

VARIABLES PREDICTIVAS DE RESPUESTA A LA ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA EN PACIENTES CON ANEMIA Y CANCER

JOSE M. LASTIRI¹, SERGIO R. SPECTERMAN¹, PABLO RENDO^{2,3}, MARIA G. PALLOTTA¹,
MIRTA S. VARELA¹, SOFIA GOLDSTEIN²

¹Sección Oncología, Hospital Italiano de Buenos Aires; ²Servicio de Hematología, Hospital Durand;

³Laboratorio BioSidus, Buenos Aires

Resumen El uso de eritropoyetina recombinante humana (rHuEpo) en pacientes con anemia y cáncer fue aprobado por la administración que regula el uso de alimentos y drogas de los Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA). Aunque los resultados fueron excelentes, el costo limita su utilización. Es necesario encontrar poblaciones con mayor probabilidad de respuesta. Con el propósito de evaluar en la terapéutica con rHuEpo: toxicidad, variables predictivas de respuesta y parámetros de calidad de vida, se efectuó un estudio prospectivo en pacientes con anemia y cáncer no hematológico tratados con rHuEpo. Se registraron evoluciones de índices hematimétricos, ferritina, eritropoyetina, citoquinas, transfusiones y parámetros de calidad de vida en pacientes con anemia y cáncer. Ingresaron 36 pacientes, (34 evaluables); 16 hombres, con una edad media de 56.4 años; 27 pacientes con quimioterapia (16 con cisplatino); 15 pacientes con infiltración medular y dos con anemia crónica. Se registró aumento de hemoglobina en el 73.5%, y normalización en el 64.7%. El requerimiento transfusional se redujo 50%. El aumento de la hemoglobina > 0.5g/dl en dos semanas fue la variable de respuesta precoz más significativa. Los pacientes tratados con cisplatino, niveles de ferritina < 1 100 ng/dl y sin compromiso medular respondieron mejor. Los niveles de eritropoyetina, citoquinas, recuento reticulocitario a dos semanas de tratamiento no se correlacionaron con la respuesta. Los parámetros de calidad de vida mejoraron correlativamente con la respuesta a la rHuEpo. Es indiscutible la utilidad de la rHuEpo. Parámetros de fácil obtención pueden predecir respuesta. La calidad de vida y el requerimiento transfusional mejoraron significativamente.

Palabras claves: anemia y cáncer, eritropoyetina, calidad de vida

Abstract *Predictive response variables to recombinant human erythropoietin treatment in patients with anemia and cancer.* The use of human recombinant erythropoietin (rHuEpo) has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) in patients with anemia and cancer. Although good results have been obtained, it is too expensive to permit its use massively. For the purpose of evaluating the therapeutic effect of rHuEpo, including toxicity, predictive response variables and quality of life parameters, a prospective trial was carried out in patients with anemia and cancer. Hematimetric parameters, ferritin, Epo, cytokines, transfusions and quality of life were registered. A total of 36 patients were entered in the protocol (34 were evaluable): 16 men and 20 women, with a medium age 56.4 years; 27 patients were treated with chemotherapy (16 with cisplatinium); 15 patients presented medullar infiltration. In 73.5% patients an increase in the level of hemoglobin was registered, and in 64.7% its normalisation was attained. Transfusional requirements were reduced by 50%. The hemoglobin increase greater than 0.5 g/dl at the second week of treatment was the most significant variable of early response. Patients treated with cisplatinium, seric ferritin lower than 1 100 ng/dl and those without medullar tumoral infiltration responded best. Serum Epo, cytokines (IL-1, IL- 6 and TNF) and reticulocyte count at the second week did not correlate with response. Quality of life parameters were better in patients with good response to rHuEpo. It can be concluded that good results in the treatment of patients with anemia and cancer are obtained with rHuEpo.

Key words: anemia and cancer, erythropoietin, response variables, quality of life

Aproximadamente el 60% de los pacientes con cáncer desarrollan en algún momento anemia secundaria a

diversas etiologías, y un tercio de ellos presentan síntomas vinculables a la misma. La anemia, cualquiera sea su etiología, reduce la eficacia de los tratamientos, especialmente aquellos que requieren una óptima disponibilidad de oxígeno para ejercer su acción, y a su vez, repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes¹⁻⁴. La corrección de esta alteración es fundamental, y hasta hace poco tiempo el único recurso disponible era la transfusión.

