



## Dosis altas de eritropoyetina $\beta$ semanal en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en remisión, que reciben quimioterapia; efecto en sus requerimientos transfusionales

Manuel Antonio López Hernández,\* Eduardo Ustarez López\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la eritropoyetina previene la anemia en pacientes con neoplasias y reduce sus requerimientos de transfusiones.

**Objetivo:** investigar si la dosis de 25,000 UI semanales de eritropoyetina recombinante (EPOr) es útil para incrementar las cifras de hemoglobina y disminuir los requerimientos transfusionales en pacientes con leucemia aguda linfoblástica que reciben quimioterapia de consolidación y mantenimiento.

**Pacientes y método:** estudio prospectivo al que se incluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en remisión completa, que recibían quimioterapia de consolidación y mantenimiento, durante 1 a 6 ciclos. Los pacientes se agruparon al azar al grupo EPO para recibir 25,000 UI semanales de eritropoyetina recombinante de forma ininterrumpida más apoyo transfusional si la hemoglobina disminuía a menos de 8.5 g/dL y al grupo NoEPO, que sólo recibió apoyo transfusional cuando la concentración de hemoglobina era menor de 8.5 g/dL.

**Resultados:** ambos grupos eran comparables en edad, sexo, tipo de quimioterapia y subtipo de leucemia. Se analizaron 96 ciclos de quimioterapia: 52 rama EPO y 44 en la NoEPO. Al final del estudio la hemoglobina promedio de la rama EPO fue de 12.7 g/dL y 10.8 g/dL en la NoEPO ( $p = 0.0005$ ). En la rama EPO se transfundieron dos concentrados eritrocitarios y 13 en la NoEPO (0.005).

**Conclusión:** la EPOr aumenta las concentraciones de hemoglobina y disminuye los requerimientos transfusionales, en comparación con el grupo de pacientes que no la recibieron.

**Palabras clave:** eritropoyetina  $\beta$ , leucemia aguda linfoblástica, remisión, quimioterapia, requerimientos transfusionales.

### ABSTRACT

**Background:** Erythropoietin has allowed to avoid anemia in patients with neoplasias, and to reduce its transfusion requirements.

**Objective:** To evaluate if 25,000 UI of recombinant erythropoietin (EPOr) is useful to increase hemoglobin levels (Hb) and to decrease transfusional requirements in patients with acute lymphoblastic leukemia in consolidation and maintenance chemotherapy.

**Patients and methods:** Prospective study in patients with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, with complete remission, and receiving consolidation and maintenance chemotherapy, during 1 to 6 cycles. Patients were randomized to receive EPOr (25,000 UI once weekly), and transfusional support if Hb decreases less than 8.5 g/dL (EPO group). The other group (NoEPO) receives transfusional support only if Hb was lower than 8.5 g/dL.

**Results:** Both groups were similar in age, sex, and chemotherapy and leukemia type. At the end of the study patients receive 96 cycles of chemotherapy: 52 in EPO group and 44 in NoEPO group ( $p = 0.0005$ ). Hb mean in EPO and No EPO groups was 12.7 g/dL and 10.8 g/dL, respectively ( $p = 0.001$ ). In EPO group patients received only 2 red cells package and 13 in NoEPO ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion:** Use of EPOr increase levels of Hb and decrease transfusional requirements, in comparison with the group of patients who don't receive it.

**Key words:** beta erythropoietin, acute lymphoblastic leukemia, remission, chemotherapy, transfusional requirements.

\* Servicio de Hematología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dr. Manuel Antonio López Hernández. San Sebastián 44, CP 01070, México, DF.

