



Anemia de Origen Oncológico

Guillermo Quintero – Colombia
Internista hemato-oncólogo
Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia

El cáncer es la segunda causa de mortalidad en el mundo occidental y su incidencia y prevalencia cada vez están aumentando. Su prevalencia ha aumentado ya que el cáncer antes era considerado como una enfermedad aguda y ahora se comporta más como una enfermedad crónica. La anemia es muy frecuente en los pacientes con cáncer y su prevalencia puede llegar a ser hasta del 50%, varía entre el 20 y 50% en los diferentes estudios. Desde que se diagnostica un cáncer hasta que el paciente fallece por esta causa o por otra razón, 70% de los pacientes van a desarrollar anemia y, como veremos más adelante, las causas son muy variadas; la anemia hasta en un 10% de los casos puede ser la primera manifestación de un cáncer subyacente, sobre todo de origen gastrointestinal, ginecológico o hematológico.

Calidad de vida

Los pacientes con cáncer sobreviven mucho menos, una sobrevida reducida en el 20% comparada con los que no tienen cáncer, lo cual puede ser visto como un impacto negativo. También hay que tener en cuenta que se puede apreciar al paciente con anemia mucho más enfermo que los que no la tienen. De hecho, en los pacientes con cáncer colorrectal, en los pacientes transfundidos con transfusión alógena comparados con los autólogos, la condición general del paciente con transfusión autóloga es mucho mejor que la alogénica. Entonces, es difícil interpretar hasta qué punto esa disminución de la mortalidad sea debida o se le pueda achacar al cáncer y no a un estado más grave del paciente. Pero sin lugar a dudas, la fatiga, el cansancio del paciente agravado por la anemia, va a afectar de manera notable la calidad de vida en los pacientes con cáncer; es decir, el paciente con cáncer y anemia tiene peor calidad de vida que el paciente con cáncer que no tiene anemia.

Costo

El costo, ya sea por los métodos diagnósticos de anemia que nos llevan siempre a buscar una causa diferente al cáncer, por ejemplo, cánceres de pulmón, cáncer de mama a los que no es fácil achacar la anemia, llevan a una serie de estudios que acarrearán cierto costo. Además, el tratamiento que va desde la transfusión hasta el uso de los agentes estimulantes eritropoyéticos que no son para nada baratos, por lo que tenemos que la anemia no sólo afecta la sobrevida del paciente sino que también altera su calidad de vida con unos grandes costos.

¿Por qué el paciente con cáncer puede presentar anemia?

Cualquier causa de anemia en pacientes que no tengan cáncer es posible, pero siempre es necesario tener la mente abierta y la historia clínica sigue siendo transcendental para llegar a un diagnóstico acertado de la causa de la anemia; no solamente el hecho de tener cáncer explica *per se* el desarrollo de la anemia, es necesario, como en cualquier paciente, entrar a identificar muy claramente la causa.

Decíamos que el cáncer ha pasado de ser una enfermedad aguda a ser una enfermedad crónica. Los pacientes con cáncer se están muriendo más tarde de lo que lo hacían antes, por muchas razones: una de ellas es que tenemos un mayor soporte de tipo transfusional, de tipo antibiótico, de agentes quimioterapéuticos, de agentes moleculares, que han hecho que esta enfermedad, si bien es cierto que en la mayoría de los casos no los curamos, sí por lo menos estamos prolongando bastante su sobrevida.

Sangrado

El sangrado es otra causa frecuente de anemia en los pacientes con cáncer. Sabemos que en el cáncer gastrointestinal el diagnóstico puede derivar de una anemia ferropénica, por sangrado del cáncer de colon sobre todo y también el cáncer gástrico. Los pacientes con cáncer también tienen alteraciones de la hemostasia que pueden generar tanto fenómenos trombóticos como cursar con trastornos de la función plaquetaria en ciertos tipos de cáncer hematológicos, y eso los predispone a que haya sangrado; igualmente, la terapia puede exponer a erosiones de la mucosa que facilitarían el sangrado. La infiltración celular especialmente en las neoplasias hematológicas, también observada en las neoplasias sólidas llamadas mieloptisis; el paciente con cáncer podría estar cursando con una mieloptisis y tiene una anemia.

