



ANEMIA

INTRODUCCIÓN

La anemia, definida como un valor de hemoglobina (Hb) <12g/dL, es el trastorno hematológico más frecuente en los pacientes con cáncer. Dependiendo del tipo de tumor y del tratamiento asociado (quimioterapia o radioterapia), la prevalencia oscila entre el 20 y el 60% de los pacientes. La etiopatogenia de la anemia en estos pacientes es multifactorial, pudiendo estar ocasionada por hemorragias, déficit de hierro o vitaminas, insuficiencia renal, hemólisis, etc. Sin embargo, la causa más frecuente son los tratamientos crónicos y las reacciones secundarias a tratamientos activos (quimioterapia y radioterapia). Además, la anemia es una de las principales causas de la astenia, el síntoma que más interfiere en la calidad de vida de los pacientes con cáncer y que, casi con toda seguridad, sufrirán la mayoría de ellos a lo largo de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La fisiopatología de la anemia es multifactorial. En los pacientes con neoplasias hematológicas (leucemias o linfomas), ésta se debe a una infiltración de las células malignas en la médula ósea. En los tumores sólidos se debe a otros factores como el sangrado gastrointestinal, la hemólisis, la hemorragia oculta o los déficits de ácido fólico y vitamina B₁₂. Si estos factores no están presentes, la anemia puede deberse a lo que se conoce como anemia de los trastornos crónicos (fig. 1). Ésta se caracteriza por una interacción entre la población de células tumorales y el sistema inmunológico, que lleva a una activación de los macrófagos y a un aumento en la expresión de ciertas citoquinas (INF- γ , IL-1 y TNF- α). Todo ello conlleva una disminución en la síntesis endógena de eritropoyetina, una disminución en la diferenciación de las células precursoras de eritrocitos en la médula ósea y una alteración del metabolismo del hierro.