Recibido: junio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: López HMA, Ustarez LE. Dosis altas de eritropoyetina  $\beta$  semanal en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en remisión, que reciben quimioterapia; efecto en sus requerimientos transfusionales. Med Int Mex 2008;24(6):375-80.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

La anemia no sólo es una forma de manifestación de las enfermedades hematológicas malignas, como las leucemias agudas, sino un efecto colateral esperado de la quimioterapia intensiva. Si bien puede corregirse inmediatamente con recursos transfusionales, estos también originan efectos colaterales,<sup>1</sup> sobre todo si se realizan de manera repetitiva. Además, no siempre se dispone de ellos porque los requerimientos transfusionales son altos en pacientes con enfermedades hematológicas y en otras. El gasto en terapia transfusional es alto para cualquier hospital. La eritropoyetina recombinante (EPOr) se está convirtiendo en una opción terapéutica porque reduce el consumo de sangre y derivados por parte de los pacientes con enfermedades no neoplásicas y neoplásicas hematológicas y no hematológicas.

La eritropoyetina es el estimulante de mayor importancia en la proliferación de progenitores eritroides afectados: unidad formadora de brotes eritroides (BFU-E) y unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E) seguida de su diferenciación a eritrocitos maduros. El gen que la codifica se localiza en el cromosoma 7(q11-22). El 95% se produce en las células peritubulares de la corteza renal y una pequeña parte en el hígado y los macrófagos. Es una glucoproteína de 193 aminoácidos con peso molecular de 30,400 Kda. El hecho de que sea sumamente glucosilada tiene importancia porque prolonga su vida media en la circulación y no interrumpe su actividad biológica. Actúa en los progenitores y precursores eritroides de la médula ósea, bazo e hígado fetal, donde regula la expresión de receptores de transferrina. Opera sobre la población de eritroblastos acelerando su paso a los reticulocitos<sup>2,3</sup> y eritrocitos circulantes. La eritropoyetina la controla un sistema de retroalimentación, y su síntesis la regula el aporte de oxígeno y de algunas hormonas (renina, angiotensina II y epinefrina). La inhiben algunas citocinas: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), y factor transformador de crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ).

En caso de anemia o hipoxia, la síntesis y secreción renal de eritropoyetina se incrementa con rapidez, incluso 100 veces o más. La eritropoyetina liberada actúa, principalmente, sobre CFU-E aumentando su maduración y supervivencia. Esta asa de retro-alimentación puede interrumpirse en cualquier punto: por neuropatía, daño estructural de la médula ósea, o deficiencia de hierro,

vitaminas y estado inflamatorio crónico.<sup>2</sup> En estudios de pacientes con linfoma se ha demostrado la menor eritropoyesis debida no sólo a la infiltración de la médula ósea sino también a la inadecuada producción de eritropoyetina.<sup>4</sup>

Existen varias presentaciones de eritropoyetina: recombinante  $\beta$  (EPOr  $\beta$ ), (NeoRecormon, Roche), que es una proteína de 165 aminoácidos con mecanismo de acción semejante al de la eritropoyetina endógena. Su vida media, después de administrada por vía subcutánea, es mayor, comparada con la EPO  $\alpha$  (12 a 28 horas vs 4 a 12 horas). Por esta vía tiene también mayor tiempo medio residual de 33 a 46 horas (7 a 11 horas). Estas características permiten espaciar los tiempos de aplicación, con dosis elevadas. Hace poco se estudiaron los efectos de la EPOr  $\beta$ , aplicada por vía subcutánea semanal, en dosis de 9,000 a 36,000 mU/mL; hubo efecto proporcional de las concentraciones séricas de eritropoyetina, en relación con la dosis, y aumento de la hemoglobina de 0.37 a 2.17 g/dL.<sup>5</sup>

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se realizó un estudio en el año 2001 en el que se determinaron los requerimientos transfusionales durante el tratamiento de pacientes con leucemia aguda linfoblástica *de novo*; se concluyó que el consumo de concentrados eritrocitarios (CE), en las distintas fases de tratamiento, hace necesario disponer de diez donadores.<sup>7</sup> Esto indica la existencia de riesgos de adquirir enfermedades como hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV) y otras. Paralelamente se favorece la aloinmunización a eritrocitos, leucocitos y antígenos.<sup>1</sup>