Recibido: 1-XII-2000

Aceptado: 22-VIII-2001

Dirección postal: Dr. José María Lastiri, Sección Oncología, Hospital Italiano, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4958-1351 e-mail: sspecte@intramed.net.ar

El tratamiento con rHuEpo ha sido descrito y aceptado en diferentes patologías: insuficiencia renal crónica, anemia del prematuro, anemia asociada a la artritis reumatoidea, a la enfermedad de Gaucher, secundaria al tratamiento del SIDA⁵⁻⁹. En pacientes oncológicos la Food and Drugs Administration de Estados Unidos (administración que regula el uso de alimentos y drogas) aprobó el uso de rHuEpo en pacientes con anemias por infiltración medular, trastornos crónicos y asociada al tratamiento quimioterápico. Debido al alto costo de este tratamiento es imprescindible conocer la población con mayor probabilidad de beneficio.

Los objetivos del siguiente trabajo son evaluar los factores predictivos de respuesta a la rHuEpo en pacientes con anemia y tumores sólidos, variación en los parámetros de calidad de vida, requerimiento transfusional y toxicidad.

Material y métodos

Estudio en fase II, prospectivo, multicéntrico, no controlado, estratificado en pacientes oncológicos con anemia por: infiltración medular tumoral, quimioterapia mielotóxica y anemia crónica simple.

Ingresaron pacientes, previo consentimiento escrito, con valores de hemoglobina (Hb) menor o igual a 9.9 gr/dl o hematocrito menor o igual a 30%. En pacientes sintomáticos (angor, disnea, claudicación, fatiga) las cifras fueron mayores: Hb menor o igual a 10.5 gr/dl o hematocrito menor o igual a 33%.

La expectativa de vida al ingreso debía ser mayor de 12 semanas.

A todos los pacientes se les efectuó biopsia de médula ósea previo al uso de rHuEpo, para detectar infiltración de la misma. No se efectuó biopsia de médula ósea en el seguimiento para detectar necrosis medular, ya que es un procedimiento invasivo que no modificaba ni la conducta asistencial ni la indicación de rHuEpo. Fueron incluidos pacientes con anemia y los siguientes diagnósticos: cáncer de mama (9 casos), cáncer de pulmón (6 casos), cáncer de próstata (4 casos), cáncer de ovario (3 casos), sarcomas de alto grado de malignidad (3 casos), tumores germinales (3 casos) y otros (8 casos).

Se excluyeron pacientes con anemias carenciales, por pérdidas, hemolíticas, por insuficiencia renal crónica, por insuficiencia hepática, por enfermedades hematológicas (mielodisplasia, mieloma, linfoma, leucemia), anemia asociada a procesos inflamatorios (infecciones, enfermedades reumatológicas, etc.). También fueron excluidos aquellos pacientes con transfusiones recientes o aquellos irradiados en los últimos 60 días (pelvis - columna).

Tratamiento

Los pacientes recibieron rHuEpo por vía subcutánea en dosis de 150 U/Kg, 3 veces por semana por 12 semanas (aquellos pacientes que durante el tratamiento desarrollaron ferropenia recibieron suplementos con sulfato ferroso).

Valoración de la eficacia al tratamiento

Se consideró respuesta a la administración de rHuEpo:

1 - *Completa*: obtención de hematocrito de 36% o hemoglobina de 12 gr/dl sin mediar transfusiones (normalización).

2 - *Parcial*: aumento de 1.5 gr/dl de Hb sin llegar a los valores de 1, sin mediar transfusiones (mejoría de parámetros hematimétricos sin normalización).

3 - *Estable*: mantenimiento de los parámetros hematimétricos, o aumentan sin llegar al punto 2 sin mediar transfusiones.

4 - *No respuesta*: empeoramiento de los parámetros hematimétricos y/o mantenimiento o aumento de los requerimientos transfusionales (en la evaluación para considerar el dato hematimétrico debieron haber pasado por lo menos 2 semanas de la última transfusión).

A los fines de la evaluación de los datos en este protocolo serán considerados como respondedores sólo aquellos que presenten respuesta completa.