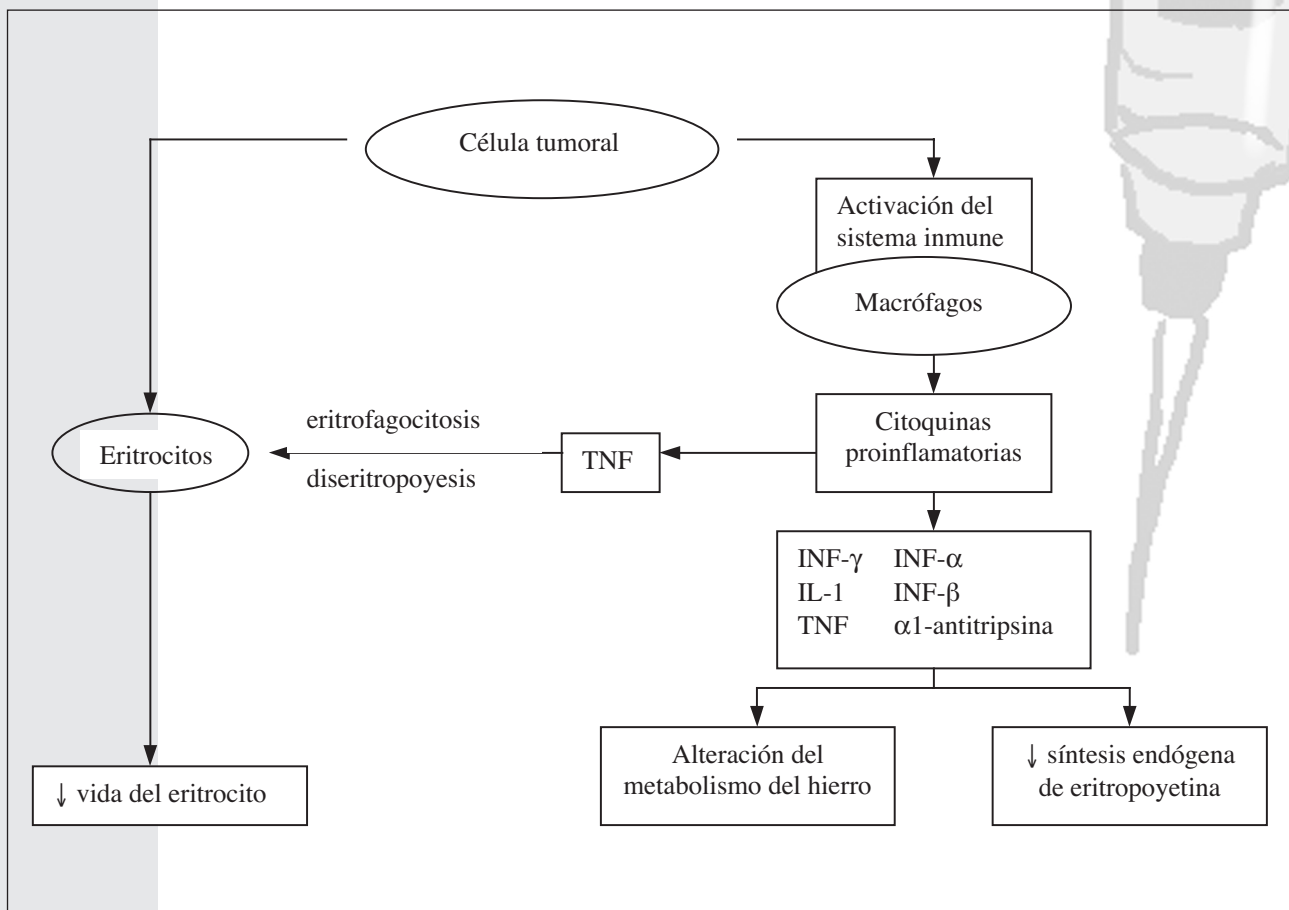


Fig. 1. Patofisiología de la anemia asociada al cáncer.

TIPO DE CANCER	PREVALENCIA SEGÚN EL GRADO DE ANEMIA		
	Leve (Hb 11-12 g/dL)	Moderado (Hb 9-11 g/dL)	Grave (Hb <9 g/dL)
Pulmón	8-84		
Colon	30-67	32-46	
Mama	41-82		
Próstata	5-32		
Cabeza y cuello	16-65		
Laringe	21		
Riñón	39		
Ovario	26-85		
Cérvix/Útero	67-82	55	
Vulva	31		
Linfoma de Hodgkin	32-86	35	7
Linfoma No Hodgkin	32-82	93	
Mieloma múltiple	62-100	9-59	8-30

Tabla 1. Prevalencia de la anemia según el tipo de cáncer.

La prevalencia de la anemia depende también del tipo de tumor. En la tabla 1 se expone un resumen de los datos extraídos de varios ensayos clínicos sobre el porcentaje observado de anemia en los diferentes tipos de cánceres. Aunque los porcentajes son muy variables, el cáncer de colon, el de pulmón y los ginecológicos (ovario, cérvix y útero) son los que tienen mayor incidencia entre los tumores sólidos. Los tumores hematológicos, debido a la infiltración de la médula ósea mencionada con anterioridad, son los que muestran la mayor incidencia y también la mayor gravedad con cifras de hemoglobina más bajas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una clasificación de la toxicidad hematológica de los agentes citostáticos en cuatro grados según su severidad (tabla 2). De igual modo, otras instituciones dedicadas al estudio de las enfermedades oncológicas como el National Cancer Institute (NCI), el Southwestern Oncology Group (SWOG) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) han establecido también su clasificación, igual a la de la OMS en lo que se refiere a los grados más severos de anemia. Sin embargo, con pequeñas diferencias en la clasificación de los grados moderados y leves.

GRAVEDAD DE LA ANEMIA	OMS	NCI	SWOG	EORTC
Grado 0	≥ 11 g/dL	Dentro del rango normal	Dentro del rango normal	>12 g/dL
Grado 1 (leve)	9,5-10,9 g/dL	10 g/dL a rango normal	10 g/dL a rango normal	10-12 g/dL
Grado 2 (moderada)	8-9,4 g/dL	8-10 g/dL	8-9,9 g/dL	8-9,9 g/dL
Grado 3 (grave)	6,5-7,9 g/dL	6,5-7,9 g/dL	6,5-7,9 g/dL	6,5-7,9 g/dL
Grado 4 (compromete la vida)	<6,5 g/dL	<6,5 g/dL	<6,5 g/dL	<6,5 g/dL

Tabla 2. Clasificación de los grados de anemia según varias instituciones (OMS, NCI, SWOG y EORTC).

La toxicidad hematológica de los diferentes citostáticos usados en el tratamiento del cáncer depende de varios factores:

- La toxicidad intrínseca del propio citostático (tabla 3): son más tóxicos aquellos quimioterápicos que matan a la célula interfiriendo en el ciclo celular (citostáticos clásicos) que aquellos que actúan sobre una diana que sólo se expresa en las células tumorales.
- El tratamiento recibido con anterioridad por el paciente: los pacientes que hayan recibido tratamiento quimioterápico previo manifestarán la anemia con mayor intensidad.
- El tipo de protocolo utilizado: las combinaciones de citostáticos muestran efectos aditivos en su toxicidad hematológica. De igual modo, la velocidad de infusión también juega un papel importante en el desarrollo de la anemia ya que infusiones prolongadas han demostrado ser más mielotóxicas que los bolos intravenosos.