La utilidad de la eritropoyetina en pacientes que reciben quimioterapia está demostrada, aunque sólo en tumores sólidos y algunas neoplasias hematológicas, como los síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple y linfomas.<sup>6,7</sup> Durante los años de 2004-2005, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, se hizo un estudio prospectivo y comparativo en el que se prescribió EPO  $\alpha$  a dosis bajas (150 U/kg) semanales, vía subcutánea, repartida en tres aplicaciones. Los resultados no demostraron que los requerimientos transfusionales fueran menores ni que estabilización de la hemoglobina fuera mayor, al compararlos con los testigos. Esto se atribuyó a la escasa cantidad de EPO administrada. Además, se observó un número elevado de abandonos relacionados con molestias locales en los sitios de la aplicación.

En el estudio que aquí se reporta, el propósito fue indicar dosis subcutáneas semanales de 25,000 U de

EPOr  $\beta$ , con el propósito de disminuir los requerimientos transfusionales, por incremento en la concentración de hemoglobina, y evaluar la inocuidad y tolerancia de esta presentación.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron los pacientes atendidos entre el mes de marzo de 2006 y febrero del 2007, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de cualquier tipo citomorfológico, con base en la FAB, e inmunofenotipo, en remisión completa, que recibieran quimioterapia de consolidación y mantenimiento en el protocolo denominado LAL-9, vigente en el servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Se incorporaron de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: leucemia aguda linfoblástica en remisión completa, con quimioterapia de consolidación o mantenimiento, peso mayor a 40 kg, sin deficiencia de hierro corroborada con una toma inicial de hierro sérico. Se solicitó su aceptación informada para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: hemorragia activa de intensidad suficiente para ocasionar anemia, insuficiencia renal, alergia conocida a la eritropoyetina o a algunos de sus componentes. Los criterios de eliminación fueron: recaída de su enfermedad principal, comorbilidad que justificara la aparición de anemia crónica, suspensión voluntaria de la quimioterapia y negación a continuar en el estudio.

A partir de su aceptación en el estudio se asignaron al azar una rama EPOr  $\beta$  (rama EPO) o una rama control sin eritropoyetina (rama NoEPO). A los pacientes de los dos grupos se les realizaron los siguientes estudios iniciales: biometría hemática, concentraciones de eritropoyetina sérica, perfil de hierro sérico, creatinina, nitrógeno ureico y medición de la tensión arterial. Cada mes: biometría hemática, creatinina, nitrógeno ureico y tensión arterial. Al final del estudio se realizó una nueva determinación de eritropoyetina sérica. Ambos grupos recibieron idéntica quimioterapia. El criterio para la aplicación del concentrado eritrocitario, fue mantener la hemoglobina en límites superiores a 8.5 g/dL. Se transfundió a quienes tuvieron menos de esa cifra, sin importar el grupo al que se asignaron. Sólo los pacientes incluidos en la rama EPO recibieron 25,000 U en inyección subcutánea de EPOr  $\beta$  (NeoRecormon, Roche) cada semana, durante seis meses.

## Definición de términos

- **Remisión completa** (de leucemia aguda): desaparición de todas las manifestaciones clínicas atribuidas a la enfermedad, con normalización de la biometría hemática y menos de 5% de blastos en la medula ósea, con hematopoyesis normal.
- **Concentrado eritrocitario**: fracción con contenido principal de glóbulos rojos, como resultante de la remoción casi completa del plasma de la sangre recolectada.<sup>9</sup>
- **Quimioterapia**: se indicaron combinaciones de metotrexato a dosis altas (con rescate de ácido fólico) y vincristina; ciclofosfamida, daunorubicina, vincristina y prednisona; etopósido y citarabina. Las aplicaciones fueron rotativas, con intervalos de reposo de dos a tres semanas.

## Análisis estadístico

Las variables nominales se informan en porcentajes y se infieren diferencias con la prueba de la  $\chi^2$ . Las variables numéricas se expresan en límites y medias. Se utilizó ANOVA o prueba de Mann Whitney según su curva de distribución. Los intervalos de confianza de los resultados se proporcionan al 95%.