Evaluaciones

Se realizaron evaluaciones de parámetros clínicos y bioquímicos antes y durante el tratamiento (incluyendo dosis de eritropoyetina y citoquinas: IL-1, IL-6 y TNF al iniciar y finalizar el tratamiento con rHuEpo) y aspectos relacionados a la calidad de vida. Dichas evaluaciones fueron al inicio, a los 15 días, 30 días y luego mensualmente hasta completar 3 meses de tratamiento. Aquellos pacientes sin respuesta eran excluidos por fracaso al tratamiento luego de 30 días; aquellos con respuesta parcial al mes, completaron 30 días más, si aún persistían con respuesta parcial finalizaban el tratamiento.

Se registraron mensualmente los requerimientos transfusionales y toxicidad.

Los niveles de eritropoyetina esperados en pacientes con anemia y cáncer en general son relativamente menores a los de los pacientes con anemia ferropénica, motivo por el cual se implementa una fórmula ya descrita y utilizada para el análisis del déficit relativo de eritropoyetina sérica.

La relación entre los niveles séricos de eritropoyetina observada y esperada en cada paciente fue calculada según la fórmula de Beguin y col.¹⁰:

a) Para hematocritos menores o iguales a 38%:

$\text{Log}_{10} \text{eritropoyetina} = 4.746 - (0.093 \times \text{hematocrito})$ y

b) Para hematocritos mayores a 38%:

$\text{Log}_{10} \text{eritropoyetina} = 1.381 - (0.005 \times \text{hematocrito})$.

Criterios de transfusión: (Aplicables luego de un mes de tratamiento salvo C)

A - Pacientes con Hb menor de 8 gr/dl sin tratamiento quimioterápico.

B - Pacientes con Hb menor de 9 gr/dl con tratamiento quimioterápico.

C - Pacientes con síntomas atribuibles a la anemia (disnea, angor, claudicación, mareos).

Calidad de vida

Se evaluó la calidad de vida mediante una escala visual análoga cuantitativa, previo al inicio del tratamiento y en cada evaluación.

La misma incluyó los siguientes parámetros:

Sensación de fuerza

- Falta de aire

- Capacidad laboral y movilidad en el hogar

- Sueño

- Actividades recreativas

- Contacto con otras personas

- Deseo sexual

El valor de cada una de estas variables era sumado, comparándose los valores basales con el mayor valor obtenido a la salida del protocolo e interpretados como mejoramiento o empeoramiento de la calidad de vida¹¹⁻¹³.

Score de predictibilidad de respuesta

Se elaboró un score de predictibilidad de respuesta a la rHuEpo teniendo en cuenta la intensidad de significancia de las variables analizadas.

Análisis estadístico

Los datos descriptivos fueron expresados inicialmente como números absolutos, porcentajes, medias y sus desvíos estándar. Para la comparación estadística de las variables se utilizaron: test de comparación de proporciones, test de chi cuadrado, test de Fisher y análisis de varianza.

Se efectuó análisis multivariable para evaluar la independencia de los parámetros en estudio. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Los programas de computación utilizados para los cálculos estadísticos fueron el Primer 1.0 y el Statistix 3.5.

Resultados

Durante el período comprendido entre enero de 1995 y agosto de 1998, 36 pacientes con anemia y cáncer ingresaron al protocolo; 34 de ellos fueron evaluables para respuesta (2 pacientes fallecieron imprevistamente antes de llegar a la primera evaluación). Dieciséis hombres y 20 mujeres. La edad media fue 56.4 años. Recibían tratamiento quimioterápico 28 pacientes (16 con cisplatino), 16 pacientes tenían infiltración de médula ósea por tumor, y 2 pacientes presentaban solamente anemia crónica simple (Tabla 1). En la mayoría de los pacientes los criterios de tipificación de anemia se superponían.

La concentración media de eritropoyetina sérica pre tratamiento fue de 138.45 mU/ml (DS 140.2) mientras

que la concentración media esperada fue de 316.03 mU/ml (DS 298.7) ($p = 0.004$). La media de la relación del logaritmo eritropoyetina observada/ esperada (o/p) media fue de 0.63 (rango: 3.19 – 0.029). Al discriminar grupos respondedores completos versus no respondedores completos o aquellos pacientes que utilizaron cisplatino versus aquellos que no, las diferencias entre los valores observados y esperados de eritropoyetina no fueron estadísticamente significativas.