CITOSTÁTICO	GRADO DE ANEMIA DE LA OMS	
	I/II (%)	III/IV (%)
Cisplatino	68	2-11
Carboplatino	66	0-26
Docetaxel	73-97	0-14
Paclitaxel	23-93	0-13
Gemcitabina	63-69	5
Metotrexato	25	3
Topotecan	31-90	4-32
Irinotecan	60	8
Vinorelbina	50-77	1-21
5-fluorouracilo	50-54	5-11

Tabla 3. Frecuencia e intensidad de la anemia asociada a diferentes citostáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La anemia puede afectar a la mayoría de órganos del cuerpo. Además de los efectos psicológicos que pueden llevar a un aislamiento social y a la depresión en el paciente, existen varios síntomas físicos que incluyen dificultad para respirar, taquicardia, vértigo, discinesia, hipertrofia cardíaca, anorexia y náuseas. En este contexto se ha demostrado que una disminución mayor de 2 g/dL en la hemoglobina se correlaciona con una reducción significativa en el índice de Karnofsky. Este índice es una herramienta frecuentemente utilizada en los pacientes oncológicos. Se trata de una escala del 0-100 donde se evalúa la capacidad del paciente para realizar las actividades de la vida diaria.

La fatiga es el efecto más común asociado a la anemia. Se define como un estado de agotamiento, debilidad y falta de energía que, a diferencia del cansancio normal de la vida diaria, no mejora con el descanso ni con el sueño e impide al paciente llevar a cabo sus actividades normales. Diversos estudios han demostrado que entre el 60 y el 96% de los pacientes que reciban quimioterapia experimentarán este síndrome. Esta variabilidad se relaciona con el tipo de cáncer y el tratamiento que recibía el paciente (quimioterapia o radioterapia). Generalmente la fatiga se manifiesta a los 4-5 días de haber completado el ciclo de tratamiento y va disminuyendo lentamente.

El impacto de los síntomas de la anemia sobre la calidad de vida de los pacientes es evidente. En un estudio realizado sobre 379 pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia, la mayoría de ellos presentó fatiga (91%) que definieron como una incapacidad para llevar una vida normal y el 88% sintieron que la fatiga había cambiado su rutina diaria. Los pacientes con fatiga manifiestan incapacidad para realizar la mayoría de actividades de la vida diaria, como preparar la comida, limpiar la casa y realizar actividades sociales con familia y amigos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y los datos analíticos. Se deberá solicitar un hemograma completo con la determinación de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), leucocitos, plaquetas y recuento de reticulocitos y eritroblastos. Todo ello deberá completarse con un estudio del metabolismo del hierro (hierro sérico, ferritina sérica, transferrina, índice de saturación de la transferrina, etc) para descartar otras causas de anemia como la anemia ferropénica, hemólisis, invasión medular o síndromes talasémicos. En la tabla 4 se establece el diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la anemia asociada al cáncer.

PARÁMETRO	ANEMIA FERROPÉNICA	ANEMIA ASOCIADA AL CÁNCER
Reticulocitos	Reducido	Reducido
VCM/HCM	Reducidos	Reducido/Bajo
Hierro sérico	Reducido	Reducido/Normal
Ferritina sérica	Reducida	Normal/Elevada
Índice de saturación de transferrina (IST)	Reducido	Reducido/Normal
Receptor sérico de transferrina	Incrementado	Normal
Depósitos medulares de hierro	Ausentes	Presentes

Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la anemia asociada al cáncer.

TRATAMIENTO

Tratamiento no-farmacológico

La educación sanitaria en los pacientes con cáncer es básica, ya que la mayoría de ellos sufrirá fatiga a lo largo del tratamiento y es importante que reconozcan sus síntomas y sepan cuándo aparecerán y su duración aproximada. Existen varias estrategias para el manejo no farmacológico de la fatiga:

- **Ejercicio:** el tratamiento quimioterápico provoca una reducción en la actividad física de los pacientes. El desarrollo de programas de entrenamiento puede evitar esta reducción así como paliar los síntomas de la anemia. Estos programas deben ser individualizados para cada paciente, según su edad, el tipo de cáncer, el tipo de tratamiento y su nivel de actividad basal.
- **Intervenciones psicosociales:** los pacientes deberán tener apoyo psicológico para paliar la ansiedad y la depresión, los síntomas ligados a la fatiga.
- **Consejo nutricional:** el cáncer y su tratamiento a menudo afectan al estado nutricional de los pacientes. El consejo nutricional puede ayudar en el manejo de los déficits nutricionales asociados a la anorexia, la diarrea y los vómitos. Una adecuada hidratación junto con un balance electrolítico correcto es fundamental para el tratamiento y la prevención de la fatiga.

