución de pacientes (%) según el sexo y la respuesta al tratamiento

Los tipos de tumores diagnosticados en cada uno de los grupos se detallan a continuación junto con el porcentaje de respuesta en cada tipo de tumor:

	<u>RESPONDEDORES</u>	<u>NO RESPONDEDORES</u>
Pulmón	13(61,9%)	8(38,1%)
Mama	14(87,5%)	2(12,5%)
Sarcoma	2(100%)	-----
Vejiga	8(100%)	-----
Ovario	3(75%)	1(25%)
Testículo	2(100%)	-----
Estómago	4(100%)	-----
Colo-rectal	9(81,8%)	2(18,2%)

p=0,23

Del total de pacientes que respondieron al tratamiento 39 (70,9%) eran metastásicos y 16 (29,1%) no, mientras que entre los no respondedores 9(69,2%) eran metastásicos y 4(30,8%) no. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativa (p=0,3).

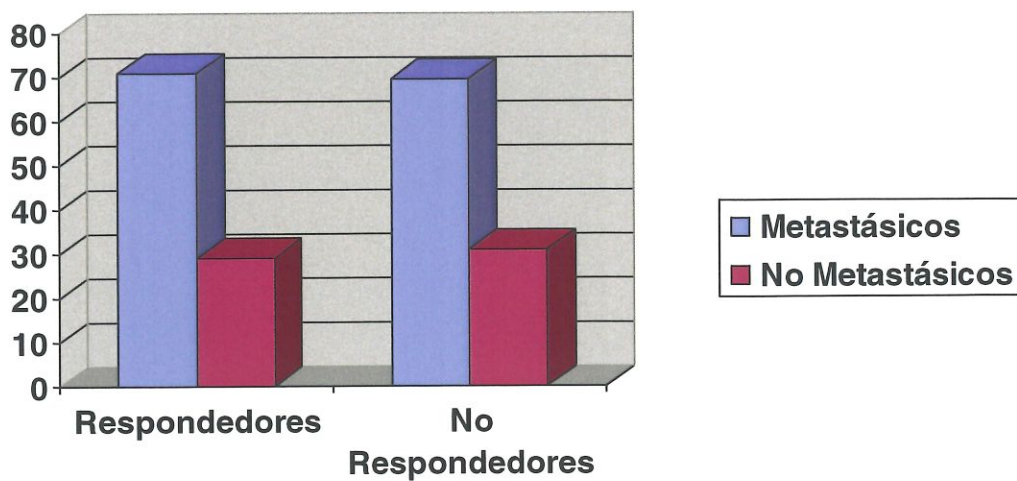


Figura7: Distribución de pacientes (%) según la respuesta y la existencia o no de metástasis

Analizamos posteriormente los tratamientos previos recibidos, tanto en lo referente a la administración de platino y derivados como de tratamiento radioterápico y obtuvimos los siguientes resultados:

	<u>RESPONDEDORES</u>	<u>NO RESPONDEDORES</u>
Platino		
SI	15(27,2%)	5(38,4%)
NO	40(72,8%)	8(61,6%)
	p=0,4	
Radioterapia		
SI	15(27,2%)	1(7,7%)
NO	40(72,8%)	12(92,3%)

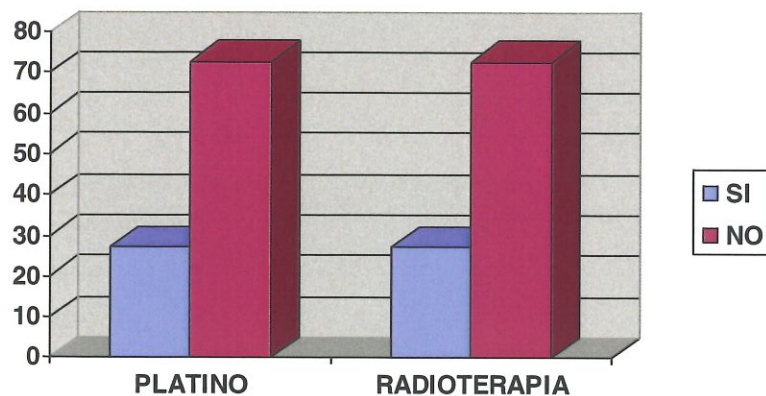


Figura 8: Tratamientos recibidos (%) en pacientes respondedores

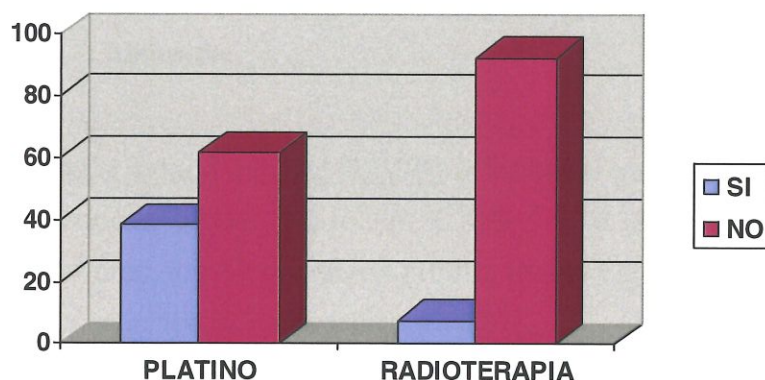


Figura 9: Tratamientos recibidos (%) en pacientes no respondedores

Con respecto al tratamiento aplicado, vimos que de los 55 pacientes respondedores 31(56,3%) habían sido tratados con EPO alfa a dosis de 40000 UI/semana, 14 (25,4%) con EPO beta a dosis de 30000 UI/semana, 7 (12,7%) con darbepoetina alfa a dosis de 150 mcg/semana y 3 (5,4%) con darbepoetina alfa a dosis de 500 mcg/3 semanas. Entre los no respondedores, 8 (61,5%) habían recibido EPO beta a dosis de 30000UI/semana y 5 (38,5%) habían sido tratados con EPO alfa a dosis de 40000UI/semana. Analizando el porcentaje de respuestas en dependencia del fármaco utilizado vimos que el 100% de

pacientes con darbepoetina respondieron, del mismo modo que lo hicieron el 86,1 % y el 63,6 % de los pacientes tratados con EPO alfa a dosis de 40000UI/semana y EPO beta a dosis de 30000UI/semana respectivamente. El cálculo de chi-cuadrado no demostró significación estadística entre los grupos ($p=0,06$).

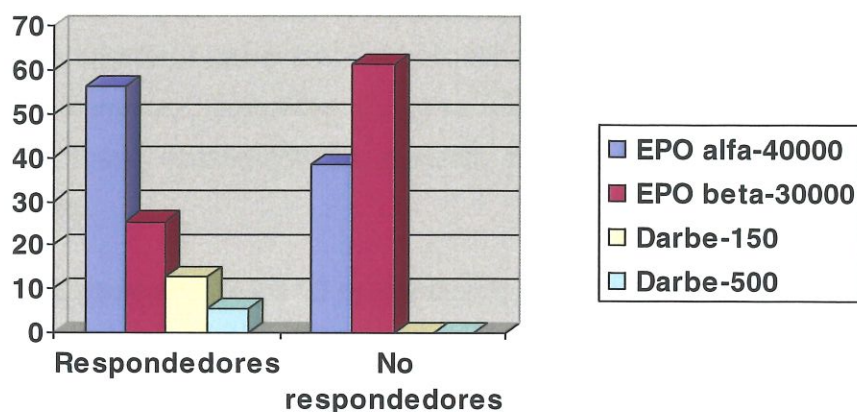


Figura 10: Distribución de pacientes (%) según el fármaco empleado y la respuesta obtenida.

Valorando el estado general (ECOG) al inicio del tratamiento vimos que de los pacientes respondedores, 40 (72,7%) tenían ECOG 1 y 15 (27,3%) tenían ECOG 2. Entre los no respondedores, los 13 pacientes (100%) tenían ECOG 1. Tampoco aquí las diferencias mostraron significación estadística ($p=0,07$).

Los efectos adversos del tratamiento con EPO fueron inexistentes en 55 pacientes (80,8% de los casos). En los que aparecieron se trató de:

- HTA en 2 casos (2,9%), que fueron tratados con tratamiento hipotensor.
- Síndrome gripal en 3 (4,4%), que no requirió tratamiento
- Trombocitosis asintomática en 7 (10,2%) casos. Que fueron inferiores a 400.000/ml y se corrigieron espontáneamente sin requerir modificación en las dosis de proteínas eritropoyéticas administradas.

En cuanto a efectos adversos, no hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes ($p=0,47$).

Se transfundió a 6 no respondedores (el 46,1 % de los que no respondieron) y ninguno de los respondedores (0%). Todos los pacientes fueron transfundidos a partir de la octava semana y por síndrome anémico. No se objetivo sangrado activo en ningún caso. Existen pues diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las necesidades de transfusión, con una $p=0,02$.

En los pacientes no respondedores ($n=13$, 19,1%): si en la semana 4ª la Hb no había subido 1gr por encima de la basal, augmentamos la dosis de Epo según la ficha técnica de cada producto (6 pacientes: Darbepoetina alfa 300 μ gr/semana; 4 pacientes: Epoetina beta 60UI/semana; 3 pacientes: Epoetina alfa 60UI/semana) (177-180). Y si en la semana 8ª no se había conseguido un aumento de al menos 1 gr. de Hb se suspendió el tratamiento.

Tan solo 2 pacientes de los 13 respondieron (15.3%) y continuaron el tratamiento hasta la 12ª semana.

El test de Coombs directo solamente fue positivo en 2 pacientes del total (2,94%), pertenecientes ambos al grupo de respondedores, con un valor de p de 0,48.

También en este caso llevamos a cabo posteriormente un estudio de regresión lineal simple entre ambos grupos de pacientes para intentar obtener factores predictivos de respuesta al tratamiento, observando que no existía poder predictivo de respuesta para ninguna de ellas.

Con respecto a la calidad de vida, se ha medido con la escala FACT-An, en las semanas 1ª (de inicio) y 8ª.