La concentración sérica media de TNF pre tratamiento fue 18.07 pg/ml (DS: 15.2) y luego del tratamiento con eritropoyetina fue de 11.56 pg/ml (DS: 3.1). ($p = 0.22$).

La concentración sérica media de IL 1 pre tratamiento fue 176.8 pg/ml (DS: 286.2) y luego del tratamiento con eritropoyetina fue de 163.13 pg/ml (DS:161.2). ($p = 0.28$).

La concentración sérica media de IL6 pre tratamiento fue 126.5 pg/ml (DS: 50.72) y luego del tratamiento con eritropoyetina fue de 108.5 pg/ml (DS: 59.1). ($p = 0.47$). Tampoco registramos diferencias significativas al comparar las concentraciones séricas pre tratamiento de dichas citoquinas en pacientes con respuesta completa versus el resto.

Luego de haber completado el tratamiento con rHuEpo el 73.5% de los pacientes presentó aumento de la HB mayor a 1 g/dl (respuestas completas, parciales y estables) y el 64.7% la normalizó (respuesta completa).

La variable que denunció con mayor precocidad la respuesta completa a la rHuEpo fue el aumento de la hemoglobina mayor a 0.5 g/dl a la segunda semana de tratamiento ($p = 0.000$).

Otra variable asociada a mayor probabilidad de respuesta a la rHuEpo fue el uso de quimioterapia con cisplatino ($p = 0.024$).

El dosaje de ferritina sérica pre-tratamiento ($> 100\text{ng/dl}$) fue significativa en grado menor ($p = 0.05$).

A diferencia de las variables previas, la infiltración de la médula ósea por tumor fue una variable predictora de fracaso a la rHuEpo ($p = 0.02$).

No fue posible correlacionar mayores porcentajes de respuestas con:

- el dosaje de eritropoyetina pre-tratamiento (o la relación eritropoyetina observada / esperada),
- la existencia de pico reticulocitario temprano (segunda semana),
- el dosaje de citoquinas pre-tratamiento (Interleuquinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral) (Tabla 2).

En el análisis multivariable la única que demostró significancia e independencia fue el aumento de la hemoglobina a la segunda semana.

El requerimiento transfusional promedio pre tratamiento fue de 0.5 unidades por mes por paciente, reduciéndose en forma significativa a 0.25 unidades por mes ($p = 0.021$).

TABLA 1.- *Tratamiento de pacientes con anemia y cáncer con eritropoyetina. Características de la población estudiada*

1 - Sexo	
a) hombres	16
b) mujeres	20
2 - Edad	
a) Media	56.4 años
b) desvío estándar	15.5
c) rango	17-80 años
3 - Tratamiento	
a) con quimioterapia	28
- con cisplatino	16
- sin cisplatino	12
a) Sin quimioterapia	8
4 - Médula ósea	
a) infiltrada	16
a) No infiltrada	20
5 - Anemia crónica simple pura	2

Los parámetros de calidad de vida mejoraron significativamente en los pacientes que obtuvieron respuestas completas con el tratamiento con rHuEpo ($p=0.01$), no existiendo diferencias en el score pre-tratamiento entre las poblaciones respondedoras y no respondedoras (Tabla 3).

En sólo 2 pacientes se registró toxicidad vinculable al uso de rHuEpo, siendo la misma hipertensión arterial leve.

El análisis de las variables predictivas permitió el diseño de un score en base a la intensidad de significancia de las principales variables analizadas (Tabla 4). Utilizando dicho score se pudieron discriminar tres grupos:

- uno con muy bajo puntaje y en que ninguno de sus integrantes logró alcanzar respuesta completa.

- otro con alto puntaje y que todos sus integrantes alcanzaron valores de respuesta completa.

- finalmente un grupo con puntaje intermedio y con una probabilidad de respuesta completa del 50% ($p = 0.000$) (Tablas 5 y 6).