Tratamiento farmacológico

Durante muchos años, las **transfusiones de sangre** fueron la base del tratamiento de la anemia asociada al cáncer, con el objetivo de mejorar las cifras de hemoglobina. Sin embargo, en la década de los ochenta su uso disminuyó por el riesgo de transmitir enfermedades infecciosas (hepatitis C y SIDA) y su uso se reservaba cuando las cifras de hemoglobina descendían hasta valores entre 7 y 8 g/dL. Aunque en la actualidad los avances en técnicas de detección y tecnología han disminuido el riesgo de contagio hasta cero, las transfusiones siguen conllevando efectos adversos que hay que tener en cuenta como reacciones alérgicas, aloinmunizaciones, reacciones hemolíticas agudas, hipervolemia y edema pulmonar no cardiogénico. Además, a pesar de que los niveles de hemoglobina se recuperan rápidamente después de la transfusión, pronto vuelven a caer, ya que la eritropoyesis del paciente sigue alterada por los efectos de la quimioterapia o la radioterapia.

El concentrado de hematíes ha sido el hemoderivado más utilizado en estos pacientes ya que limita el volumen a administrar y se aprovecha el plasma y las plaquetas para otros pacientes. Una unidad de concentrado de hematíes (300 mL de producto con un hematocrito del 55-70%) puede pasarse en 2 horas y produce un aumento de 1 g/dL en la cifra de hemoglobina. En la actualidad se utilizan las transfusiones de concentrados de hematíes cuando la hemoglobina desciende por debajo de los 8 g/dL ya que en estos casos los agentes estimulantes de la eritropoyesis tardarían demasiado tiempo en manifestar su efecto.

En 1993 la introducción del primer agente estimulador de la eritropoyesis, la **epoetina alfa**, supuso un cambio significativo en el abordaje terapéutico de la anemia en pacientes oncológicos. A diferencia de las trasfusiones de hematíes, que reemplazan temporalmente a los eritrocitos, la epoetina alfa (derivado recombinante de la eritropoyetina humana) se comporta como un factor de crecimiento hematopoyético que estimula la proliferación, maduración y diferenciación de los eritrocitos.

Antes de iniciar el tratamiento con los agentes estimulantes de la eritropoyesis se deben descartar otras posibles causas de anemia como la anemia por déficit de hierro, fósforos o vitamina B₁₂. En caso de que se tratara de una anemia ferropénica, se debería corregir ésta con aportes externos de hierro. Varios estudios realizados sobre pacientes con anemia asociada a quimioterapia y déficit de hierro han demostrado que añadir hierro endovenoso (no oral) a la terapia con eritropoyetina mejora los resultados, consiguiendo alcanzar la hemoglobina objetivo más rápidamente.

En la actualidad existen tres agentes estimulantes de la eritropoyesis, la epoetina alfa, la epoetina beta y la darbepoetina. La epoetina alfa y la beta son derivados recombinantes de la hormona natural, consistente en 165 aminoácidos, pero difieren entre sí en el contenido en hidratos de carbono y en las técnicas utilizadas para su producción y purificación. Se administran generalmente por vía subcutánea y tienen una semivida de 8 horas. La darbepoetina, comercializada con posterioridad, tiene un peso molecular mayor debido a la incorporación de 5 cadenas de azúcares a la molécula. Este hecho le confieren una semivida mayor, de aproximadamente 49 horas, y permite que se pueda administrar a intervalos mayores. Aunque en la práctica diaria se consideran equivalentes terapéuticos (a las dosis recomendadas), difieren en sus indicaciones aprobadas:

• **Epoetina alfa:**

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a hemodiálisis (adultos y niños) y a diálisis peritoneal (adultos).
- Anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos en adultos todavía no sometidos a diálisis.
- Anemia asociada a quimioterapia en pacientes adultos.
- Aumento de producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en programa de predonación.
- Disminución de exposición a transfusiones de sangre alogénica en adultos que se vayan a someter a cirugía ortopédica mayor.