Agentes inespecíficos

Algunos cánceres son altamente inductores de plaquetas, lo cual puede llevar a una mielofibrosis de la médula ósea y a una incapacidad para darle campo a la hematopoyesis normal, lo que causaría anemia. Ahora bien, en una gran mayoría de los casos en los pacientes con cáncer sólido, nosotros somos los causantes de la anemia a través de agentes quimioterapéuticos, tradicionales, sabemos que son altamente inespecíficos y afectan a las células que están constantemente en división celular como las de la médula ósea; por lo tanto, se calcula que alrededor del 40% de los pacientes que reciben quimioterapia van a hacer cierto grado de anemia.

Agentes específicos

Con la terapia específica, a través del uso de nuevos agentes como imatinib y sunitinib, pensábamos que no íbamos a tener problemas con la médula ósea, pero desafortunadamente no ha sido así; vemos, por ejemplo, pacientes con cáncer de riñón

en tratamiento con sunitinib en donde alrededor del 26% hacen anemia grado 3 ó 4, que es una anemia importante y derivada de la terapia con estos inhibidores de la tirosinaquinasa.

Con imatinib se presenta anemia en alrededor del 10%, es una anemia 2 a 4 y hay que tener en cuenta que esos agentes nuevos son capaces de causarnos anemia en los pacientes con cáncer. Sin embargo, recalco que no debemos achacarle siempre al cáncer la causa de la anemia y debemos evaluar todas las otras razones como el hiperesplenismo, la hemólisis, la ferropenia, el déficit de vitamina B₁₂, el cáncer gástrico, el ácido fólico que son consumidos por las células en proliferación. Entonces, siempre tener presente que puede haber estos causantes de la anemia en los pacientes con cáncer, que nos puede complicar la vida en los pacientes que están en tratamiento con quimioterapia.

Hepcidina

El cáncer se ha vuelto una enfermedad crónica y como tal, se caracteriza por la liberación de una serie de citoquinas y el estímulo hepático en la liberación de hepcidina, que van a llevar a que haya un acortamiento de la vida de los glóbulos rojos que normalmente viven 120 días, pero que en un paciente con un estímulo inflamatorio su sobrevivencia se puede ver reducida a 23 días. Igualmente, sabemos que la reina del metabolismo, la hepcidina, está altamente expresada en el paciente con cáncer en comparación con la población normal, eso nos lleva a una alteración del metabolismo del hierro, en la absorción de hierro, en la entrega de hierro por parte del macrófago al eritrón y como si fuera poco, hay una respuesta eritropoyética disminuida en los pacientes que tienen anemia y cáncer.

Citoquinas

La interleuquina-1 y el TNF- α son altamente responsables de que el eritrón no responda a la eritropoyetina. Hay una cierta resistencia eritroblástica que a veces es necesario vencer con mayores dosis de eritropoyetina, como veremos más adelante.

Evaluación del paciente

Cuando nos enfrentamos a un paciente con cáncer y anemia debemos hacer una historia clínica completa, identificar las causas que mencionamos anteriormente, si es ferropénica, si tiene relación con cáncer, sangrado digestivo, infecciones parasitarias; insisto, buscar siempre la causa. Es importante mirar cómo está la ferroquinesia de estos pacientes, si tiene una anemia de enfermedad crónica, una anemia por ausencia de hierro o si tiene ambas condiciones, que muy frecuentemente coexisten.

Hasta hace muy poco contábamos con pocas herramientas para poder diagnosticar la anemia por enfermedad crónica, básicamente asumíamos que el paciente que tenía

una enfermedad crónica tenía anemia, obviamente, y caracterizado por una saturación de transferrina menor al 16% con ferritina alta.