La encuesta FACT-An tiene 5 partes:

- Estado físico general
- Ambiente familiar y social
- Estado emocional
- Capacidad de funcionamiento personal
- Otras preocupaciones (ítems de fatiga, síntomas físicos de anemia).

En los pacientes en los que se aprecia mejoría en su calidad de vida, la puntuación de todos los apartados mejora. El grupo de preguntas en el que se ve menor diferencia entre

las semanas 1ª y 8ª es el referido al "ambiente familiar y social" que en general es percibido como positivo en la mayoría de los pacientes. Es puntuado de media como 18 (15-23) Aunque dentro de este apartado hay una cuestión que si se modifica sensiblemente, es la referida a la satisfacción con la vida sexual, que pasa de unas puntuaciones de media de 0.6 (0-1) al inicio del tratamiento a 2.5 (2-3) en la semana 8ª.

El estado físico y funcional es puntuado con 14,0 de media (10-18) al inicio, y 8,3 (5-9) en la semana 8ª.

El estado emocional se puntúa: 12,5 (11-15) al inicio, y 7,2 (9-12) en la semana 8ª.

La capacidad de funcionamiento personal: en la semana 1ª la media de puntos es 13,8 (13-16), y en la 8ª 19,7 (22-18).

En otras preocupaciones: en la semana de inicio 36,7 (33-40); y en la 8ª 22,7 (23-20)

En los pacientes en los que no mejora la calidad de vida no vemos prácticamente ninguna diferencia entre las puntuaciones entre la semana de inicio y la 8ª:

El estado físico y funcional es puntuado con 13,7 de media (10-16) al inicio, y 14,2 (9-16) en la semana 8ª.

El ambiente familiar y social, en la 1ª semana se puntúa como 19 (14-21), y en la 8ª como 19,3 (13-21). La puntuación del ítem referido a la vida sexual del paciente no se modifica entre la 1ª y la 8ª semana, siendo de 0,8 de media (0-2).

El estado emocional se puntúa: 13,1 (9-15) al inicio, y 12,7 (9-12) en la semana 8ª.

La capacidad de funcionamiento personal: en la semana 1ª la media de puntos es 14 (12-18), y en la 8ª 13,8 (11-16).

En otras preocupaciones: en la semana de inicio 35,2 (32-39); y en la 8ª 36,5 (33-40)

Entre los 2 grupos vimos que de los 55 pacientes respondedores, 36 (65,4%) habían mejorado su calidad de vida mientras que 19 (29,2%) no experimentaron cambios. Entre los no respondedores, 3 (23%) habían mejorado y 10 (76,9%) no. Estas diferencias sí alcanzaron rango de significación estadística ($p=0,03$)

En nuestro estudio se aprecia mejoría en la calidad de vida con una Hb media de 12,2 gr/dl.

5. DISCUSIÓN

Ya hemos visto en el apartado correspondiente los pacientes que han sido objeto del estudio así como las pruebas analíticas realizadas. Del mismo modo los resultados obtenidos se han expuesto ampliamente en el capítulo anterior, por lo que vamos a limitarnos a discutir los datos obtenidos comparándolos con los expuestos en los principales estudios publicados al respecto.

5.1. VARIABLES CUANTITATIVAS

5.1.1. EDAD

Analizamos este parámetro porque hay estudios que defienden que la edad menor a 60 años puede considerarse un factor predictivo de respuesta al tratamiento con eritropoyetina. Una de las causas de esta diferente respuesta sería que en los pacientes de edad avanzada (>65 años) existe un envejecimiento de la médula ósea que podría producir una peor respuesta eritropoyética ²⁰⁷. Pero existen trabajos en campos como la cirugía ortopédica que se practica fundamentalmente en personas de edad avanzada (más del 70% de los pacientes son >65 años), en los que el tratamiento con proteínas eritropoyéticas previo a la cirugía produce una importante reducción del número de transfusiones perioperatorias, luego es altamente eficaz ²⁰⁸. Además, en las últimas directrices sobre el uso de proteínas eritropoyéticas de la EORTC, publicadas en EJC (European Journal of Cancer), encontramos que los pacientes ancianos obtienen los mismos efectos beneficiosos que los pacientes de menor edad con la eritropoyetina ⁵⁸.

En nuestra población la edad media de los pacientes respondedores fue de 61 años y la de los no respondedores fue de 62 años. Prácticamente era igual en ambos grupos de pacientes de forma que no hemos podido considerarla factor predictivo de respuesta al tratamiento con agentes eritropoyéticos.

5.1.2. Hb DE INICIO

La cifra de Hb de inicio fue de 10,2 g/dl de media en los pacientes respondedores y 10,01g/dl en los no respondedores. Todos los pacientes tenían sintomatología anémica que afectaba a su calidad de vida.

En nuestro estudio no se han podido encontrar diferencias significativas en cuanto a la Hb basal ya que era casi la misma cifra en ambos grupos.

En las directrices sobre el uso de proteínas eritropoyéticas publicadas en 2002 de la ASCO y la ASH se recomienda comenzar a tratar con Hb menor ó igual a 10g/dl, y se considera que las circunstancias clínicas determinan el empleo de eritropoyetina en pacientes con una anemia menos grave (Hb 10-12 g/dl).

Las recientes directrices publicadas por la EORTC en julio/2004 son muy similares, se recomienda el inicio del tratamiento con proteínas eritropoyéticas a una concentración de Hb de 9-11 g/dl, en función de los síntomas causados por la anemia. Esta recomendación es de grado A porque existe evidencia de nivel 1 en la bibliografía que la avala.

Hay estudios que quieren dar a la Hb basal del paciente, valor como factor predictivo de respuesta, Östeborg y sus colaboradores ¹⁶⁷ la incluyen entre los factores asociados más claramente a un bajo riesgo de fracaso: Hb>9g/dl, recuento plaquetario >100x10⁹, menor necesidad de transfusiones antes del estudio. Los análisis de subgrupos demostraron que la probabilidad de respuesta a la epoetina beta aumentaba en los pacientes con una Hb alta (51%), en comparación con los que tenían un valor bajo (26%). Pero no existen estudios que comparen el efecto de diferentes valores de Hb basal en la respuesta al tratamiento.

5.1.3. Hb A LAS 2 SEMANAS DE TRATAMIENTO

En nuestro estudio el valor de la Hb a la semana 2ª del tratamiento era de: 11,75 g/dl en los pacientes respondedores y de 10.60 g/dl en los no respondedores. Las diferencias respecto a las Hb de inicio eran: 1,55 g/dl en respondedores y 0.59 g/dl en no respondedores. En los pacientes respondedores el incremento de la Hb es superior y este resultado estadísticamente significativo.

El modelo predictivo de Beguin ⁴ combina la existencia de una cifra de EPO endógena inferior a 100 mU/MI junto con el incremento de la cifra de Hb en al menos 0,5 g/dl tras 2 semanas de tratamiento. El estudio de Cazzola ¹⁸⁷ también defiende que el cambio en la Hb entre la semanas 1 y 3 es un indicador precoz de respuesta.

A pesar de estos trabajos las últimas directrices de la EORTC no consideran que incremento de la Hb en la semana 2 sea un factor predictivo de respuesta a la eritropoyetina exógena ⁵⁸.

5.1.4. Hb ALCANZADA

La Hb alcanzada fue de 11.9 g/dl de media. (12.3 g/dl de media en los pacientes respondedores, 10g/dl en los no respondedores). Y la respuesta al tratamiento se acompaña de una mejoría de la calidad de vida (en el 65,4% de los pacientes respondedores) medida por la escala FACT-An ²⁰⁶, como detallaremos más adelante. Los pacientes en los que la mejora de la calidad de vida es ostensible alcanzan una Hb media de 12,2 gr/dl(11,9-13,4).

La últimas recomendaciones dicen que el objetivo de concentración de Hb debe ser de 12-13 g/dl. Nuestros resultados entran en el rango que valora la EORTC.

En la revisión realizada encontramos que ninguno de los estudios publicados aborda específicamente la correlación entre el objetivo de concentración de Hb y el efecto beneficioso clínico.

Demetri y sus colaboradores publicaron en J Clin Oncol que las concentraciones de Hb mostraron una correlación positiva con la mejora de la CdV medida por los cambios de la escala FACT-An en la puntuación total y las de las subescalas, si bien el estudio no relacionó estos efectos favorables con un objetivo específico de Hb ¹⁵⁹.

Nos atrevemos a opinar que probablemente tendríamos que tener en cuenta también la Hb previa a la enfermedad que tenía el paciente. Un paciente habituado a niveles altos de Hb (>14gr/dl) tendrá más clínica cuando sus niveles bajen a 9-10gr/dl que un paciente habituado a niveles más bajos (11-12gr/dl). Probablemente el primer paciente alcanzará respuesta clínica con niveles de Hb más elevados. Aunque esto está sin demostrar.

5.1.5. EFECTO DE LAS PROTEÍNAS ERITROPOYÉTICAS SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE Hb

En nuestro estudio los pacientes respondedores (55, 80.8%) experimentaron un incremento respecta a los niveles basales de Hb de 2.1 g/dl de media.

Este resultado positivo concuerda con los datos de la literatura, se describen unas tasas de respuesta de Hb significativamente superiores en los pacientes tratados con proteínas eritropoyéticas con respecto a los controles. En 17 estudios y un metaanálisis se valoró la evidencia como de nivel 1. En siete de ellos se utilizó epoetina alfa ^{169, 210-214}, en cuatro epoetina beta ^{156,167,171,186}, en tres darbepoetina alfa ^{191,215,216} y en cuatro rHuEPO sin especificar ^{170,217-219}.

5.1.6. LÍNEAS PREVIAS DE TRATAMIENTO

Nuestros pacientes, respondedores y no respondedores habían llevado previamente al estudio una línea de tratamiento quimioterápico en ambos grupos (de cero a tres líneas previas). Por ello no podemos valorar si esta variable pudo afectar al tratamiento con eritropoyetina.