• **Epoetina beta:**

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a diálisis.
- Anemia de origen renal sintomática en pacientes que aún no están sometidos a diálisis.
- Prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer entre 750 y 1500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas.
- Anemia sintomática en pacientes adultos con tumores sólidos tratados con quimioterapia.
- Anemia sintomática en pacientes adultos con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica en tratamiento con quimioterapia.
- Aumento de producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en programa de predonación.

• **Darbepoetina:**

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes mayores de 11 años.
- Anemia asociada a quimioterapia en pacientes adultos con tumores sólidos.

Existen varios protocolos de tratamiento publicados por asociaciones europeas y americanas obtenidos a partir de resultados de ensayos clínicos. Estos protocolos no son unas directrices cerradas, sino que deben servir de guía para los médicos a la hora de tratar la anemia asociada a la quimioterapia, individualizándolos a la situación de cada paciente en particular. A continuación se resumen los aspectos más importantes de dos de las guías más utilizadas, la de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).

¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento con factores estimuladores de la eritropoyesis (AEE)?

El uso de epoetina (alfa o beta) o darbepoetina se recomienda como opción terapéutica para aquellos pacientes con anemia inducida por quimioterapia cuya cifra de hemoglobina sea inferior a 10 g/dL, con el objetivo de aumentar la hemoglobina y disminuir la necesidad de transfusiones.

En los pacientes cuyas cifras de hemoglobina estén entre 10 y 12 g/dL pero presenten algún tipo de comorbilidad asociada (edad avanzada, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,...), la decisión de iniciar tratamiento con un AEE debe basarse en la situación clínica de cada paciente.

Los pacientes que presenten cifras de hemoglobina inferiores a 9 g/dL deberán recibir transfusiones de concentrados de hematíes además del agente eritropoyético.

El uso profiláctico de AEE en ausencia de cifras bajas de hemoglobina no está justificado.

¿A qué dosis se debe iniciar el tratamiento con AEE?

En la siguiente tabla se resumen las dosis recomendadas de los tres AEE. Para cada uno existen dos posibles pautas de tratamiento, una basada en el peso del paciente y otra que consiste en dosis fijas. Ambos regímenes han demostrado ser igual de eficaces.

¿Cuándo se debe evaluar la eficacia del tratamiento?

La eficacia del tratamiento se deberá evaluar a las 4-6 semanas de haberlo iniciado. Si transcurrido este tiempo no se ha observado un aumento en la hemoglobina mayor a 1 g/dL y el paciente no ha recibido ninguna transfusión, se podrá doblar la dosis del agente eritropoyético (fig. 2). Por el contrario, si el paciente experimenta un aumento mayor a 2 g/dL o si la hemoglobina se sitúa en cifras superiores a 12 g/dL se deberá suspender el tratamiento y monitorizar al paciente hasta que las cifras de hemoglobina desciendan por debajo de esta cifra, entonces se reiniciará el AEE con una reducción del 25% de la dosis. En caso de que el aumento en la hemoglobina sea superior a 1 g/dL en dos semanas o se aproxime a los 12 g/dL también se deberá reducir la dosis del AEE en un 25%.

	DOSIS POR PESO	DOSIS FIJAS
Epoetina alfa	150 UI/Kg 3 veces por semana	40.000 UI/semana
Epoetina beta	100 UI/Kg 3 veces por semana	30.000 UI/semana
Darbepoetina	2,25 µg/kg/semana	500 µg cada 3 semanas

Tabla 5. Posologías aprobadas de los tres agentes eritropoyéticos.