## RESULTADOS

Ingresaron al estudio 20 pacientes, de los cuales 11 en la rama EPO y nueve en la rama NoEPO. Se administraron 96 ciclos de quimioterapia. En el cuadro 1 se muestran las características iniciales generales de los pacientes. Todas son comparables estadísticamente.

Los ciclos de quimioterapia se iniciaron cuando los enfermos, de ambos grupos, tenían hemoglobina no menor de 12.0 g/dL, alcanzados con o sin transfusiones de concentrados eritrocitarios. Durante la aplicación del tratamiento antineoplásico la hemoglobina disminuyó en grado variable; algunos pacientes tuvieron que ser transfundidos (cuadro 2) con mayor frecuencia y cantidad en la rama NoEPO. Al concluir el estudio los pacientes que recibieron EPOr tenían 12.7 g/dL de hemoglobina. En este grupo sólo se usaron dos unidades de concentrados eritrocitarios en el transcurso de todos los ciclos de quimioterapia. En la rama NoEPO la cifra, al final del estudio, fue de 10.8 y se transfundieron 13 unidades de concentrados eritrocitarios (cuadro 2). La relación de momios fue -0.07 y la

**Cuadro 1.** Características iniciales

Variable	EPO (n = 11)	No-EPO (n = 9)	Total (n = 20)	p
Edad (media, límites)	36 (15-65)	37 (21-53)	36 (15-65)	0.62
Sexo (femenino/masculino)	7/4	2/7	9/11	0.18
Ciclos de quimioterapia (n)	54	44	98	-
Hemoglobina (g/dL)	12	11	12	0.19

**Cuadro 2.** Concentraciones de hemoglobina y transfusiones de concentrados eritrocitarios

Variable	EPO	No-EPO	p
Hemoglobina inicial (g/dL)	12.0	12.1	0.90
Hemoglobina final (g/dL)	12.7	10.8	0.0005
Concentrado eritrocitario (n)	2	13	0.005

reducción del riesgo relativo 87%; el número necesario para tratar fue 1.

El intervalo de confianza (al 95%), para la rama EPO y No-EPO, en la cifra de hemoglobina fue de 12.0-13.3 g/dL *versus* 10.8-12 g/dL.

La cuantificación media de eritropoyetina sérica basal en las ramas EPO y No-EPO fue: 112 mU/mL y 223 mU/mL. Al finalizar el estudio se encontraron en 282 mU/mL y 202 mU/mL ( $p = 0.0001$ ).

No se encontraron efectos tóxicos que justificaran la suspensión de la eritropoyetina.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran la significativa repercusión en las cifras de hemoglobina y la menor necesidad de transfusiones de unidades de glóbulos rojos en los pacientes que reciben apoyo con eritropoyetina y los que no la reciben.

Hay informes relativos a las ventajas de la eritropoyetina en pacientes con mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y linfoma, en donde, *in vitro*, se observa incremento en la cantidad de progenitores eritroides (CFU-E) con la eritropoyetina, sobre todo después de tres meses de su aplicación.<sup>6,9</sup> Es posible que en los casos en que los pacientes reciben quimioterapia continua, que produce hipoplasia de la médula ósea, con disminución de CFU-E y de receptores eritroides de eritropoyetina, como en las leucemias agudas, sea necesaria una dosis mayor a la utilizadas en los estudios hasta ahora reportados.<sup>5</sup>