Discusión

Un importante número de pacientes portadores de enfermedades neoplásicas sufren anemia secundaria a diversas etiologías: hemorragia, desnutrición, hemólisis (autoinmune y microangiopática), quimiotoxicidad me-

TABLA 2.- Variables predictivas de respuesta (R. C.) al tratamiento con rHuEpo en pacientes con anemia y cáncer **

Variable	N	R. C.(%)	P
1) Quimioterapia			
A - Quimioterapia con platino	16	87.5	0.024
B - Sin quimioterapia	18	44.4	
2) Médula			
A - Infiltrada por tumor	15	33.3	0.002
B - No infiltrada por tumor	19	89.47	
3) Eritropoyetina sérica basal			
A - <100 mU/ml	15	80	N.S.*
B - >100 mU/ml	17	47	
4) Pico reticulocitario a la 2 ^{da} semana			
A - Con pico	19	68.4	N.S.
B - Sin pico	15	60	
5) Ferritina sérica pretratamiento			
A - >1 100 ng/dl	13	53.8	0.057
B - <1 100 ng/dl	21	71.4	
6) Aumento de hemoglobina a la 2 ^{da} semana			
A - >0.5 G/DL	23	86.9	0.000
B - <0.5 G/DL	11	18.18	

* Tampoco fue significativo al determinar O/P de eritropoyetina

** Tampoco fueron predictivos de respuesta los niveles basales de citoquinas (IL1, IL 6 y TNF)

TABLA 3.- Variación de la calidad de vida en pacientes con o sin respuesta a la rHuEpo

Tipo de respuesta	Pre-tratamiento	Post-tratamiento
Resp. completa	24 ± 11*	31 ± 9**
No resp. o parcial	18 ± 9*	13 ± 11**

* $p = NS$; ** $p = 0.01$

TABLA 4.- Items utilizados en el score predictivo de respuesta a eritropoyetina

Item: Puntaje	
● Aumento de hemoglobina > 0.5 mg/dl a la 2 ^a semana	6
● Ausencia de infiltración medular	5
● Quimioterapia con cisplatino	4
● Ferritina basal > 1 100 ng/dl	3
● Pico reticulocitario a la 2 ^{da} semana	1
● Dosaje de eritropoyetina < 100 µg/dl	1

TABLA 5.- Porcentajes de respuestas completas con el tratamiento con rHuEpo según el puntaje obtenido en el score predictivo

Score	% de respuestas completas
0-4 puntos	0
5-14 puntos	54.5
15-20 puntos	100

TABLA 6.- Puntaje obtenido en el score predictivo de respuesta a la rHuEpo en pacientes con o sin respuesta completa

Respuesta	Media	Desvío estándar
Completa	15.5 puntos	4.36
No respuesta/parcial	5.25 puntos	4.75

P = 0.000

dular, infiltración medular, y finalmente anemia de los trastornos crónicos (ATC)⁴.

Gran parte de los pacientes con anemia solucionan su alteración con el aporte de factores de maduración, pero no así los pacientes en tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia, los pacientes con infiltración neoplásica de la médula ósea, y los pacientes con ATC.

El mecanismo de la anemia por quimioterapia y/o radioterapia está relacionado al accionar citotóxico dirigi-

do a la *stem cell*^{2, 14}. Algunos agentes quimioterápicos como la mitomicina C y el cisplatino tienen la capacidad de producir daño a nivel endotelial y secundariamente anemia de tipo microangiopático, a su vez el cisplatino lesiona los túbulos renales y las células peritubulares y de esa forma disminuye la producción de eritropoyetina generando un déficit de la misma con la correspondiente anemia^{14, 15}. En el caso de la infiltración neoplásica de la médula ósea el mecanismo vincula la reducción de la celularidad normal de la misma ocupada por células tumorales y la posible fibrosis medular inducida por el tumor y/o el tratamiento¹⁴.

La disminución de la vida media de los glóbulos rojos está mediada por la importante activación del sistema macrofágico que presentan los pacientes con ATC y la consiguiente liberación de citoquinas como la interleucina I y/o el Factor de necrosis tumoral, que actúan inhibiendo la eritropoyesis modificando la pared del endotelio, lo que es causa de hemólisis microangiopática, y reduciendo la liberación de eritropoyetina con un déficit relativo de la misma. La mayor actividad macrofágica se acompaña también de liberación de lactoferrina que sustrae el hierro de la transferrina y lo transfiere al sistema retículo endotelial, aumentando así los depósitos no utilizables de hierro en médula ósea¹⁴⁻¹⁶.

Es sumamente difícil encontrar pacientes en los que el mecanismo vinculado al origen de su anemia sea único, siendo posible que los tres grupos de pacientes aquí citados presenten características de los distintos tipos de anemias¹⁷. Este dato sería de mucho valor en el momento de escoger la mejor y correcta terapéutica para estos pacientes.