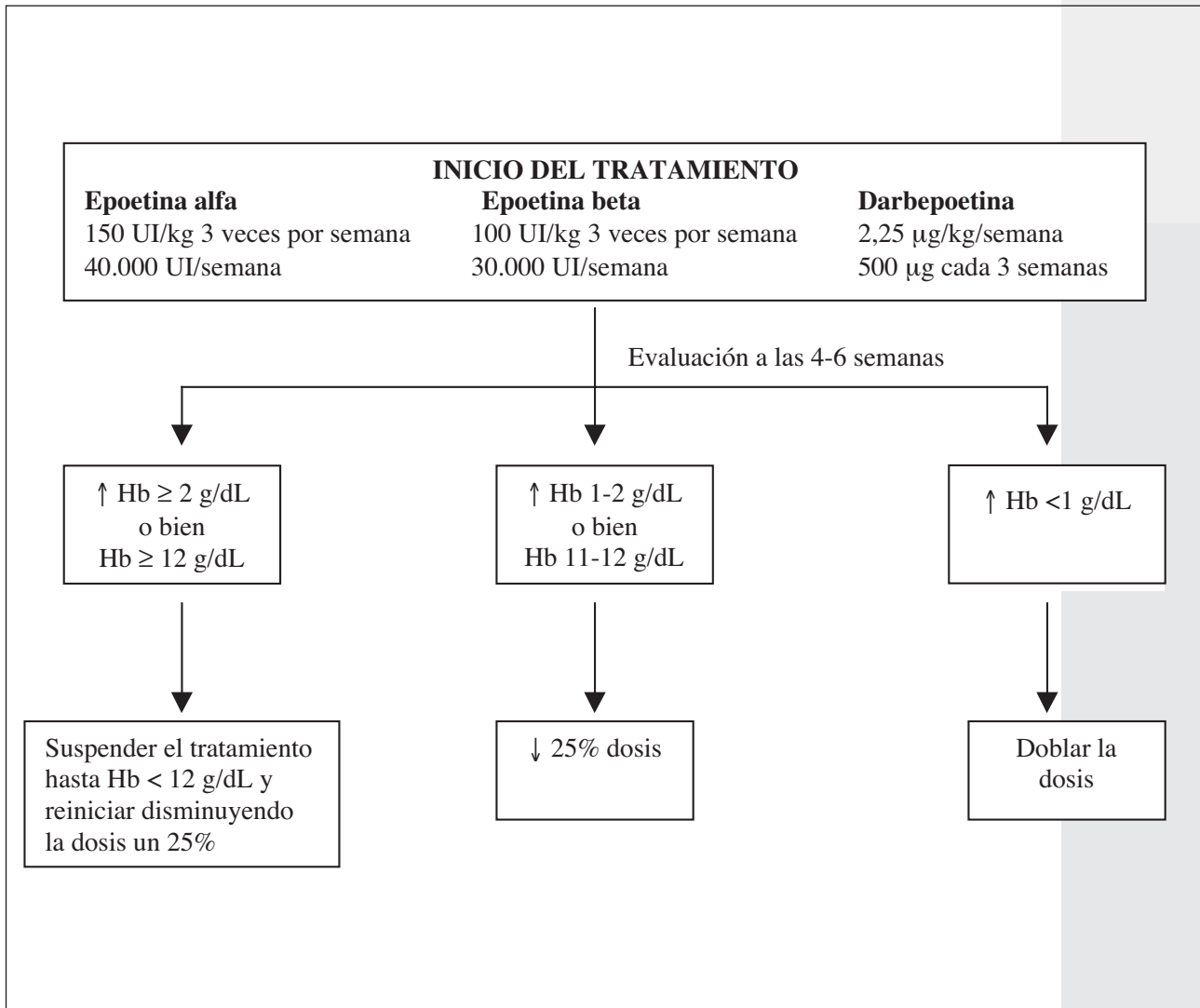


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento de la anemia asociada a quimioterapia.

Todos los pacientes deben ser evaluados periódicamente cada 4 semanas, sobretodo después de un cambio de dosis. Aquellos pacientes a los que se les haya doblado la dosis y a pesar de ello no hayan respondido al tratamiento, se les deberá suspender e investigar otras causas posibles de anemia.

¿Existe algún factor predictivo de la respuesta al tratamiento con AEE?

Existen varios parámetros propuestos para prever la respuesta al inicio del tratamiento con AEE:

- Hb ≤ 10,5 g/dL
- Niveles bajos de eritropoyetina endógena (< 100 mUI/mL)
- Síntomas de anemia a pesar de tener Hb ≥ 10,5 g/dL
- Hb baja (10-12 g/dL) al inicio del tratamiento con quimioterapia
- Disminución brusca de la hemoglobina (1-2 g/dL) tras el primer ciclo de quimioterapia

Todos estos parámetros son predictivos de mala respuesta al tratamiento con AEE excepto los niveles bajos de eritropoyetina endógena. En estos pacientes un aumento en la hemoglobina de 0,5 g/dL en las primeras dos semanas de

tratamiento es un indicador de buena respuesta. A la inversa, un aumento inferior a 0,5 g/dL después de dos semanas en un paciente con niveles de eritropoyetina endógena ≥ 100 mUI/mL predice una mala respuesta al tratamiento.