Hay que recordar que la ferritina es un reactante de fase aguda y que la interleuquina 6 así como interleuquina 1, van a hacer que se exprese más ese gen de ferritina; consideraríamos que el paciente que cumple con esto, pues tendría una anemia por enfermedad crónica pero si la ferritina está entre 30 y 100 mg/dl ya nos entra la duda de si ese paciente pudiese estar cursando con una ferropenia adicional y para eso ha demostrado ser muy útil una razón que desafortunadamente, teóricamente es muy útil, pero que en Colombia aún no contamos con ella y es mirar los niveles sanguíneos del receptor de la transferrina tipo 1 sobre el logaritmo de la ferritina. Si esta razón es menor a 2 y esa ferritina está baja, consideramos que es una anemia por enfermedad crónica; en realidad baja no, más bien normal baja.

Se debe establecer si un paciente con anemia por enfermedad crónica tiene además deficiencia de hierro, pues la ferritina usualmente no está tan baja, está normal, en el rango bajo de la normalidad <100 ng/ml aunque la razón que decíamos es teórica porque aquí en Colombia todavía no está tan difundido el medir estos niveles séricos de transferrina. Ahora bien, otro elemento muy útil es la medición de la hepcidina; la hepcidina fue difícil de poder medir pero ahora contamos con pruebas Elisa que están en prueba ante las autoridades sanitarias mundiales, FDA y EMEA. Vamos a ver si con la medición de hepcidina seremos capaces de diferenciar una anemia por enfermedad crónica, con o sin deficiencia de hierro.

La hepcidina es un péptido relativamente nuevo. Su función básica es unirse a la ferroportina, que es la proteína encargada de sacar el hierro de la membrana basolateral hacia la sangre desde el enterocito y del macrófago al eritrocito. Lo que hace es unirse y producir una endocitosis de la ferroportina y su destrucción; de este modo, el hierro queda atrapado en el enterocito y no va a ser capaz de pasar a la sangre y eso va a generar una franca disminución de la absorción de hierro. Esa es la razón por la cual un paciente con anemia por enfermedad crónica no responde a la terapia férrica oral, porque la absorción como tal está notablemente disminuida por el aumento de la hepcidina y por ende, por la disminución en la ferroportina. Pero a su vez, es la misma proteína, la ferroportina, la que hace que el macrófago le entregue hierro al eritroblasto; entonces, como no va a ver disponibilidad de hierro para el eritroblasto pues se va a producir cierto grado de ferropenia "funcional", dado que no va a haber disponibilidad de hierro para el heme, disminuyendo así los niveles de hemoglobina, con la aparición de anemia.

GDF15

No son solamente los fenómenos inflamatorios los que están mediados por la interleuquina 6 los que van a regular esa expresión de hepcidina, tenemos que la actividad eritropoyética *per se* va a generar un péptido recientemente identificado que se llama GDF 15, el cual va a disminuir la producción de hepcidina, haciendo que la

producción de hierro aumente, es decir, una mayor actividad eritropoyética va a reducir la hepcidina o sea, la mayor actividad eritropoyética va a aumentar el GDF15. Éste va a actuar a nivel hepático, disminuyendo la producción de hepcidina generando que la absorción de hierro esté aumentada, razón por la cual los pacientes con anemias inefectivas, por ejemplo, mielodisplasia, pacientes con talasemias, que tienen unos niveles elevadísimos de este factor; tengan una gran absorción de hierro y estén en riesgo de sobrecarga de hierro.

Metaloproteasas

Las metaloproteasas son importantísimas para los fenómenos de metástasis. En cuanto a proteasas, se ha visto que la tipo 2 está encargada de la proteólisis pericelular que igualmente es una manera de regular las proteínas, es una regulación posttranscripcional de las proteínas. ¿Qué hace esta proteasa? Destruir la hemojuvelina, permitiendo así que disminuya la producción de hepcidina. Cuando hay deficiencia de esta metaloproteasa tendremos lo contrario y va a ser un problema en la absorción de hierro por aumento de la hepcidina. Hay experimentos en ratones que muestran cánceres con aumento de la proteasa 2 que pueden generar un trastorno en la absorción del hierro.

Tratamiento

Antes de considerar el tratamiento en los pacientes con anemia por cáncer, vamos a tener en cuenta que debemos descartar y corregir otras causas, es decir, si tiene ferropenia, corregirla; si tiene deficiencia de vitamina B₁₂, corregirla; si hay lesiones sangrantes, pues atacarlas; si tiene infiltración de la médula ósea, quimioterapia para que haya posibilidad de que el eritrón produzca sangre.

