



Eritropoyetina en la anemia del paciente con cáncer

Sr. Editor: He leído con atención el artículo sobre el empleo de las eropoyetas en el paciente con cáncer por Otón Sánchez et al¹. Ante todo quiero felicitar a los autores, ya que, aunque parezca uno más de los innumerables artículos que en los últimos años se han publicado sobre este tema, desde mi punto de vista es una revisión de extraordinaria utilidad, puesto que no sólo analiza de forma exhaustiva e imparcial todo lo publicado hasta el momento sobre la utilización de la eritropoyetina humana en oncología, sino que da una visión clara y precisa tanto de las características químicas de la eritropoyetina humana y de sus recombinantes como de los posibles efectos adversos de su utilización en el paciente oncológico.

Está claramente demostrada la capacidad de la eritropoyetina recombinante humana para corregir la anemia en un gran porcentaje de pacientes con cáncer, lo que conduce a una mejoría en su calidad de vida², pero también existen estudios aleatorizados^{3,4} que, aun demostrando el efecto beneficioso sobre la anemia de las eritropoyetas en estos pacientes, alarman ante una posible acción nociva sobre el control tumoral y la supervivencia.

Los autores, reflexionando sobre los resultados obtenidos en las series publicadas (sobre todo en las más críticas) y empleando los argumentos científicos favorables a su utilización, que actualmente se conocen y que –hemos de aceptarlo– no son todo lo convincentes que sería de desear, dan un enfoque peculiar al problema que expresan, resumido en las conclusiones del artículo. Es en este punto en el que querría detenerme, ya que, así como podría suscribir la práctica totalidad del artículo, no sucede así con la última parte de sus conclusiones, en la que encuentro una cierta contradicción.

Estoy absolutamente de acuerdo en que, a pesar de la demostrada mejoría en la calidad de vida de los pacientes con cáncer por la actuación de la eritropoyetina sobre la anemia resistente que en gran número de casos padecen, su empleo ha de realizarse con extrema cautela dados los resultados de los trabajos mencionados y sus efectos sobre determinadas líneas tumorales en las que estimula la angiogénesis y, consecuentemente, su proliferación^{5,6}. No alcanzo sin embargo a comprender la razón por la que los autores afirman, tras las aseveraciones precedentes, que «su utilización debería reservarse a los casos de anemias sintomáticas moderadas o graves salvo cuando se produzcan síntomas evidentes derivados de una anemia débil». ¿Es que en estos pacientes es aceptable que pueda, presumiblemente, estimularse la angiogénesis y el crecimiento de sus células tumorales, que puedan incrementarse los fenómenos tromboembólicos o que su utilización aboque a una menor supervivencia?

Una vez más, los efectos beneficiosos de algunos fármacos como la hormona que nos ocupa nos llevan a su utilización clínica sin un adecuado conocimiento de la complejidad de sus mecanismos de acción y de los efectos indeseables que sobre determinados pacientes puedan producir.

Será necesario esperar los resultados de trabajos en curso que resuelvan las incógnitas planteadas. El problema es cómo realizar esta espera: ¿de forma expectante?, ¿asumiendo los riesgos que pueda suponer su utilización? Lo más prudente sería seguir usando los medios clásicos en el tratamiento de la anemia del paciente con cáncer durante este período y limitar el uso de la eritropoyetina recombinante humana a fines paliativos en pacientes terminales.

M. Teresa Delgado-Macías

Facultad de Medicina.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Santander. España.

1. Otón Sánchez C, Peñate González G, Otón Sanchez LF. Eritropoyetina en la anemia del paciente oncológico. Luces y sombras. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:186-95.
2. Cella D, Zagari MJ, Vandoros C. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvements in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population. *J Clin Oncol*. 2003;21:366-73.
3. Henke M, Laszig R, Rübe C, Schäfer U, Haase KD, Schilder B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1255-60.
4. Leyland-Jones B. Breast Cancer Trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol*. 2003;4:459-60.
5. Acs G, Acs P, Beckwith SM, Pitts RL, Clements E, Wong K, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res*. 2001;61:3561-5.
6. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, Koinuma S, Hashimoto M, Musha T, et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis*. 2003;24:1021-9.

considerado en su análisis, aunque algunos de dichos fármacos pueden reducir notablemente las concentraciones de PCR y, por lo tanto, podrían haber modificado sus resultados. Es muy probable que el sexo y el índice de masa corporal influyan en las concentraciones plasmáticas de PCR de los pacientes con diabetes mellitus, como se ha descrito en población general y afirman los autores, pero los fármacos mencionados probablemente también lo hacen de forma significativa.