Otro factor predictivo positivo de respuesta es el aumento en el recuento de reticulocitos (> 40.000/µL) y una alta concentración en plasma de receptores solubles de transferrina. Sin embargo, en aquellos pacientes cuyos niveles de ferritina sean < 100 µg/mL junto con un índice de saturación de transferrina > 20% antes de iniciar el tratamiento eritropoyético, la respuesta será pobre y se recomienda suplementar el tratamiento con aportes de hierro por vía parenteral.

¿Cuál es la hemoglobina objetivo?

El tratamiento con un AEE se debe mantener a la mínima dosis posible para alcanzar niveles de hemoglobina cercanos a 12 g/dL pero nunca deberá superar este límite. La FDA (Food and Drug Administration) americana publicó una alerta en Noviembre de 2007 en la que comunicaba cambios en la ficha técnica y el prospecto de epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetina. Los cambios en el etiquetado incorporan consejos de los comités consultivos de la

FDA después de analizar los resultados obtenidos de varios ensayos clínicos donde se observó que los pacientes que recibieron AEE tenían mayor mortalidad que los que recibieron placebo.

Para los pacientes con cáncer, las nuevas advertencias resaltan que el crecimiento del tumor y el acortamiento de la supervivencia causados por los AEE se produjeron en pacientes con cáncer de mama avanzado, de cabeza y cuello, linfóide y de pulmón no microcítico cuando recibieron dosis para obtener un nivel de hemoglobina de 12 g/dL o mayor.

Las advertencias también enfatizan que no hay datos clínicos disponibles para determinar si hay un riesgo similar de acortar la supervivencia o aumentar el crecimiento del tumor para los pacientes con cáncer tratados con dosis para alcanzar niveles de hemoglobina de menos de 12 g/dL. Éste es el nivel de la hemoglobina alcanzado comúnmente en práctica clínica.

Una advertencia anterior aprobada en marzo describió los resultados de seis estudios que demostraban que la supervivencia era más corta y progresaron los tumores más rápidamente cuando los AEE fueron utilizados para alcanzar niveles de hemoglobina de 12 g/dL o mayores en pacientes con cáncer. La nueva advertencia también resalta que los AEE se deben utilizar solamente en pacientes con cáncer para tratar la anemia causada específicamente por quimioterapia y no para otras causas de anemia. Por otra parte, indica que el tratamiento con AEE debe finalizar una vez el tratamiento con quimioterapia haya concluido.

Riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso

Los ensayos clínicos randomizados y los meta-análisis publicados han demostrado que existe un riesgo incrementado de tromboembolismo en pacientes que reciben AEE. Los factores de riesgo específicos para los pacientes con cáncer no se han identificado. Por tanto, cuando se prescriban estos agentes, habrá que tener en cuenta los factores de riesgo individual de cada paciente y valorar su uso en pacientes de alto riesgo. Los factores de riesgo generales son:

- Haber sufrido un tromboembolismo previo.
- Cirugía.
- Periodos largos de inmovilidad o de actividad limitada.

Los primeros datos sobre el riesgo tromboembólico se obtuvieron en 2003, cuando se tuvo que suspender prematuramente un estudio de epoetina alfa al observarse una tasa de eventos tromboembólicos del 25% en el grupo de pacientes que recibieron el fármaco. En la actualidad ya existen datos robustos y fiables que demuestran que el tratamiento con AEE incrementa el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos. En 2006 la Cochrane Collaboration publicó un meta-análisis de 35 ensayos clínicos (6.769 pacientes) donde el tratamiento con epoetina alfa, epoetina beta o dabepoetina se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, accidente vascular isquémico, infarto de miocardio o accidentes isquémicos transitorios (riesgo relativo RR=1,67; IC 95% 1,35-2,06). Los datos más recientes

proviene de un meta-análisis realizado sobre 13.611 pacientes con cáncer en el que, aparte de evaluar el riesgo tromboembólico, también se evalúa la influencia de los AEE en la mortalidad global. En este estudio se concluyó que los pacientes que reciben AEE tienen mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos (RR=1,57; IC 95% 1,31-1,87) y una mortalidad aumentada (RR=1,10; IC95% 1,01-1,20).

Aplasia pura de células rojas

La aplasia pura de células rojas (APCR) es una forma poco frecuente de anemia, se caracteriza por un rápido descenso en la hemoglobina, aproximadamente 1g/dL por semana. Los pacientes con APCR muestran una deplección de las células precursoras hematopoyéticas en su médula ósea y una reducción en el número de reticulocitos en sangre periférica (<10.000/ μ L). Esta enfermedad puede estar causada por varios factores incluyendo infecciones, enfermedades malignas, timoma, trastornos linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes sistémicas y varios fármacos como la insulina o el interferon.