Hasta hace 20 años, lo único que podíamos hacer para mejorar la anemia en los pacientes con cáncer era la transfusión de glóbulos rojos con todos los problemas que conlleva. En los pacientes con insuficiencia renal crónica vamos a ver la utilidad de la eritropoyetina. Luego, comenzaron con el boom de por qué no usar también esta molécula en los pacientes con cáncer, dado que como vimos en la fisiopatología de la anemia en el cáncer, hay un déficit relativo de eritropoyetina; así, dando más dosis, presionando para que se produzca más, podríamos eventualmente manejar esa anemia y ahí tenemos los agentes estimulantes de la eritropoyesis o sea, la eritropoyetina alfa o beta o los nuevos agentes por biología molecular como la eritropoyetina, importantes estimulantes del receptor de la EPO.

El manejo de los pacientes con cáncer ha sido muy problemático. Primero, porque los diferentes estudios no nos clarifican si se ha eliminado o se ha descartado de verdad que el paciente no tenga otra causa identificada de anemia; es decir, no encontramos nada diferente a que tiene el cáncer y que tiene su tratamiento y los estudios han sido muy limitados, realmente tenemos muy pocos estudios con muy pocos pacientes. Estudios de 20, 30 pacientes, hasta hace poco tuvimos uno de 900 que miraremos más

adelante con mayor detenimiento. La mayoría fueron aleatorizados, ciegos y se mezclaban, metíamos en una caneca todos los cánceres y ya sabemos que no todos los cánceres son iguales y con anemia sucede lo mismo; además, los estudios utilizan parámetros de resultados diferentes.

Un parámetro de resultado puede ser aumento de la hemoglobina. Mirar si con uno de esos agentes, estos pacientes con cáncer, con anemia, con quimioterapia, les damos este producto contra placebo y miramos si la hemoglobina sube, puede ser el factor desencadenante importante, sube 1 g, pero no sé a quien le importe que suba un gramo; parece que un gramo no hace mayor diferencia, pero hay muchos estudios en los que el punto final de evaluación es: ¡subir 1 g! Digamos que su impacto clínico es muy pobre, pero un impacto mucho más importante es la incidencia de la disminución de transfusiones. Ahí tenemos problemas porque para que coincidan dos médicos en que ese paciente se transfunda o no es difícil, inclusive entre hematólogos, algunos transfunden y otros dicen: no, ¿por qué lo transfundió? Entonces vienen los criterios que definen transfusiones no siempre establecidos en los estudios y no siempre está claro que se haya cumplido con este criterio. Como veremos más adelante, en el estudio que marcó mucho el uso de las eritropoyetinas, esto tuvo un papel muy importante.

No parecería difícil, pero deberían haber escalas validadas para cáncer y anemia, y no las hay. Los estudios usualmente carecen en más de un 40% hasta 50% del dato de la calidad de vida, entonces eso hace que los análisis no puedan ser muy confiables, pues tenemos problemas en el análisis de los estudios “con cáncer”, pero igual los estudios están y hay que analizarlos.

En Colombia contamos con eritropoyetina alfa y beta, a no ser que hayan traído y yo no me haya dado cuenta, la darbepoetina. Se ha abusado enormemente del uso de la eritropoyetina en el cáncer; no se ha demostrado todavía un beneficio importante con el uso de esos agentes estimulantes eritropoyéticos.

Como era tan controversial el uso de la eritropoyetina y los costos se dispararon por el cuento de la calidad de vida, entonces calidad de vida, claro, es medio lógico pensar que tiene mejor calidad de vida el que no tiene anemia que el que tiene anemia, el que es transfundido que el que no lo es; pero la FDA no consideró eso suficiente en ese momento para aprobarlos y únicamente están aprobados para anemia por tratamiento quimioterapéutico, es decir, paciente que recibe quimioterapia y hace anemia, se puede beneficiar del uso de eritropoyetina a dosis altas, más altas que las dosis usadas por los nefrólogos.