La única solución disponible hasta hace poco tiempo eran las transfusiones de glóbulos rojos y la eventual administración de andrógenos. La respuesta a los andrógenos suele ser pobre y no alcanza a resolver el problema del paciente. La transfusión sanguínea resuelve rápidamente el problema, pero con el riesgo de complicaciones, de escasa trascendencia en los pacientes con corta expectativa de vida pero que pueden ser vitales en aquellos pacientes potencialmente curables. La literatura describe dos grupos principales de complicaciones de las transfusiones:

a) Aquellas relacionadas con la inmunosupresión (disminución de CD2, CD3, CD4, capacidad tumoricida de linfocitos T y menor respuesta macrofágica a estímulos mediados por la IL 2), y con la alergia o reacciones de tipo injerto contra huésped.

b) Las infecciosas que raramente son de origen bacteriano. Se describen hasta en un 2% de los pacientes transfundidos y son principalmente de origen viral (infecciones por HIV, virus de hepatitis B, C y delta, citomegalovirus etc.)^{18, 19}.

Nadie duda que la anemia perjudica notablemente al paciente y muchas veces es causa de postergaciones

en los tratamientos, lo que resulta en un atentado a la eficacia de los mismos.

Se señala como hallazgo interesante la capacidad de estimular la eritropoyesis a pesar del valor normal o aumentado de eritropoyetina endógena en los pacientes con anemia de estas características²⁰. También existen trabajos que describen una menor concentración relativa de eritropoyetina en pacientes con anemia asociada a neoplasia con o sin quimioterapia en comparación con los pacientes con anemia ferropénica^{10, 14, 20}.

Diferentes autores refieren mejor respuesta en pacientes con eritropoyetina endógena normal o levemente aumentada, siendo no respondedores los pacientes con eritropoyetina significativamente aumentada^{14, 20}.

La rHuEpo ya es una indicación indiscutida en pacientes anémicos con IRC en hemodiálisis⁵.

En el año 1988 se iniciaron las presentaciones en congresos internacionales del uso de la rHuEpo en pacientes con anemia y cáncer con resultados alentadores. El ensayo clínico más importante publicado es el de Abels y colaboradores en 1991. Es un estudio prospectivo, controlado, doble ciego de rHuEpo vs placebo en 413 pacientes, analizándose la influencia de la quimioterapia (con o sin cisplatino), la infiltración de la médula ósea y los niveles plasmáticos de Epo, no pudiendo demostrar la influencia de estas variables en los resultados²¹.

En 1993 la rHuEpo obtuvo la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, para su uso en pacientes seleccionados con anemia y cáncer.

En este trabajo como en muchos más, la respuesta ha sido exitosa en el 73.5% de los pacientes tratados con rHuEpo, siendo las respuestas completas observadas fueron mayores del 64%²¹⁻²⁸.

Abels en su publicación, demostró diferencias en la tasa de respuesta con relación a los distintos subtipos histológicos de cáncer. No pudimos determinar esta asociación en nuestro trabajo debido al escaso número de pacientes por grupo.²¹

Es bien sabida la necesidad de frecuentes transfusiones en pacientes neoplásicos. Los reportes actuales demuestran que la utilización de eritropoyetina disminuye significativamente los requerimientos transfusionales tal como ocurrió en esta serie, con una reducción del requerimiento del 50%^{14, 29}.

En vista de los excelentes resultados reportados por la literatura y de los considerables costos de su implementación, se ha insistido en detectar variables que puedan predecir la respuesta a la rHuEpo y justificar su utilización. El tipo de variable puede ser clasificada en dos grupos:

a) Aquellas que intentan predeterminar el posible éxito o fracaso de su implementación (concentración de eritropoyetina, ferritina, citoquinas, compromiso tumoral de médula ósea, uso de cisplatino, etc.).

b) Aquellas que surgen tempranamente durante el tratamiento (aumento precoz de hemoglobina, pico reticulocitario).