Entre 1998 y 2004 se comunicaron 197 casos de APCR (con anticuerpos anti-eritropoyetina positivos) en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con epoetina. En el 90% de los casos los pacientes recibieron epoetina alfa por vía subcutánea. En ese momento la FDA alertó del riesgo y recomendó que para los pacientes con insuficiencia renal que recibieran epoetina alfa, ésta se debería administrar por vía endovenosa.

Aunque este hecho no ha aparecido en pacientes oncológicos, hay que monitorizar estrechamente las cifras de hemoglobina de los pacientes. Los síntomas que deben alarmar ante una posible APCR son una pérdida repentina de respuesta al agente eritropoyético acompañado de una anemia severa y un recuento bajo de reticulocitos. Si se confirma la presencia de anticuerpos anti-eritropoyetina, se deberá suspender el tratamiento con el AEE y no iniciar ningún otro, ya que existe el riesgo de reactividad cruzada.

BIBLIOGRAFÍA

- González Barón M. et al. Anemia y cáncer. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2005.
- Groopman JE, Loretta MI. Chemotherapy –induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-1634.
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:115-265.
- Blohmer JU et al. Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology* 2005;65(Suppl 1):12-21.
- Hofman M et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist* 2007;12(suppl 1):4-10.
- Cortesi E et al. Standard of care for cancer-related anemia: improving hemoglobin levels and quality of life. *Oncology* 2005;68 (suppl 1):22-32.
- Engert A. Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. *Ann Oncol* 2005;16:1584-1595.

- Rizzo JD et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;26:132-149.
- Bokemeyer C et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258-270.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Practice Guidelines. Cancer and Treatment-related Anemia v1.2008 (www.nccn.org).
- Bennett CL et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-1408.
- Khuri FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007;356:2445-2448.
- Bohlius J et al. Eritropoyetina o darbepoetina para los pacientes con cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca*

Cochrane Plus 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).

- FDA MedWatch Web-Site. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#epoetin>
- FDA MedWatch Web-Site. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/nov07.htm#Aranesp>
- FDA MedWatch Web-Site. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/nov07.htm#Epoetin>
- Bennett CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-924.



Comité De Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

·Miquel Aguiló (FCC) ·Glòria Alba (FCH) ·Manel Ballester (Cardiòlego) ·Josep Barrio (Infectòlego) ·Salvador Benito (Intensivista) ·Xavier Bonafont (FCH) ·Patricia Bravo (FCH) ·M^a José Cabañas (FCH) ·Daniel Cardonal (FCH) ·Natalia Carrasco (FCH) ·Isabel Castro (FCH) ·Anna Clopés (FCH) ·Alfonso Dominguez-Gil (Catedrático Universidad Salamanca) ·Jose Angel Expósito (FCH) ·Eduarne Fernandez (FCH) ·Benet Fité (FCC) ·Jordi Foncuberta (Hematòlego) ·Miquel Franco (Internista) ·Alberto Frutos (FCH) ·Francisco García Cebrián (FCC) ·Pilar Gascón (FCC) ·M^a Rosa Güell (Neumòlego) ·Sara Herrero (Farmacèutica-Podòloga) ·Cristina de Irala Indart (FCH) ·Francesc Jané (Farmatólego Clínic) ·Rosa Jordana (FCC) ·Milagros Garcia (FCH) ·David Lopez (FCH) ·Laura Losa (FCH) ·M^a Antonia Mangues (FCH) ·Francisco Martínez (FCC) ·Lluís Mendarte (FCH) ·Josep Monerterde (FCH) ·M^a Estela Moreno Martínez (FCH) ·Mónica Ponsirenas (FCH) ·Margarita Ramoneda (FCC) ·Raquel Rodríguez (FCH) ·Gemma Rodríguez Trigo (Neumòloga) ·Nuria Sabaté (FCH) ·Joaquim Sanchis (Neumòlego) ·Amparo Santamaría (Hematòloga) ·Angel Sanz Granda (Consultor Farmacoeconomía) ·Ana Soler (FCH) ·Laura Tuneu (FCH) ·Camil·la Valls (FCH) ·Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) Farmatólego Clínic Hospitalario. (FCC) Farmacèutic Clínic Comunitario.



DICAF, S.L.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/ Rabassa, 41, - 08024 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 - E-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita:	The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.		
	C/ Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA		
ISSN:	1575-3611	-	N.I.F.: B-61640439
Depósito legal:	GI-557/1999		