Es difícil comparar nuestros resultados con otros. Si bien existe una abundante bibliografía relacionada con la indicación de la eritropoyetina en adultos con tumores sólidos, que reciben quimioterapia, hay pocos informes de su prescripción en pacientes con leucemia aguda durante el tratamiento con quimioterapia intensiva. Existe un ensayo clínico, con asignación al azar,<sup>6</sup> en el que se aplicaron 450 UI/kg peso/semanales, con un seguimiento de 12 semanas, en 60 niños con una media de 6.8 años de edad. Se encontraron, como en el estudio aquí reportado, ventajas estadísticamente significativas en la rama con EPO en cuanto a las concentraciones finales de hemoglobina y disminución de los requerimientos transfusionales. Un informe reciente<sup>11</sup> cita la aplicación de dosis altas de eritropoyetina semanal (36,000 a 50,000 UI); los resultados ratifican el incremento de la hemoglobina, la disminución de los requerimientos transfusionales y mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, no se incluyeron pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Otras publicaciones se refieren a casos anecdóticos, en que se describen testigos de Jehová, con leucemia aguda, tratados con quimioterapia intensiva y eritropoyetina.<sup>12</sup>

Los resultados hasta ahora disponibles señalan que la eritropoyetina, en dosis semanales de 30,000 a 40,000 UI, es útil para elevar las cifras de hemoglobina, disminuir los requerimientos transfusionales y mejorar la calidad de vida en pacientes con tumores sólidos. Iguaes conclusiones se tienen en el caso de las leucemias agudas, particularmente linfoblásticas, aunque los estudios son menos; en todo caso, no encontramos publicaciones que indiquen lo contrario. En el año 2002 se emitieron ocho guías generales, apoyadas por la *American Society of Clinical Oncology* y la *American Society of Hematology*, para la aplicación de la eritropoyetina en pacientes con cáncer.<sup>1</sup> Las recomendaciones relevantes se centran en considerar su indicación si la concentración de hemoglobina es igual o menor de 10 g/dL y no aplicarla si es mayor de 12 g/dL o por mas de ocho semanas, en ausencia de respuesta.

Hasta aquí, son por demás evidentes las ventajas de la eritropoyetina. Sin embargo, también hay complicaciones indeseables; una de ellas es el incremento en la frecuencia de eventos trombóticos. En un metanálisis reciente,<sup>13</sup> con una población estudiada superior a 9,000 pacientes, se encontró que, además de las bondades de la eritropoyetina para incrementar las concentraciones de hemoglobina, la posibilidad de un evento tromboembólico es mayor y alcanza un riesgo relativo de 1.67 (intervalo de confianza de 1.35 a 2.06). Los autores insisten en las precauciones que deben tenerse, y la cuidadosa evaluación riesgo-beneficio, cuando se indica a pacientes con neoplasias en quienes la posibilidad de trombosis puede estar aumentada, incluso sin eritropoyetina.

Otro efecto colateral de la eritropoyetina en pacientes con cáncer, es su relación con la probabilidad real de estimular el crecimiento de la neoplasia. Las primeras sospechas aparecieron en el año 2003, en un estudio dirigido a prevenir la anemia en pacientes con cáncer mamario que mostró menor supervivencia en la rama que recibió eritropoyetina.<sup>14</sup> Posteriormente se realizó un ensayo clínico, una rama control *versus* otra con eritropoyetina, tendiente a averiguar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer mamario, si se trataban con eritropoyetina para mantener los valores de hemoglobina entre 12 y 14 g/dL. El estudio se suspendió porque se observó mayor mortalidad en la rama experimental.<sup>15</sup> La eritropoyetina es una citocina que durante mucho tiempo se consideró estimuladora específica de la serie roja; sin embargo, las citocinas conocidas suelen tener efecto pleiotrópico (actúan en más de un blanco). Esta propiedad también se ha descrito para la eritropoyetina y se sabe que en las células neoplásicas existen EPO-receptores que, *in vitro*, inducen su proliferación, disminuyen la apoptosis y estimulan la angiogénesis.<sup>16</sup> Las consecuencias clínicas esperadas son: el crecimiento tumoral y la disminución de la supervivencia. En leucemias agudas, mieloblásticas y linfoblásticas se han descrito receptores para la eritropoyetina en 60% de 150 pacientes estudiados; si se agrega eritropoyetina, *in vitro*, las células leucémicas proliferan en 16% de los enfermos.<sup>16</sup>