Podríamos suponer que los pacientes más politratados al tener mayor desgaste medular, hicieran peor respuesta a los agentes eritropoyéticos. Pero no hemos encontrado bibliografía al respecto.

5.1.7. VARIABLES ANALÍTICAS DE RUTINA

Las variables analíticas de rutina recogidas en este estudio son : creatinina, GOT, GPT, GGT, LDH, FA, bilirrubina total, sideremia, transferrina, ferritina, vitamina B12, ácido fólico, haptoglobina, leucocitos, reticulocitos.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las siguientes variables: creatinina, GOT, LDH, FA, GGT, bilirrubina total, sideremia, transferrina, vitamina B12, ácido fólico, leucocitos y reticulocitos.

Esto demuestra que nuestros pacientes no tenían déficits de vitaminas ó de hierro, ni alteraciones en la función hepática o renal, o procesos infecciosos que pudieran justificar ó agravar su anemia.

Se obtienen diferencias significativas en tres variables analíticas de rutina: GPT, ferritina y haptoglobina.

Los valores de GPT son más altos en respondedores (16,7 U/L) que en no respondedores (8,7U/L). Pero en ambos grupos se encuentran dentro de los límites de la normalidad.

Los niveles de ferritina en sangre son menores en respondedores (137,8 ng/ml) que en el grupo de no respondedores (206 ng/ml), como ocurre en la variable anterior también se encuentran dentro del rango considerado normal.

Estos dos hechos no tienen ninguna repercusión clínica.

Los niveles de haptoglobina son algo superiores a la normalidad como media en el grupo de no respondedores (435 mg/dL), y más bajos en el grupo de respondedores (243 mg/dL). Esta diferencia es estadísticamente significativa, pero la cifra más baja de haptoglobina esta dentro del rango normal (no indica hemólisis) y además se da en el grupo de pacientes respondedores.

5.1.8. RECUENTO PLAQUETARIO BASAL

Analizamos esta variable se han escrito artículos que la consideran factor predictivo de respuesta a la eritropoyetina. Östeborg y sus colaboradores ¹⁶⁷ observaron que un recuento plaquetario basal mayor ó igual a 100×10^9 células/l (asociado a una Hb > 9g/dl y a una menos necesidad de transfusiones antes del tratamiento), podía ser un factor predictivo de respuesta. En su estudio la probabilidad de respuesta a la epoetina beta era mayor en los pacientes con recuento plaquetario alto (55%), respectos a los que tenían un recuento plaquetario bajo (21%).

En nuestro estudio los pacientes tenían un recuento plaquetario alto ($>100 \times 10^9$) en ambos grupos (respondedores y no respondedores). De forma que no hemos podido encontrar diferencias en esta variable.

5.1.9. EPO ENDÓGENA

En los pacientes anémicos con cánceres tanto sólidos como hematológicos los niveles séricos de eritropoyetina son significativamente inferiores a los que presentan los pacientes sin enfermedades neoplásicas pero con concentraciones de Hb similares debido a la anemia ferropénica. En la anemia ferropénica, la hipoxia originada por la baja concentración de Hb estimula la producción de eritropoyetina y existe una relación inversa entre las concentraciones de hemoglobina y las de eritropoyetina. Se desconoce la causa pero esta relación no se da en los pacientes con cáncer. Por este motivo sería razonable pensar que al aumentar de forma exógena los niveles de eritropoyetina en los pacientes con cáncer que tienen una concentración no acorde a su nivel de Hb, mejoraríamos su anemia. Luego se podría considerar el nivel bajo de eritropoyetina en sangre (inadecuado en relación con el grado de anemia existente) como un factor predictivo de respuesta al tratamiento con proteínas eritropoyéticas.

En en pacientes con enfermedades malignas hematológicas este hecho se ha demostrado: la concentración de **EPO endógena** por debajo de 100 mUI/ml es un factor significativo en la predicción de respuesta ^{4,156,171,186,187} al tratamiento con agentes eritropoyéticos.

Sin embargo, en los pacientes con tumores sólidos el efecto de las concentraciones de EPO endógena sobre la respuesta al tratamiento no está tan bien establecido. En los trabajos publicados al respecto se obtienen evidencias contradictorias ^{156,159,220}. Dado que parece lógico pensar que entre los tumores sólidos y los hematológicos no tendría que haber diferencias en este sentido, parecen necesarios nuevos estudios sobre el valor predictivo de la eritropoyetina en sangre en relación al nivel de anemia existente, en pacientes con tumores no hematológicos.

En nuestro trabajo los niveles de EPO endógena previos al tratamiento son de media más altos (84,6 mUI/ml) en los pacientes respondedores que en los no respondedores (36,8 mUI/ml) estos resultados son contrarios a lo esperado y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$); en ambos grupos los valores son menores de 100 mUI/ml (nivel considerado en los trabajos con tumores hematológicos comentados anteriormente).

Obtenemos pues unos resultados, que no nos permiten dar la EPO basal valor como factor predictivo de respuesta.

5.1.10. RECEPTOR DE LA TRANSFERRINA EN SUERO (RsTrf)

En el estudio de Cazola ¹⁸⁷ que incluye pacientes con enfermedades malignas linfoproliferativas con bajos niveles de EPO endógena que son tratados con epoetina beta, se observó que los cambios respecto a la situación basal en las concentraciones de receptores de transferrina en suero en las semanas 2 y 3, era un indicador precoz de respuesta al tratamiento. En las directrices de la EORTC para el uso de las proteínas eritropoyéticas en pacientes con cáncer⁵⁸, no se considera que haya suficiente evidencia como para dar al RsTrf validez como predictor de respuesta.

En nuestro trabajo lo que vemos es que de media, el RsTrf está elevado en ambos grupos por encima de la normalidad, pero es más alto en los pacientes no respondedores (14,8 mg/L) que en los respondedores (6,6mg/L) y la diferencia es estadísticamente significativa. Luego no podemos considerar al RsTrf predictor de respuesta en este estudio.

5.1.11. CITOQUINAS INFLAMATORIAS: INTERLEUQUINA-6 (IL-6), FACTOR DE NECROSIS TUMORAL alfa (TNF-alfa)

Existen pruebas de que las citoquinas inflamatorias intervienen en la patogenia de la anemia hipoproliferativa de las enfermedades crónicas, incluida la infección la inflamación y el cáncer.

Debido a que las infecciones y los procesos inflamatorios producen la activación de los macrófagos y linfocitos productores de citoquinas, se han llevado a cabo estudios in vitro para investigar si las citoquinas inflamatorias influyen en la síntesis de EPO. De ellos resulta que la IL-1 (alfa y beta), la IL-6, el TNF-alfa, el interferon gamma y el factor de crecimiento transformador beta ejercen diversas acciones fundamentales, de las que destacan la inhibición de la producción de EPO en respuesta a la hipoxia, el bloqueo del receptor celular de la misma y un incremento de la apoptosis eritroide, condicionando una eritropoyesis insuficiente y una hiporrespuesta al grado de anemia^{6,7,16,17,18}.

Las IL y el TNF-alfa se encuentran frecuentemente elevados en los pacientes con cáncer⁶.

Para poderlas considerar factores predictivos de respuesta en nuestro estudio, las variables analizadas: IL-6 y TNF-alfa, tendrían que ser más altas en los pacientes no respondedores. Los resultados obtenidos son los siguientes:

- La IL-6 está por encima de los valores normales en ambos grupos: 16,4 pg/ml en respondedores, 18,6 pg/ml en no respondedores. El valor es algo más elevado en los no respondedores pero diferencia no es estadísticamente significativa. Luego esta variable no es predictora de la respuesta al tratamiento con eritropoyetina en nuestros pacientes.
- El TNF alfa se encuentra en rango normal (< 87pg/ml) en ambos grupos. Dentro de estos valores normales, es más alto en los pacientes respondedores (24 pg/ml) respecto a los no respondedores (14,2 pg/ml), y la diferencia alcanza significación estadística. Por ello no podemos dar al TNF-alfa valor como predictor de respuesta en nuestro estudio.

En el artículo que recoge las recomendaciones para el uso de los agentes eritropoyéticos de las sociedades americanas de Oncología (ASCO) y Hematología (ASH) de 2002¹⁶⁶, y en las directrices de la EORTC publicadas en 2004⁵⁸ no se hace ninguna referencia a las citoquinas inflamatorias.

Al llevar a cabo el estudio de regresión lineal simple entre ambos grupos de pacientes para intentar obtener factores predictivos de respuesta al tratamiento, se vio que, a pesar de las diferencias obtenidas entre los grupos en determinadas variables, no existía poder predictivo de respuesta para ninguna de ellas. Como, por otra parte, se describe en la literatura⁵⁸: las actuales recomendaciones para el uso de la eritropoyetina de la EORTC concluyen que **no hay factores predictivos de respuesta** que puedan aplicarse de manera sistemática en la práctica clínica; una concentración sérica baja de EPO en relación al grado de anemia (en especial en enfermedades malignas hematológicas) es el único factor predictivo confirmado que tiene cierta importancia. En los tumores sólidos esto no está claro todavía^{156,159,220}, hacen falta más estudios confirmatorios.

5.2. VARIABLES CUALITATIVAS

5.2.1. SEXO

Con respecto al sexo, en nuestro estudio predomina el masculino (64,8%) dado que la patología registrada (neoplasia de pulmón, vejiga) es más frecuente en el varón ²²¹.

El sexo de los pacientes no influyó en la respuesta ó no al tratamiento.

En ningún estudio revisado, ni en las fichas técnicas de las proteínas eritropoyéticas se habla de diferente respuesta a la eritropoyetina según el sexo del paciente.

5.2.2. ESTADÍO

Los pacientes fueron divididos en: metastásicos ó no metastásicos.

No se ha encontrado en la bibliografía revisada, ningún estudio que hable de la influencia de la carga tumoral en la respuesta a la eritropoyetina. Las directrices conjuntas de ASH y ASCO de 2002 ¹⁶⁶ y las directrices de la EORTC ⁵⁸ tampoco valoran este punto.