Además, hay cierta resistencia a la eritropoyetina, 105 UI/kg y tres veces por semana, por cuatro semanas; si a las cuatro semanas no ha habido respuesta dada por un aumento de la hemoglobina mayor de 1 g/dl, se debe aumentar la dosis a 300 UI/kg también por semana, por cuatro semanas y si no hay respuesta.....¡No botemos más el dinero! ¡No le va a servir la eritropoyetina a ese paciente!

Esta recomendación, miren que es apenas una recomendación IIB, porque los estudios no permiten que haya una mejor recomendación y el objetivo no puede ser más que lograr niveles de hemoglobina de 12 g/dl, como veremos más adelante, pues obviamente uno pensaría: ¿quién tiene mejor calidad de vida, una persona que tiene 14, 15 o uno que tiene 12? Aparentemente sería el que tiene 15, pero si vamos más allá de eso, podemos tener problemas serios con estos pacientes y algo muy importante: olvidamos frecuentemente que el paciente bajo estos tratamientos debe tener monitoreo de la ferroquinesia, porque sabemos que por más EPO que administremos, si no tenemos todos los elementos indispensables para la formación de glóbulos rojos, y uno de ellos es el hierro, no vamos a poder producir de manera eficiente glóbulos rojos. Entonces, es importante destacar, y veremos más adelante que inclusive dicen que para disminuir costos y no llegar a estos 300, comenzar con eritropoyetina además de usar hierro.

El 2007 fue un mal año para los agentes eritropoyéticos, todo le cayó encima a estos agentes: los metaanálisis confirmaron que los pacientes con cáncer que recibían eritropoyetina se trombosaban 2 veces y hasta 4 veces más que los pacientes que no recibían estimulantes, primer golpe; segundo golpe: en el estudio del uso de agentes eritropoyéticos en pacientes con tumores de cabeza y cuello, a unos les dieron eritropoyetina a otros no, la mortalidad fue mayor en el grupo que recibió eritropoyetina; tercer golpe: se publica, o mejor, en ASCO se presenta y después se publica, el estudio en el cual se quería ver la utilidad de las eritropoyetinas, específicamente darbepoetina en los pacientes con anemia y cáncer que no estaban en quimioterapia, es decir, desde el punto de vista farmacéutico iban a aumentar el target de pacientes que se beneficiarían con el uso de eritropoyetina.

El estudio, lo veremos más detenidamente, fue negativo, entonces ese mal año, un pésimo año para las eritropoyetinas, hizo que todo el mundo quisiera pronunciarse sobre eso y ASCO lo hizo. Básicamente hizo el pronunciamiento que hay beneficio de minimizar su uso en pacientes con alto riesgo tromboembólico, usar dosis adecuadas y se introdujo la darbepoetina. Ya con información muy consolidada del uso de esa molécula; se hizo concientización a pacientes con enfermedad coronaria que por ejemplo, requieren niveles más altas y se introdujo también la epoetina en dosis altas, 40.000 UI en una sola inyección. En conclusión, no debemos usar eritropoyetinas a menos que el paciente esté con tratamiento quimioterapéutico y desarrolle anemia con éste.

Sin lugar a dudas los que reciben eritropoyetina tienen una hemoglobina más alta, es decir, cumple su función, pero a un costo elevado, pero lo más importante que era mejorar la calidad de vida, no mostró que hubiera aumento en la calidad de vida.

Uso del hierro

Sin lugar a dudas, en los pacientes con insuficiencia renal crónica, es importante dar ese sustrato que está siendo de manera envidiosa capturado por los macrófagos. Es necesario dárselo al eritrón. Se ha mostrado aumento de la hemoglobina y resolución de la anemia con la adición de hierro parenteral concomitantemente con el uso de la eritropoyetina.

Conclusión

La anemia es frecuente en los pacientes con cáncer, hay que diagnosticarla muy bien y si creemos que es una reacción al tratamiento, usemos la eritropoyetina; de otra manera, no se ha demostrado la utilidad de esta molécula en los pacientes con cáncer.