Los resultados anteriores indican la necesidad de prescribir la eritropoyetina con gran cautela. Su efecto benéfico en la elevación de la hemoglobina y disminución de los requerimientos transfusionales parece indiscutible, pero sus consecuencias en la generación de efectos trombó-

ticos y estimulación de las células neoplásicas también. Existen, sin embargo, otras consideraciones. En el estudio antes citado,<sup>15</sup> la supervivencia, en la rama EPO, disminuyó significativamente cuando las concentraciones de hemoglobina rebasaron los 12 g/dL. En un metanálisis actual,<sup>17</sup> en el que se examinaron 39 ensayos clínicos con 9,652 pacientes, se concluyó que si el propósito es mantener la hemoglobina en concentraciones inferiores a 12 g/dL (se sugieren 10 g/dL a 12 g/dL), la eritropoyetina no afecta negativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer. En nuestro estudio la dosis de EPO fue inferior a la recomendada habitualmente<sup>1</sup> y demostró ser suficiente para elevar la hemoglobina a límites que parecen inconvenientes (más de 12.0 g/dL). Esto indica que pueden prescribirse dosis menores, con reducción de la necesidad de transfusiones y sin que la hemoglobina se eleve a más de 12.0 g/dL.

## REFERENCIAS

1. Rizzo D, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, 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 Haematology. *Blood* 2002;100:2303-20.
2. Quesenberry P, Calvin G. Hematopoietic stem cells, progenitor cells, and citokines. *Williams Hematology*, 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:153-210.
3. Florensa L, Coll M, Woessner S. Hematopoyesis: morfología de los elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos. En: *Hematología Clínica*. 4a ed. Madrid: Harecourt, 2002;p:35.
4. Kostova GS. Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma. *Prilozi* 2005;26(2):157-68.
5. Fujisaka Y, Tamura T, Ohe Y, Kunitoh H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of weekly epoietina beta in lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(8):477-82.
6. Cortesi E, Mancuso A, De Pascale CA, Pizzardi N, et al. Effectiveness and safety of an induction therapy with epoetin alfa in anemic cancer patients receiving concomitant chemotherapy. *The Oncologist* 2004;9:459-68.
7. Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haem* 2005;27:1-13.
8. González E, López-Hernández MA. Efecto de la eritropoyetina en los niveles de hematócrito y necesidades transfusionales, con globulos rojos, en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia de postinducción. Tesis Recepcional de Hematología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, 2007.
9. Guía para el uso clínico de la sangre. México: Secretaría de Salud, 2007.
10. Abdelrazik N, Fouda M. Once weekly recombinant human erythropoietin treatment for cancer-induced anemia in children



- with acute lymphoblastic leukemia receiving maintenance chemotherapy: A randomized case-controlled study. *Hematology* 2007; 12(5):1608-15.
11. Susuki Y, Tokuda Y, Fujiwara Y, Minami H, et al. Weekly epoetin beta maintains hemoglobin levels and improves quality of life in patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):214-21.
  12. Cullis JO, Duncombe AS, Dudley JM, Lumley HS. Acute leukemia in Jehovah's Witnesses. *Br J Haematology* 1998;100(4):664-8.
  13. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M. Erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(10):708-14.
  14. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet-Oncol* 2003;4(8):459-60.
  15. Leyland JB, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, et al. Maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5960-72.
  16. Brower V. Erythropoietin may impair, not improve, cancer survival. *Nat Med* 2003;9(12):1439-40.
  17. Takeshita A, Shinjo K, Higuchi M, Miyawaki S, et al. Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: relationships between the amount of EPO-R and CD phenotypes, in vitro proliferative response, the amount of other cytokine receptors and clinical prognosis. *Japan Adult Leukaemia Study Group. Br J Haematol* 2000;108(1):55-63.
  18. Gascon P. Safety Update on erythropoiesis-stimulating agents: trials within and outside the accepted indications. *The Oncologist*;13(suppl 3):14-10.

***Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.***

***Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.***

***Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente en nuestra dirección***

***[www.cmim.org](http://www.cmim.org)***