Podría plantearse la hipótesis de que los pacientes metastásicos al tener mayor carga tumoral pudieran tener alteraciones inmunitarias (aumento de citoquinas inflamatorias...) que les hiciesen responder peor al tratamiento.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas. Los pacientes metastásicos responden a las proteínas eritropoyéticas igual que los no metastásicos.

5.2.3. TIPO DE TUMOR

En cuanto a los diagnósticos de base, el mayor número de casos corresponde al cáncer de pulmón, seguido del cáncer de mama y del cáncer colorrectal. La cuarta localización en frecuencia es el área urogenital.

Este orden no coincide con el de los casos más frecuentes de la Unidad de Oncología de Hospital de Tudela. En nuestra Unidad la patología más frecuente es la colorrectal, seguida del cáncer de mama, la neoplasia de pulmón ocupa el tercer lugar y el cuarto la urogenital (vejiga y vías urinarias, testículo). Pero si coincide con la incidencia de anemia por patologías recogida en la literatura, al inicio y durante el tratamiento quimioterápico. En el estudio ECAS encontramos que la incidencia de anemia fue máxima en los

pacientes con cáncer de pulmón ⁵. Esto es debido entre otras razones al tipo de tratamiento quimioterápico administrado en esta patología, que suele incluir platino.

No encontramos diferencias significativas entre respondedores y no respondedores en ningún tipo de tumor analizado en nuestros pacientes.

Demetri y sus colaboradores publicaron ya en 1998 que el beneficio obtenido por el tratamiento con eritropoyetina es independiente de la enfermedad tumoral que se padezca ¹⁵⁹.

5.2.4. TEST DE COOMBS DIRECTO

El Test de Coombs directo solamente fue positivo en 2 pacientes del total (2,94) y en solo una ocasión de las 4 veces que se analizaba por paciente (al inicio, semana 4ª, semana 8ª, semana 12ª). Ambos pacientes pertenecían al grupo de respondedores.

Al hacer el cálculo estadístico de las diferencias entre ambos grupos la $p= 0,48$, no es significativa. Clínicamente no tuvo repercusión ni se observó componente hemolítico.

5.2.5. TRATAMIENTO PREVIO CON RADIOTERAPIA

Al diseñar el estudio nos planteamos que la radioterapia previa recibida podría influir en el tratamiento al producir toxicidad medular crónica en algunos casos ²²².

En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas en la respuesta entre los pacientes que han recibido radioterapia previa (meses antes) al tratamiento con agentes eritropoyéticos. Existen muy pocos estudios sobre tratamiento con eritropoyetina y radioterapia, por ello todas las recomendaciones que da la EORTC de tratamiento en esta especialidad son iguales a las del tratamiento con agentes quimioterápicos, pero solo se consideran de nivel D ⁵⁸. Y no se ha encontrado ninguna referencia sobre el posible efecto nocivo o no, de la radioterapia administrada meses antes del tratamiento con eritropoyetina.

En el estudio de Henke y colaboradores publicado en Lancet en 2003 vemos una menor supervivencia en los pacientes diagnosticados de neoplasias de cabeza y cuello tratados con eritropoyetina durante el tratamiento con radioterapia ⁵⁵. Se trata de un estudio muy controvertido que junto con otro también negativo para supervivencia en pacientes con

neoplasia de mama metastásica en tratamiento quimioterápico ⁵⁶, motivaron una revisión del uso de las proteínas eritropoyéticas por parte de la Food and Drug Administration (FDA). El Oncology Drugs Advisory Comité (ODAC) y el grupo de trabajo de la EORTC, llegaron a la conclusión de que los datos actualmente existentes son insuficientes para determinar el impacto de las proteínas eritropoyéticas sobre el crecimiento tumoral o la supervivencia de los pacientes con cáncer. El grupo de la FDA acordó que eran necesarios nuevos estudios para dar respuesta definitiva a estas preguntas. Este tema se comenta más ampliamente en la Introducción de esta Tesis Doctoral (pags 13 y 14).

5.2.6. EL TRATAMIENTO CON PLATINO

Uno de los agentes quimioterápicos más anemizantes, no ha influido en la respuesta al tratamiento de nuestros pacientes. En el estudio ECAS ⁵ se recoge que la incidencia de anemia en los pacientes en tratamiento quimioterápico es superior en los afectos de cáncer de pulmón y enfermedades malignas ginecológicas. Los tratamientos de estos dos grupos de pacientes suelen incluir platino. Pero en ese estudio, ni en la revisión de la EORTC ⁵⁸ se dice nada de que estos pacientes respondan peor al tratamiento con proteínas eritropoyéticas.

5.2.7. TIPO DE PROTEÍNA ERITROPOYÉTICA ADMINISTRADA

Se inició tratamiento con r-huEPO asociado a sulfato ferroso, utilizando los siguientes fármacos y dosificaciones:

- Epoetina alfa a dosis de 40.000UI/semanal sc: 38p (55,8%)
- Epoetina beta a dosis de 30.000UI/semanal sc: 21p (30,8%)
- Darbepoetina alfa a dosis de 150µg/semanal sc: 6p (8,8%)
- Darbepoetina alfa a dosis de 500 µg/3 semanas sc: 3p (4,4%)

El cálculo de chi-cuadrado no demostró diferencias de significación estadística entre los grupos de respondedores ó por el tipo de eritropoyetina utilizada.

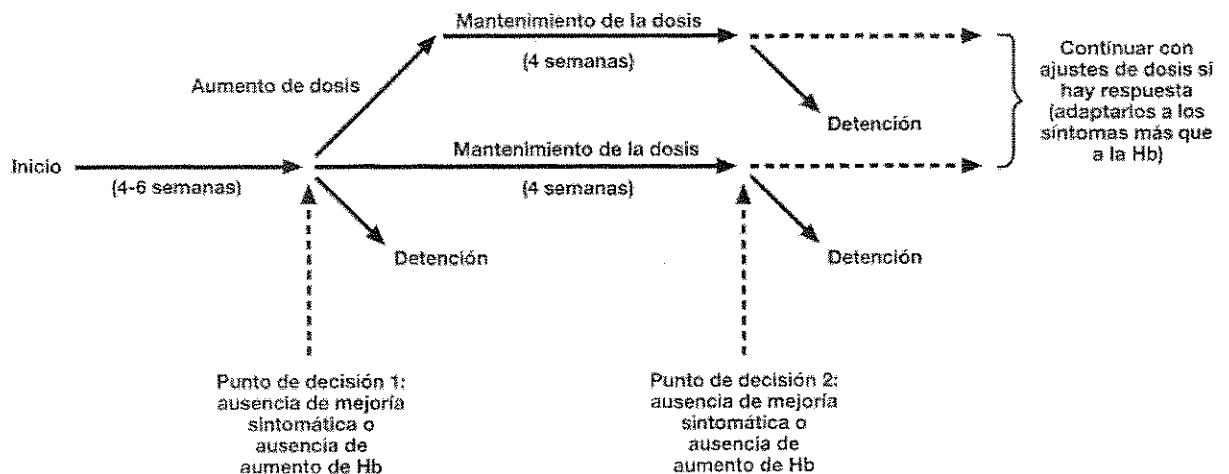
En la literatura no encontramos artículos comparativos de peso que encuentren diferencias en las respuestas entre unas y otras eritropoyetinas.

En cuanto a la dosis de EPO a administrar, existen diversos modelos, todos ellos de aplicación habitual y con eficacia demostrada, que varían desde el empleo de 150-300 U/Kg. 3 veces por semana hasta las dosis fijas de 40000-60000 U/semana.

Ambos métodos han permitido obtener aumentos predecibles de hemoglobina de 1 g/dL en la semana 4 y de 2 g/dL en la semana 8 ^{220,224,225}. Otras pautas, con dosis de carga de 60000 hasta 120000 U cada 3 semanas podrían ser de utilidad en determinados grupos de pacientes que reciban quimioterapia de mayor intensidad ²²³.

Las recomendaciones del grupo de trabajo europeo ⁵⁸ nos dicen que:

- A. Dentro de unos límites de peso corporal razonables, deben utilizarse dosis fijas de proteínas eritropoyéticas. Se trata de una recomendación de grado B ^{226,227}.
- B. Se recomienda la administración de proteínas eritropoyéticas según el siguiente esquema:
 1. Valoración a la 4-6 semanas, si no hay respuesta aumento de la dosis.
 2. Valoración a la semana 8-10, si no hay respuesta suspender el tratamiento
 3. Si hay respuesta a cualquiera de esos puntos continuar con la dosis que esté siendo eficaz.



Sin embargo, la decisión de aumentar la dosis no puede recomendarse de manera general y debe tomarse de manera individualizada (Nivel de evidencia II). El tratamiento debe mantenerse mientras las concentraciones de hemoglobina se mantengan en valores $\leq 120-130$ g/l y los pacientes presenten una mejoría sintomática. En los pacientes que alcanzan el objetivo de Hb, debe hacerse repetidamente un ajuste individualizado de la dosis de mantenimiento efectiva más baja (grado D).

A pesar del uso frecuente de epoetina alfa una vez por semana (40.000 UI), existe una evidencia limitada para respaldar esta pauta de administración (grado de recomendación C).

La aplicación una vez por semana de epoetina beta (30.000 UI) ha resultado eficaz en pacientes con enfermedades malignas hematológicas no mieloides (grado de recomendación E).

Puede recomendarse la administración una vez por semana de darbepoetina alfa (2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (grado de recomendación A).

En la actualidad existe una evidencia limitada que respalda el uso de darbepoetina alfa en intervalos de administración de 2, 3 ó 4 semanas (grado de recomendación C). El estudio más importante que avala esta frecuencia de administración es el de Smith ²²⁸.

Actualmente no puede recomendarse el empleo de dosis iniciales más altas de proteínas eritropoyéticas como enfoque estándar con epoetina alfa (grado D) o epoetina beta (grado D), pero existe una evidencia limitada que respalda el empleo de darbepoetina alfa (grado B). En el estudio de Smith ²²⁸ comentado anteriormente, se obtuvo una evidencia de nivel III que indicaba que las dosis más altas de proteínas eritropoyéticas producen unas respuestas hematológicas superiores.