Según diferentes autores parece ser que la concentración previa de eritropoyetina, ferritina y el aumento precoz de los reticulocitos, son los más importantes^{20, 21, 29, 30}. En nuestro estudio estos factores fueron: el aumento precoz de la hemoglobina, la quimioterapia con cisplatino, la no-infiltración tumoral de la médula ósea y la ferritina sérica previa al tratamiento. Todos éstos, parámetros de fácil obtención. Nosotros al igual que algunos autores no pudimos encontrar diferencias en los pacientes respondedores a la rHuEpo según el dosaje basal de Epo (o la relación observada / esperada), ni según el dosaje de citoquinas (IL1, IL6 y TNF), posiblemente por una mayor actividad autócrina^{14, 20, 21, 29, 30}.

Si bien en nuestro trabajo hubo mayor cantidad de respuestas completas en pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino, no pudimos comprobar si dichos pacientes poseían niveles de eritropoyetinas menores a los esperados.

El score de predictibilidad ideado permitió discriminar a dos poblaciones en los extremos: aquellos con bajo puntaje asociado a baja respuesta y aquellos con alto puntaje asociados a alta respuesta. Sin embargo, en el medio queda una "franja gris" de pacientes con 50% de chances de respuesta. Esto nos permitiría afirmar en base a nuestra experiencia que aquellos pacientes con alto score debe recibir rHuEpo, y aquellos con bajo score no. En la zona gris deberían recibir rHuEpo sólo aquellos con chances curativas o larga expectativa de vida.

Los efectos colaterales del uso de la rHuEpo son sumamente raros en pacientes sin IRC. Como ocurrieron en nuestra serie, sólo dos pacientes presentaron hipertensión como hallazgo, sin repercusión clínica. La rHuEpo demostró ser una droga de fácil administración y segura. Otros efectos adversos (cefalea, dolor en flanco, inflamación conjuntival y prurito) no fueron observados.

En lo que se refiere a la calidad de vida, es sumamente complejo dicho análisis ya que el tratamiento de soporte, evolución de la enfermedad y la quimioterapia también compiten con la rHuEpo en modificarla¹¹⁻¹³.

Es posible que aumentando el poder de la muestra nos permita discriminar con mayor facilidad estas variables y le otorguen aún más veracidad a los datos obtenidos.

En este trabajo la mejoría de la calidad de vida en los pacientes respondedores fue significativamente mayor, partiendo de una evaluación basal sin diferencias entre los respondedores y no respondedores. En dos estudios en fase IV no controlados en más de 3000 pacientes y utilizando el score de fatiga vinculado a anemia (FACT-AN) y una escala visual análoga, se ha demostrado mejoría en los parámetros de calidad de vida que correlaciona con los aumentos de la tasa de hemoglobi-

na. Esto plantea la discusión de cuál es el nivel de hemoglobina a los que se debe llevar a los pacientes tratados con eHuEpo³¹. Actualmente el nivel de hemoglobina considerada ideal para iniciar el uso de rHuEpo es más alto (10 g/dl) en búsqueda de mejorar la calidad de vida y nuevos proyectos evalúan el uso de rHuEpo en la profilaxis de la anemia^{32, 33}.

La rHuEpo ha sido eficaz en el tratamiento de pacientes seleccionados con anemia y tumores sólidos. El conocimiento de las expectativas de vida asociadas a parámetros de fácil obtención y baratos pueden discriminar poblaciones con mayores posibilidades de respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wintrobe M, Luckens J, Lee G. The Approach to the Patient with Anemia. In: Lea & Febiger (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 9th. ed. Philadelphia, 1993, p 715-44.
2. Hellman S. Principles of radiation therapy. In: Lippincott Company (eds). De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principles and Practice of Oncology. 4th. ed. Philadelphia, 1993, p 248-75.
3. Abels R, Adamson JW, Henry DH, Quesenberry PJ, Erslev AJ, Goodnough LT, et al. Management of Anemia in Oncology. *Semin Oncol* 1992; 19 (Suppl. 8): 1-35.
4. Sears D. Anemia of Chronic Disease. *Med Clin North Am* 1992; 76: 567-79.
5. Eschbach JW, Egrie JC, Downing NR. Correction of the Anemia of End Stage Renal Disease with Recombinant Human Erythropoietin. Results of a Combined Phase I and II Clinical Trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-8.
6. Pincus T, Oslen NJ, Krantz SB, Graber SE, Stone WJ, O'Neal VL. Multicenter Study of Recombinant Erythropoietin in Correction of Anemia in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 1990; 89:161-8.
7. Fischl M, Galpin JE, Levine JD, Groopman J, Henry DH, Kennedy, et al. Recombinant Erythropoietin for Patients with AIDS Treated with Zidovudine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1163-8.
8. Goodnough LT, Rudnick S, Price T, Ballas SK, Collins M, Crowley J, et al. Increased Preoperative Collection of Autologous Blood with Recombinant Human Erythropoietin Therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1173-8.
9. Mentzer W, Shannon KM, Abels RI, Freedman P, Newton N, Thompson D, et al. A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Recombinant Human Erythropoietin in the Anemia of Prematurity. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 306-12.
10. Beguin Y, Yerna M, Loo M, Weber M, Fillet G. Erythropoiesis in multiple myeloma: Defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol* 1992; 82: 648-9.
11. Vogelzang N J. Patients, caregiver, and Oncologist perceptions of cancer-related fatigue: Results of tripart assessment survey. *Semin Hematol* 1997; 34 (suppl 2): 4-12.
12. 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* 1997; 34 (suppl 2): 13-9.
13. Glaspy J. The impact of Epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem. *Semin Hematol* 1997; 34 (suppl 2): 20-6.
14. Lastiri J, Rendo P, Pallotta G, Tessler J. Anemia en los pacientes con neoplasias. Fisiología y Tratamiento. *Tumor* 1994; 7: 113-8.