Serán necesarios más estudios al respecto.

5.2.8. ESTADO GENERAL (ECOG)

En cuanto al estado general (ECOG) al inicio del tratamiento, fue de 1 en 53 pacientes (78%), y de 2 en 15 pacientes (22%). Dado que son pacientes ambulatorios en tratamiento quimioterápico el ECOG tiene que ser mayor ó igual a 2. Con un ECOG

superior a 2 no se suele administrar quimioterapia (solo se hace en el caso de tumores muy quimiosensibles), y menos de forma ambulatoria.

Se vio que el 72% de los pacientes respondedores tenían ECOG 1, frente al 100% de los no respondedores. Pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

En la revisión bibliográfica realizada, no se ha encontrado información sobre como el estado general del paciente puede influir en la respuesta al tratamiento con eritropoyetina.

5.2.9. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos fueron: HTA en 2 pacientes (2,9%), síndrome gripal en 3 pacientes (4,4%), trombocitosis asintomática en 7 pacientes (10,2%). No se dieron fenómenos trombo-embólicos. No hubo diferencias en los grupos de respuesta.

En las fichas técnicas de los productos están descritos estos efectos secundarios ¹⁷³⁻¹⁷⁶.

La combinación de los resultados de 16 ensayos controlados y aleatorizados en un metaanálisis puso de manifiesto una elevación del riesgo de hipertensión de 1,25 veces con el tratamiento de rHuEPO en comparación con los controles ²¹⁹.

Los resultados de 12 ensayos que se incluyeron en un metaanálisis para valorar los fenómenos trombo-embólicos derivados del uso de eritropoyetina pusieron de manifiesto una elevación del riesgo de 1,55 veces en relación con los controles ²¹⁹.

La guía de la EORTC nos habla de un ligero aumento de los fenómenos tromboembólicos que puede estar relacionado con la concentración diana de la Hb alcanzada ⁵⁸. Por ello en la ficha técnica de la epoetina alfa ¹⁷³, se recomienda no pasar de 13gr/dl en hombres y mujeres para no aumentar los efectos secundarios relacionados con este tratamiento.

En nuestra población la frecuencia de hipertensión arterial y fenómenos tromboembólicos es inferior a la descrita.

5.2.10. TRANSFUSIONES

Se transfundió a 6 no respondedores (el 46 % de los que no respondieron) y ninguno de los respondedores. La diferencia entre ambos grupos es significativa ($p= 0,01$). Existen ya muchos estudios que demuestran que el tratamiento con proteínas eritropoyéticas disminuye el número de transfusiones ^{169,220,167,186,216,229}. Por ello las recomendaciones de la EORTC dicen textualmente que: "Los dos objetivos principales del tratamiento con proteínas eritropoyéticas deben ser la mejora de la calidad de vida y la evitación de transfusiones". El grado de recomendación es el más alto: A.

5.2.11. AUMENTO DE DOSIS

Se aumentó la dosis en los pacientes no respondedores de la siguiente forma: si en la semana 4ª la Hb no había subido 1gr por encima de la basal, aumentamos la dosis de Epo según la ficha técnica de cada producto (6 pacientes: Darbeopoetina 300µgr/semana; 4 pacientes: Epoetina beta 60UI/semana; 3 pacientes: Epoetina alfa 60UI/semana)(177-180). Y si en la semana 8ª no se había conseguido un aumento de al menos 1 gr. de Hb se suspendió el tratamiento.

Tan solo 2 pacientes de los 13 respondieron (15.3%) y continuaron el tratamiento hasta la 12ª semana.

A 6 pacientes finalmente se les transfundió por síndrome anémico.

Los estudios de Quirt y colaboradores ¹⁸³ y los de Pangalis y colaboradores ²³⁰ aportaron una evidencia indirecta de nivel III que indicaba que al aumentar la dosis de proteínas eritropoyéticas (epoetina alfa y rHuEPO sin especificar) en pacientes sin respuesta se producía un incremento posterior de la Hb. En las directrices de la EORTC ⁵⁸ se habla de un incremento absoluto del 8-18% en la respuesta de los pacientes no respondedores de inicio, al aumentar la dosis de eritropoyetina.

Nuestros pacientes se hallan dentro del rango de respuesta que da la EORTC.

5.2.12. CALIDAD DE VIDA (CdV)

La calidad de vida ha sido evaluada con la escala FACT-An ²⁰⁶.

En nuestros pacientes se vio una diferencia significativa en mejoría de calidad de vida a favor del grupo respondedor.

Este resultado coincide con el de artículos publicados con las diferentes proteínas eritropoyéticas: epoetina alfa ^{169,209-212}, epoetina beta ^{167,231}, darbepoetina alfa ^{191,216}, rHuEPO sin especificar ¹⁷⁰. En estos estudios los pacientes que alcanzaron respuesta de Hb experimentaron una mejora de la CdV superior a la de los pacientes sin respuesta. En la revisión de la EORTC se comprueba que existe una mejoría de la CdV de los pacientes con anemia inducida por quimioterapia y anemia de enfermedad crónica, al ser tratados con eritropoyetina (nivel de evidencia tipo I) ⁵⁸.

6. CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados expuestos hemos obtenido las siguientes conclusiones:

1. El tratamiento con eritropoyetina aumenta de forma satisfactoria el nivel de hemoglobina en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento antineoplásico.
2. En cuanto a los factores predictivos de respuesta al tratamiento con eritropoyetina:
 - El aumento en la concentración de hemoglobina a las dos semanas de tratamiento en nuestros pacientes sí ha resultado ser un factor predictivo positivo de respuesta a la eritropoyetina.
 - El nivel de eritropoyetina endógena no es un factor significativo en la predicción de respuesta en nuestra población de pacientes.
 - El cambio en el valor del receptor soluble de la transferrina a las 2 semanas de tratamiento no es factor predictivo de respuesta en nuestro estudio.
 - Los valores basales de las citoquinas inflamatorias analizadas (IL-6 y TNF-alfa) no se pueden utilizar para predecir la respuesta al tratamiento con eritropoyetina en este trabajo.
 - El resto de las variables analizadas no pueden ser consideradas como factores predictivos de respuesta a los agentes eritropoyéticos.
3. Debe iniciarse el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando la cifra de hemoglobina se sitúe entre 9 y 11 g/dL y aparezca síndrome anémico.
4. Debe suspenderse el tratamiento cuando la hemoglobina alcance valores comprendidos entre 12-13g/dL.
5. En los pacientes que responden al tratamiento mejora la calidad de vida de forma apreciable.
6. La respuesta al tratamiento, con la consiguiente mejoría clínica y analítica, hace que los pacientes respondedores no precisen terapia transfusional.
7. Todos los agentes eritropoyéticos y sus diversas dosificaciones han demostrado una eficacia similar.
8. No hemos encontrado efectos secundarios relevantes.

9. Consideramos que hacen falta más estudios que sobre este tema para poder determinar la dosis óptima de cada agente eritropoyético adaptada a la evolución de cada paciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson R, Roodman G. Hematologic manifestations of malignancy. *Dis Mon* 1989; 35: 726- 768.
2. Hyman GA. The anemia of cancer. *Am J Roentgenol* 1958; 79: 511-520.
3. Bunn PA, Ridgway EC. Paraneoplastic Syndromes. In: De Vita VT Jr, Holtman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 4th Edition. JB Lippincott Co., Philadelphia 1993; 2026-2071.
4. Tchekmedyian NS. Anemia in cancer patients: significance, epidemiology and current therapy. *Oncology* 2002Sep;16(9 suppl 10):17-24.
5. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., et al. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer* 40 (2004) 2293-2306.
6. Doweiko JP, Goldberg MA. Erythropoietin therapy in cancer patients. *Oncology* 1991, 5: 31-37.
7. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *New Engl J Med* 1990; 322: 1689-1692.
8. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Sem Hematol* 1966; 3: 35 1-375.
9. Cox R, Musial T, Gyde OHB. Reduced erythropoietin levels as a cause of anaemia in patients with lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 511-514.
10. Anemia en el paciente oncológico. Murillo L, Polo E, Grandez R.. En: Jose M^a Domingo Ed. *Avances en medicina transfusional*. Editorial Entheos. Madrid. 2005 (En prensa)
11. Ludwig H, Ritz E, Leitgeb C, et al. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors. *Ann Oncol* 1993a; 4: 161-167.
12. Skillings JR, Gwadry Sridhar F, Wong C, et al. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 22-25.
13. Zucker S, Friedman S, Lysik RM. Bone marrow erythropoiesis in the anemia of infection, inflammation and malignancy. *J Clin Invest* 1974; 53: 1132-1138.
14. Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, et al. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer* 1983; 57: 1101-1106.
15. Boyd HK, Lappin TRJ. Erythropoietin deficiency in the anaemia of chronic disorders. *Eur J Haematol* 1991;46: 198-201.
16. Díaz Rubio, E. Eritropoyetina en oncología. En: Valderrábano F. Eds. *Eritropoyetina humana recombinante*. Barcelona . Masson.1998: 243-255.
17. Yu X, Lin CS, Costantini F et al. The human erythropoietin receptor gene rescues erythropoiesis and developmental defects in the erythropoietin receptor null mouse. *Blood* 2001;98:475-477.
18. Jelkmann WEB, Fandrey J, Frede S, et al. Inhibition of erythropoietin production by cytokines: implications for the anemia involved in inflammatory states. *Ann NY Acad Sci* 1994; 718: 300- 311.

19. Miller CB. Chemotherapy - induced anemia. In: Gurland HJ, Moran J, Samtleben W, Scigalla P, Wieczorek L (eds). Erythropoietin in Renal and Non-renal Anemias. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 1991; 88: 248-251.
20. Gasparini G, Testolin A, Maluta S, et al. Treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with concurrent radio chemotherapy: randomized comparison of cisplatin versus carboplatin. Int J Oncol 1993;2: 185-190.
21. Mori K, Saito Y, Tominaga K. Phase II study of cisplatin continuous infusion plus vindesine in the treatment of non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol 1992; 15: 344-347.
22. Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, et al. Chemo-radiotherapy in patients with local advanced nasopharyngeal carcinoma: a radiation therapy oncology group study. J Clin Oncol 1990; 8: 1342-1351.
23. Castello MA, Clerico A, Deb G, et al. High-dose carboplatin in combination with etoposide (IET regimen) for childhood brain tumors. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12: 297-300.
24. Macchiarini P, Chella A, Riva A, et al. Phase II feasibility study of high-dose epirubicin-based regimens for untreated patients with small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 1990; 13: 495-500.
25. Miller CB, Platanius LC, Mills SR, et al. Phase I-II trial of erythropoietin in the treatment of cisplatin-associated anemia. J Nat Cancer Inst 1992a; 84: 98-103.
26. Gebbia V, Valenza R, Rausa L. The in vitro effect of recombinant erythropoietin on cisplatin-induced inhibition of murine erythroid stem cells. Anticancer Res 1990; 10: 1779-1782.
27. Kaye SB, Lewis CR, Paul J, et al. Randomised study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. Lancet 1992; 340: 329-333.
28. Canetta R, Rozenzweig M, Carter SK. Carboplatin: the clinical spectrum to date. Cancer Treat Rev 1985; 12(suppl. A):125-136.
29. Abels RI. Erythropoietin for anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 1993; 29A (suppl. 2): S2- S8.
30. Gastineau DA and Hoagland HC. Hematologic effects of chemotherapy. Seminars in oncology Vol 19 (5):1992;543-550.
31. Gale RP. Antineoplastic chemotherapy myelosuppression: mechanisms and new approaches. Exp Hematol 1985; 13 (suppl.16): 3-7.
32. Matsumoto T, Endoh K, Kamisano K, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on anticancer drug-induced anaemia. Br J Haematol 1990; 75: 463-468.
33. Bray GL, Reaman GH. Erythropoietin deficiency: a complication of cisplatin therapy and its treatment with recombinant human erythropoietin. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991; 13: 426- 430.
34. Rothmann SA, Paul P, Weick JK, et al. Effect of cis-diamminedichloro platinum on erythropoietin production and hematopoietic progenitor cells. Int J Cell Cloning 1985; 3: 415-423.
35. Miller CB, Jones RJ, Zahurak ML, et al. Impaired erythropoietin response to anaemia after bone marrow transplantation. Blood 1992b; 80: 2677-2682.

36. Schapira L, Antin JH, Ransil BJ, et al. Serum erythropoietin levels in patients receiving intensive chemotherapy and radiotherapy. *Blood* 1990; 76: 2354-2359.
37. Demuyneck II, Boogaerts MA. Recombinant human erythropoietin in allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Erythropoiesis* 1993; 4: 73-79.
38. Doll DC, Weiss RB :Hemolytic anemia associated with antineoplastic agents. *Cancer treatment reports* 1985. Vol 69:777-782.
39. Efectos secundarios de la quimioterapia y su tratamiento. Toxicidad hematológica. García-Carbonero I, Díaz Rubio E. En: Díaz-Rubio E Ed.. *Oncología Médica*. Vol 2. Editorial Nova Sidonia Oncología. Grupo Aula Médica S.A. 1999.
40. Harrison LB, Shasha D, White C, et al. Radiotherapy-associated anemia: the scape of the problem. *Oncologist* 2000; 5 (Suppl 2):1-7.
41. Lavey RS, Dempsey HW. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *mt j Radiat Biol Phys* 1993; 27: 1147-1152.
42. Acht MJJ van, Hermans J, Boks DES et al. The prognostic value of haemoglobin and a decrease in haemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992;23:229-35.
43. Grogan M, Thomas GM, Melamed I et al. The importance of haemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86:1528-369.
44. Dische S. Radiotherapy and anaemia - the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991; suppl 20: 35-40.
45. Frenkel EP, Douglas CC, McCall MS. Hypoerythropoietinemia and anemia. *Arch mt Med* 1970; 125: 1050-1055
46. Bush RS, Jenkin RDT, Allt WEC, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer* 1978; 37 (suppl. 3): 302-306.
47. Poskitt TR. Radiation therapy and the role of red blood cell transfusion. *Cancer Invest* 1987; 5: 23 1-236.
48. Silver DF, Piver MS. Effects of recombinant human erythropoietin on the antitumor effect of cisplatin in SCID mice bearing human ovarian cancer: a possible oxygen effect. *Gynecol Oncol* 1999;73:280-284.
49. Mittelman M, Neumann D, Peled A et al. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models. *Proc Natl Aced Sci USA* 2001;98:5181-5186.
50. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: prospective randomized double-blind study. *Ann Surg* 2003, 237,417-421.
51. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;50:705-715.
52. Crawford J. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia. Review of clinical evidence. *Oncology* 2002;16(9 Suppl 10):41-53.
53. Caro JJ, Salas M, Ward A et al. Anemia as an independent factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001(15);91:2214-2221.

54. Blohmer JU, Minckwitz G, Paepke S et al. Sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs. without erythropoietin for patients with high-risk cervical cancer. Second analysis of a prospective, randomized, open and controlled AGO and NOGGO intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(abstract 823).
55. Henke M, Laszig R, Rube C, et al, Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2003, 362, 1255—1260.
56. Leyland-Jones B, On behalf of the BEST investigators and study group. *Lancet Oncol* 2003, 4, 459-460. Leyland-Jones B, On behalf of the BEST investigators and study group. *Lancet Oncol* 2003, 4, 459-460.
57. Brower V. Erythropoietin may impair, not improve, cancer survival. *Nat Med* 2003, 9,1439.
58. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *European Journal of Cancer* 40 (2004) 2201-2216.
59. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM et al. An Epidemiological review of anaemia in cancer chemotherapy in Canada. *Eur J Cancer* 1999 5; 31A:S5.
60. Wallerstein RO, Deisseroth AB. Bone marrow dysfunction in the cancer patient. in: DeVita VT Jr, Helimali S, Rosenberg SA (eds) *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 4th edition, JB Lippincott Co. Philadelphia 1993; 2262-2266.
61. Estey EH, Kurzrock R, Kantarjian HM, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood* 1992; 79: 882-887.
62. Petz LD, Tomasulo PA. Red cell transfusion. In: Kollins J, McCarthy U (eds). *Contemporary Transfusion Practice. Technical Workshop*, Arlington, American Association of Blood Banks 1987; pp. 1-26.
63. *Blood transfusion in clinical medicina*. PL Mollison, CP Engelfriet, M Contreras. Blackwell Science. Tenth Edition. 1997.
64. Estándares de acreditación en transfusión sanguínea. Comité de Acreditación Transfusional (AEHH/SETS), Mayo 2002.
65. *Technical Manual*. American Association of Blood Banks. 13th edition, 1999.
66. Complicaciones inmunes no hemolíticas de la transfusión. XV Congreso de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS). Libro de Simposios. Simposio 2:55-73, 2004.
67. Immunomodulatory effects of blood transfusion. EC Vamvakas, MA Blajchman. Eds. AABB Press, Bethesda, Maryland, 1999.
68. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*. PD Mintz. Ed. AABB Press, Bethesda, Maryland, 1999.
69. Council of Europe. Guide to preparation, use and quality assurance of blood components. Council of Europe Publishing 2000.
70. Llau JV. *Tratado de Hemostasia y Medicina Transfusional Perioperatoria*. Arán Ediciones SL. Madrid, 2003.
71. *Manual práctico de Medicina Transfusional*. L.Barbolla, E. Contreras, MM. Pujol. FEHH. 2002.
72. *L'autotransfusió*. Servei Català de la Salut.

73. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and Emerging Infectious Risks of Blood Transfusions. *JAMA* 2003; 289: 959-62
74. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. SETS. 2ª edición. 2003
75. Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative Autologous Donation Decreases Allogenic Transfusuion but Increases Exposure to All Red Blood Cell Transfusion. Meta-analysis ISPOt (International Study of Preoperative Transfusión Arch. Intern Med.1998; 158: 610-616.
76. Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Limat S, et al. Erythropoietin and preoperative autologous blood donation in the prevention of Hepatitis C infection: necessity or luxury? *Transfusion* 1999; 39: 933-93.
77. Sonnenberg FA, Gregory P, Yomtovian R et al. The cost-effectiveness of autologous transfusion revisited: implications of an increased risk of bacterial infection with allogeneic transfusion. *Transfusion* 1999; 39: 808-817.
78. Jackson BR, Busch MP, AuBuchon JP et al. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 2003; 43: 721-729.
79. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the clinically ill patient. *Crit care Med* 2002; 30 (10): 2249-2254.
80. Amato Ac, Pescatori M. Effect of Perioperative Blood Transfusions on Recurrence of Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 570-585.
81. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE et al. Allogenic Blood Transfusion increases the risk of postoperative Bacterial Infection: A Meta-analysis. *J Trauma* 2003; 54: 908-914
82. Sonnenberg FA, Gregory P, Yomtovian R et al. The cost-effectiveness of autologous transfusion revisited: implications of an increased risk of bacterial infection with allogeneic transfusion. *Transfusion* 1999; 39: 808-81.
83. Harper N, Royston D. Antifibrinolytic therapy during cardiac surgery. *Current Opinion Anaesthesiol* 1996; 9:46-53.
84. Lentschener C, Behamou D, Mercier F, Boyer-Neumann C, Smadja C, Wolf M, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg* 1997; 84: 857-881.
85. Janssens M, Joris J, David JL, Lemaire L, Lamy M. High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement surgery. *Anesthesiology* 1994; 80: 23-9.
86. García-Enguita MA, Ortega JP, Gomez C, Rasal S, Pascual A, Urieta-Solanas A. High dose aprotinin in complex total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1998;(S1):A270.
87. Llau JV, Aguilar G, Soliveres J, Minguez MF, Saz T, Belda FJ. Aprotinin administration reduces blood loss and transfusionrequirements in patients undergoing total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1998; 80(S1):A271.
88. Mannuci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983;308:8.
89. Agnelli G, Berrettini M, de Cunto M, Nenci GG. Desmopressin-induced improvement of abnormal coagulation in chronic liver disease (letter) . *Lancet* 1983; 1: 645.
90. Franck M, Sladen RN. Drugs to prevent and reverse anticoagulation. *Anesthesiology Clin North Am* 1999; 17: 799-811.