15. Chabner B. Anticancer drugs. In: Lippincott Company (eds). De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th. edition. Philadelphia: 1997, pp 325-417.
16. Douglas SW, Adamson JW. The anemia of chronic disorders: Studies of marrow regulation and iron metabolism. *Blood* 1975; 45: 55-65.
17. Bessman JD. Diagnosis of anemia. A skill building computer challenge orthopharmaceutical corporation. New Jersey: Raritan, 1992.
18. Bove JR. Transfusion-associated hepatitis and AIDS: What is the risk? *N Engl J Med* 1987; 317: 242-5.
19. Pirose T, Jacobs A, Nicols S, Bauer C, Koch KM, Scigalla P, et al. The effects of red blood cell transfusion on host immune function. In: Erythropoietin. New York: Dekker, 1993.
20. Cazzola M, Messinger M, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictive response. *Blood* 1995; 86: 4446-53.
21. Abels RI, Larholt KM, Krantz, Bryant EC. Recombinant human erythropoietin (rHuEpo) for the treatment of the anemia of cancer. In: Blood Cell Growth Factors. New York: Alpha Med Press 1991.
22. Osler W, Herrman, Gamm, Zeile G, Lindemann, Müller G et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990; 8: 956-62.
23. Wurnig C, Keil M, Windhager R. Ed. Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wiecezorek L. Recombinant erythropoietin in patients with osteosarcoma and Ewing's sarcoma. In: Erythropoietin. New York: Dekker, 1993, p 325-30.
24. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann J, Höckner E. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322: 1693-9.
25. Hutchins L, Beck JT, Hayden K, Jagannath S, Barlogie B. Recombinant erythropoietin (rHuEpo) is effective in correcting the anemia of multiple myeloma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1992: 1228: 357.
26. Ludwig H, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Saimonig H, Huber H, Hausmaniger H. Recombinant Human erythropoietin for the correction of anemia in different types of cancer. Abstracts XII Meeting of the International Society of Haematology (European and African Division), Vienna, 1993.
27. Bunn HF. Recombinant erythropoietin therapy in cancer patients. *J Clin Oncol* 1990; 8: 949-51.
28. Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 997-1004.
29. Henry D, Nelson R, Brooks B et al. Prospective evaluation of transfusion requirement of anemic cancer patient's chemotherapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol* 1991; 10: 340.
30. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 1056-63.
31. Demetri D, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community Oncology Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3412-25.
32. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1218-34.
33. Ludwig H. Symposium: Quality of life and erythropoietin in anemia and cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998.

Un deber más modesto pero no menos grave: el de hacer de la medicina una profesión y una ciencia llena de simplicidad, de formalidad, de profunda humanidad; una ciencia y una profesión exentas de la presunción de que nuestra verdad sea la verdad inconcusa; una medicina sin supersticiones científicas; una medicina, en fin, clara, cordial y modesta; o si queréis, antidogmática.

Gregorio Marañón (1887-1961)

Crítica de la medicina dogmática, 1950