91. Dooley J, Papadakos PJ. Surgical field hemostasis. *Anesthesiology Clin North Am* 1999; 17: 881-94.
92. Brown RS, Thwaites BK, Morgan PD. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 1997; 85: 963-70.
93. Dryden PJ, O'Connor JP, Jamieson WR, Reid I, Ansley D, Sadeghi H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in reoperative cardiac surgery (see comments). *Can J Anaesth* 1997; 44: 934-41.
94. Ekbäck G, Axelsson K, Rytberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckström J, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg* 2000; 91: 1124-30.
95. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 434-40.
96. Hedner U. Novoseven[®] as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000; 11:107-111.
97. Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62:2193-2211.
98. Plaisier BR. Surgical perspectives to control bleeding in trauma. En: Smith CE, Rosenberg AD, Grande CM, eds. *Massive transfusion and control of hemorrhage in the trauma patient*. ITACCS, Baltimore 1999, 7-11.
99. Stoelting RK. Blood components and substitutes. En: Stoelting RK, ed: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Philadelphia, JB. Lippincott Company, 1991; pp 571-9.
100. Tan CC, Eckardt K-U, Firtl JD. Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. *Am J Physiol* 1992; 263: F474-F481.
101. Keller G, Kennedy M, Papayannopoulou T et al. Hematopoietic commitment during embryonic stem cells differentiation in culture. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 473-486.
102. Digicaylioglu M, Bichet S, Marti HH et al. Localization of specific erythropoietin binding sites in defined areas of the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3717-3720.
103. Schmitt RM Bruyns E, Snodgrass HR. Hematopoietic development of embryonic stem cells in vitro: Cytokine and receptor gene expression. *Genes Dev* 1991; 5:728-740.
104. Wu J, Liu X. , Jaenisch R et al. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell* 1995; 83: 59-67.
105. Recny MA, Scoble HA, Kim Y. Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin, identification of des-arginine 166 erythropoietin. *J Biol Chem* 1987; 262: 17156-17163.
106. Schmitt RM Bruyns E, Snodgrass HR. Hemato-poietic development of embryonic stem cells in vitro: Cytokine and receptor gene expression. *Genes Dev* 1991; 5:728-740.

107. Reissman KR. Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. *Blood* 1956; 5: 372-380.
108. Miyake T, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252: 5558-5564.
109. Lin F-K, Suggs S, Lin C-R et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7580-7584.
110. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-809.
111. Law ML, Cai C-Y, Lin F-K et al. Chromosomal assignment of the human erythropoietin gene and its DNA polymorphism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6920-6924.
112. Davis JM, Arakawa T. Characterization of recombinant human erythropoietin produced in Chinese hamster ovary cells. *Biochemistry* 1987; 26: 2633-2638.
113. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ et al. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 1988; 71: 524-527.
114. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ et al. Localization of cells producing erythropoietin in murine liver by in situ hybridization. *Blood* 1991; 77: 2497-2503.
115. Koury ST, Koury MJ, Bondurant MC et al. Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: Correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA and serum erythropoietin concentration. *Blood* 1989; 74: 645-651.
116. Zanjani ED, Ascensao JL, McGlave PB et al. Studies on the liver to kidney switch of erythropoietin production. *J Clin Invest* 1981; 67: 1183.
117. Tan CC, Eckardt K-U, Ratcliffe PJ. Organ distribution of erythropoietin messenger RNA in normal and uremic rats. *Kidney Int* 1991; 40: 69-76.
118. Kling PJ, Dragsten PR, Roberts RA et al. Iron deprivation increases erythropoietin production in vitro, in normal subjects and patients with malignancy. *Br J Haematol* 1996; 95: 241-248.
119. Bunn JF, Poyton RO. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev* 1996; 76: 839-885.
120. Goldberg MA, Gaut CC, Bunn HF. Erythropoietin mRNA levels are governed by both the rate of gene transcription and posttranscriptional events. *Blood* 1991; 77: 271-277.
121. Singh A, Eckardt KU, Zimmermann A et al. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest* 1993; 91: 251-56.
122. Spivak JL, Hogans BB. The in vitro metabolism of recombinant human erythropoietin in the rat. *Blood* 1989; 73: 90-99.
123. McMahon FG, Vargas R, Ryan M et al. Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. *Blood* 1990; 76: 1718-1722.
124. Emmanouel DS, Goldwasser E, Katz AI. Metabolism of pure human erythropoietin in the rat. *Am J Physiol* 1984; 247: F168-F176.
125. Piroso E, Erslev AJ, Flaharty K, Caro J. Erythropoietin life span in rats with hyperplastic and hypoplastic bone marrows. *Am J Hematol* 1991; 36:105-110.

126. Donahue RE, Wang EA, Kaufman RJ et al. Effects of N-linked carbohydrate on the in vivo properties of human GM-CSF. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51: 685-692.
127. D'Andrea AD, Lodish HF, Wong GG. Expression cloning of the murine erythropoietin receptor. *Cell* 1989; 57: 277-285.
128. Youssoufian H, Longmore G, Neumann D et al. Structure, function and activation of the erythropoietin receptor. *Blood* 1993; 81: 2223.
129. Anagnostou A et al. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5978-5982.
130. Masuda S, Nagao M, Takahata K et al. Functional erythropoietin receptor of the cells with neural characteristics. *J Biol Chem* 1993; 268: 11208-11216.
131. Winkelmann JC et al. The gene for human erythropoietin receptor: Analysis of the coding sequence and assignment to chromosome 19p. *Blood* 1990; 76: 24-30.
132. Sawyer ST, Hankins WD. The functional form of the erythropoietin receptor is a 78-kDa protein: correlation with cell surface expression, endocytosis, and phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6849-6853.
133. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6934-6938.
134. Wickrema A, Bondurant C, Krantz S. Abundance and stability of erythropoietin receptor mRNA in mouse erythroid progenitor cells. *Need Journal* 1991; 78: 2269-2275.
135. Wickrema A, Krantz SB, Winkelmann JC et al. Differentiation and erythropoietin receptor gene expression in human erythroid progenitor cells. *Blood* 1992; 80: 1940-1949.
136. Migliaccio AR, Jiang Y, Migliaccio JG. Transcriptional and postranscriptional regulation of the expression of the erythropoietin receptor gene in human erythropoietin-responsive cell lines. *Blood* 1993; 82: 3760-3769.
137. Langer CJ, Hirsch Fr, Cortes-Funes H et al. Targeted molecular mechanisms of epoetin alfa. *Lung Cancer* 2003; 41: S133-S145.
138. Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Ed Biblio stm. 1998.
139. Wide L, Bengtsson C, Birgegard G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol* 1989; 72: 85-90
140. Haga P, Cotes PM, Hill JA et al. Serum immunoreactive erythropoietin in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Blood* 1987; 70: 822-286.
141. Spivak JL, Hogans BB. Clinical evaluation of a radioimmunoassay for serum erythropoietin using reagents derived from recombinant erythropoietin. *Blood* 1987; 70: 143a.
142. Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory functions: Evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr* 1988; 113: 1015-1021.
143. Hochberg MC, Arnold CM, Hogans BB et al. Serum immunoreactive erythropoietin in rheumatoid arthritis: impaired response to anemia. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1318-1321.

144. Spivak JL, Bames DC, Fuchs E et al. Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA* 1989; 261: 3104-3107.
145. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1689-1692.
146. Means RTJr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-1647.
147. Piroso E, Erslev AJ, Caro J. Inappropriate increase in erythropoietin titres during chemotherapy. *Am J Hemat* 1989; 32: 248-254.
148. Klassen DK, Spivak JL. Hepatitis-related hepatic erythropoietin production. *Am J Med* 1990; 89: 684-686
149. Steegman JL, López J, Otero MJ, et al. Erythropoietin treatment in allogenic bone marrow transplantation (BTM). *Bone Marrow Transplant* 1992;10:541-546
150. Case DC Jr, Bukowski RB, Carey RW, et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:801-806.
151. Henry, DH and RI Abels, Recombinant human erythropoietin in the follow-up studies. *Seminars in oncology* 1994;21 sup 3:21-28
152. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anaemia with and without concomitant cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 1995;76: 2319-2329.
153. Pawilick M, Jassem J, Bosze P, et al. A multicenter study of recombinant erythropoietin alfa in the management of anaemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Anticancer drugs*. 1997; 8:949-957.
154. Ludwig H, Ritz E, Leitgeb C, et al. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors. *Ann Oncol* 1993a; 4: 161-167.
155. Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin associated anaemia: a randomized Double blind trial with placebo: *JCO*. 1994; 12:1058-1062
156. Oberhoff C, Neri B, Amadori D, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol* 1998, 9, 255-260.
157. Quirt. Sistic Treatment Programe Committee. *Cancer prev. Control* 1997; 1:241-248.
158. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al Impact of therapy with epoetina alfa on clinical outcomes in patients with non myeloid malignancies durig cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *JCO* 1997; 15: 1218-1234.
159. Demetri GD, Kris M, Wade J et al. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetina alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group *JCO*1998; 16:3412-3425.

160. Gabrilove JL, Einhorn LH, Livingston RB et al. Once-weekly dosing of epoetina alfa is similar to three times weekly dosing increasing haemoglobin and quality of life. *Proc ASCO* 1999; 18:574a
161. Dusenbery K, McGuire W, Carson L, et al. Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) increases hemoglobin during radiation therapy for cervix cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 1994;29:1079-1084
162. Lavey RS, Dempsey HW. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Biol Phys* 1993; 27: 1147-1152.
163. Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L, et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998, 77, 1996-2002.
164. Frommhold H, Guttenberger R, Henke M: The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy: The Freiburg Experience. *Strahlenther Onkol* 174:31-34, 1998 (suppl 4).
165. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, et al. Impact of haemoglobin level and the use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50:705-15.
166. Rizzo JO, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002, 20,4083-4107.
167. Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002, 20, 2486-2494
168. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002, 95, 888-895.
169. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW et al Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001. 19, 2865-2874.
170. Iconomou G, Koutras A, Rigopoulos A, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Effect of recombinant human erythropoietin on quality of life in cancer patients receiving chemotherapy: results of a randomized, controlled trial. *J Pain Sympt Manage* 2003, 25, 512-518.
171. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin b on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003, 88(7),988-995.
172. O'shaughnessy J, Vukelja S, Savin M, et al. Impact of epoetin alfa on cognitive function, asthenia, and quality of life in women with breast cancer receiving adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: analysis of 6-month follow-up data (abstract). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76(suppl 1):S138.
173. Ficha técnica Eprex* 20 de Octubre de 2004.
174. Ficha técnica Epopen* 12 de Julio de 2002.
175. Ficha técnica Aranesp* 9 de Septiembre de 2004.

176. Ficha técnica NeoRecormon* 23 de Febrero de 2004.
177. Egrie J, Browne JK. Development and Characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (Suppl. 3): 3-13.
178. Macdougall I. Novel Erythropoiesis Stimulating Protein. *Sem Nephrol* 2000;20:375-81.
179. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.nmd.no>. Fecha de acceso, 25 de Julio de 2001.
180. Macdougall I, Gray SJ, Lestón O, et al. Pharmacokinetics of Novel Erythropoiesis Stimulating Protein compared with Epoetina alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2392-5. Protocolo 960224.
181. Haselbelck A, Reigner B, Jordan P, et al. Pharmacokinetic and mode-of-action studies of CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator), a novel erythropoietic agent with an extended serum half-life. *Hematol J* 2003;4 (Suppl 2):271(A0907).
182. Reigner B, Jordan P, Pannier A, et al. CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator), a novel erythropoietic agent: dose-dependent response in phase I studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:A2493.
183. Quirt I, Robeson C, Lau CY, et al. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001, 19, 4126-4134.
184. Shasha D, George MJ, Harrison LB, et al. Once-weekly dosing of epoetina alfa increases haemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. *Cancer* 2003; 98:1072-1079.
185. Glimelius B, Linne T, Hoffman K, et al. Epoetin beta in the treatment of anemia in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16,434-440.
186. Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: a randomized multicenter study. *Blood* 1996, 87, 2675-2682.
187. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, Spicka I, Coif.er B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003, 122, 386-393.
188. Hedenus M, Hansen S, Taylor K, et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol* 2002, 119, 79-86.
189. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, Fleishman A, Rossi G, Colowick AB. A randomized, active-control, pilot trial of front-loaded dosing regimens of darbepoetin-alfa for the treatment of patients with anemia during chemotherapy for malignant disease. *Cancer* 2003, 97, 1312-1320.
190. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, et al. Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2002, 87, 268-276.
191. Kotasek D, Steger G, Faught W, et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumors receiving chemotherapy; results of a

- double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur J Cancer* 2003, 39, 2026-2034.
192. R. R. McKenzie, T. Mark, C. Tak Piech .Better early and overall hematologic outcomes and lower drug cost with epoetin alfa (EPO) compared to darbepoetin alfa (DARB) in colorectal patients. ASCO 2004. Abstract 232.
 193. Van Hout et al. ECCO 2003. *Eur J Cancer* 2003.
 194. Silver DF, Piver MS. Effects of recombinant human erythropoietin on the antitumor effect of cisplatin in SCID mice bearing human ovarian cancer: a possible oxygen effect. *Gynecol Oncol* 1999;73:280-284.
 195. Mittelman M, Neumann D, Peled A et al. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5181-5186.
 196. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;50:705-715.
 197. Dicato M. Anemia in cancer: some pathophysiological aspects. *The Oncologist* 2003;8 (suppl 1):19-21.
 198. Crawford J. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia. Review of clinical evidence. *Oncology* 2002;16(9 Suppl 10):41-53.
 199. Abels R. Erythropoietin for anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A:S2-S8.
 200. Cella D, Zagari MJ, Vandoros C et al. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvement in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population. *J Clin Oncol* 2003;21(2):366-373.
 201. Olsson AM, Svensson JH, Sundstrom J et al. Erythropoietin treatment in metastatic breast cancer. Effects on Hb, quality of life and need for transfusion. *Acta Oncol* 2002;41(6):517-524.
 202. Patrick DL, Gagnon DD, Zagari MJ et al. Assessing the clinical significance of health-related quality of life improvements in anaemic cancer patients receiving epoetin alfa. *Eur J Cancer* 2003;39(3):335-345.
 203. Fallowfield L, Gagnon D, Zagari M et al. Multivariate regression analyses of data from a randomised, double-blind, placebo-controlled study confirm quality of life benefit of epoetin alfa in patients receiving non-platinum chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;87(12):1341-1353.
 204. Casas F, Viñolas N, Ferrer F et al. Improvement in performance status after erythropoietin treatment in lung cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003;55(1):116-124.
 205. Cella D, Tulsky D, Gray G, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *JCO*. 1993; 11: 570-9.
 206. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia (FACT-An scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 34; 13-19, (suppl2), 1997.
 207. Penninx BW, Guaralnik JM, Onder G et al. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med* 2003; 115:104-10).

208. La eritropoyetina en cirugía ortopédica. Su papel futuro en una población que envejece. Bisbe E. En: Jose M^a Domingo Ed. Avances en medicina transfusional. Editorial Entheos. Madrid. 2005 (En prensa)
209. Abels RI, Larholt KM, Krantz KD, Bryant EC. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) for the treatment of anemia in cancer, *The Oncologist* 1996, 1, 140-150.
210. Pronzato P, Cortesi E, van der Rijt C, et al. Early intervention with epoetin alfa in breast cancer patients undergoing chemotherapy: Results of a randomized, multicenter, phase IIIb study (EPO-INT-47 Study Group). *Ann Oncol* 2002, 13(Suppl 5), 168., [abstr 6200].
211. Thomas II, McAdam KF, Thomas RJ, et al. Early intervention with epoetin alfa for treatment of anaemia and improvement of quality of life in cancer patients undergoing myelotoxic chemotherapy. *Ann Oncol* 2002, 13(Suppl 5), 177., [abstr 6531P].
212. Villkinson PM, Andersson H, Antonopoulos M. Early intervention with epoetin alfa treats anaemia and improves quality of life in ovarian cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer* 2001, 37(Suppl 6), S264., [abstr 980].
213. Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Hematol* 2001, 113, 172-179.
214. Blohmer JU, Würschmidt F, Petry U, et al, 6th interim analysis of a prospective, randomized, open and controlled AGO- and NOGGO-intergroup study: sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs without epoetin alfa for patients with high-risk cervical cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22,447., [abstr 1798].
215. Vansteenkiste J, Pirker R, Masauti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94, 12 11-1220
216. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003, 122, 394-403.
217. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93, 1204-1214.
218. Sloan JA, Witzig T, Silberstein P, et al. Quality of life, blood transfusions, and toxicity, in anemic patients with advanced cancer receiving weekly erythropoietin while on chemotherapy: results from a phase III randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2002, 100, 287a., [abstr 1103].
219. Bohlius JF, Langensiepen S, Schwarzer G, Bennett CL, Engert A. Does erythropoietin improve overall survival in the treatment of patients with malignant diseases? Results of a comprehensive metaanalysis. *Blood* 2003, 102. 203a., [abstr 709].
220. Abels RI, Larholt KM, Krantz KD, Bryant EC. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) for the treatment of anemia in cancer, *The Oncologist* 1996, 1, 140-150.
221. Jemal A, Ward E, Thun M. Cancer statistics. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 7th edition, JB Lippincott Co. Philadelphia 2005; 226-241.

222. Connell P, Maryk M, Hellman S. Clinical aspects of Radiation Oncology. In: DeVita VT Jr, Helimali S, Rosenberg SA (eds) *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 7th edition, JB Lippincott Co. Philadelphia 2005; 285-293.
223. Thomas II, McAdam KF, Thomas RJ, et al. Early intervention with epoetin alfa for treatment of anaemia and improvement of quality of life in cancer patients undergoing myelotoxic chemotherapy. *Ann Oncol* 2002, 13(Suppl 5), 177., [asbtr 6531P].
224. American Society of Clinical Oncology: Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996, 14, 671-679.
225. Pronzato P, Cortesi E, van der Rijt C, et al. Early intervention with epoetin alfa in breast cancer patients undergoing chemotherapy: Results of a randomized, multicenter, phase IIIb study (EPO-INT-47 Study Group). *Ann Oncol* 2002, 13(Suppl 5), 168., [asbtr 6200].
226. Granetto C, Ricci S, Martoni A, et al. Comparing the efficacy and safety of fixed versus weight-based dosing of epoetin a in anemic cancer patients receiving platinium-based chemotherapy. *Oncol Rep* 2003, 10, 1289—1296.
227. Hesketh PJ, Arena F, Patel D, et al. Front-loaded darbepoetin alfa with Q3W maintenance administered as a fixed or weight-based dose in anemic cancer patients results in similar efficacy profiles. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22, 731., (abstr 2941).
228. Smith Jr RE, Tchekmedyian NS, Chan D, et al. A dose- and schedulefinding study of darbepoetin alpha for the treatment of chronic anaemia of cancer. *BrJ Cancer* 2003, 88, 1851-1858.
229. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93, 1204-1214.
230. Pangalis GA, Siakantaris MP, Angelopoulou MK, et al. Downstaging Rai stage III B-chronic lymphocytic leukemia patients with the administration of recombinant human erythropoietin. *Haematologica* 2002, 87, 500-506.
231. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin b on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003, 88, 988-995.