Existen además otros aspectos, probablemente de menor importancia, que también creemos deberían haberse reconocido como limitaciones del trabajo. El primero de ellos se refiere a la representatividad de la «población diabética», que tiene la muestra analizada. Los autores utilizan una muestra de pacientes que está sesgada al proceder exclusivamente de las consultas externas de un gran hospital. Además, su reclutamiento no puede considerarse aleatorio, a pesar de lo que se indica en el artículo, ya que implicaba la inclusión de los 4 primeros pacientes que acudían cada martes a una consulta monográfica de diabetes de un centro hospitalario durante un período de 6 meses. Este sistema de reclutamiento no es aleatorio, ya que no todos los individuos de la población susceptible de ser incluida tenían las mismas probabilidades de serlo⁸. Tenían más probabilidad los que se visitaban los martes y al inicio de las consultas, y que un individuo determinado se visite esos días y en esos momentos (no en otros) no es aleatorio. Un segundo aspecto cuestionable se relaciona con los criterios de exclusión. Los autores indican que no han incluido a pacientes con un proceso infeccioso agudo; sin embargo, en los intervalos de concentraciones plasmáticas de PCR que presentan en la tabla 1 aparecen valores claramente superiores a 10 mg/l. Por encima de esta cifra se considera que los valores de PCR serían indicativos de una infección aguda⁹. Por tanto, debería haberse realizado un análisis adicional, excluyendo a los pacientes con valores de PCR superiores a 10 mg/l, aunque no presentaran evidencia clínica de infección aguda en el momento de la evaluación. Otro aspecto no analizado es la ingesta de alcohol, ya que ésta también puede modificar las concentraciones séricas de PCR¹⁰. Por último, los autores evalúan la dislipemia en función de las concentraciones de triglicéridos y de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Sin embargo, es previsible que un cierto número de pacientes recibieran fármacos hipolipemiantes, por lo que habría sido necesario retirarlos para clasificar adecuadamente a los individuos estudiados. Sin embargo, no se proporciona información al respecto.

José Miguel González-Clemente,
María José Barahona, Dídac Mauricio y
Gabriel Giménez-Pérez

Grupo de Riesgo Cardiovascular.
Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición.
Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí.
Sabadell. Barcelona. España.

1. Francisco G, Hernández C, Chacón P, Mesa J, Simó R. Factores que influyen en la concentración plasmática de proteína C reactiva en la población diabética. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:336-7.
2. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puuka M, Tapioinen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4649-54.

3. Akbar DH. Effect of metformin and sulfonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2002;25:1254-5.
4. Tan K, Chow S, Wong Y, Shiu S, Tam S. Effect of losartan on plasma C-reactive protein in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetics Care.* 2002;25:1254-5.
5. Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hooper K, Boger RH, Schwedhelm E, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:362-8.
6. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2002;112: 269-74.
7. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chn MF, Lee YT. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis.* 2003;170:315-23.
8. Bolívar F. Planificación de una investigación. Estudios descriptivos. UD2. En: Domenech JM, editor. *Diseño de estudios sanitarios.* Barcelona: Signo; 2002. p. 15-38.
9. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implication for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem.* 2003;49:1258-71.
10. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 2003;107:443-7.



Asociación y control de algunos factores de riesgo cardiovascular en el ámbito de la atención primaria

Sr. Editor: Hemos leído con atención el reciente artículo publicado en esta Revista por Álvarez-Sala et al¹ referente al control del riesgo cardiovascular en atención primaria (seguido de un excelente comentario editorial efectuado por Brotons²). Sin duda un interesante trabajo que pone de manifiesto el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular (modificables: hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia u otros como diabetes mellitus tipo 2, obesidad y sedentarismo) en la población asistida en el ámbito de la atención primaria, y que cuantifica el diagnóstico clínico de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 o hipercolesterolemia, así como la prevalencia del síndrome metabólico en estos pacientes. Si bien es conocido por todos que la enfermedad cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial³⁻⁵, con frecuente interacción entre sus diferentes factores de riesgo, su proporcionalidad puede estar en consonancia con el grado de representatividad de la muestra seleccionada. En este aspecto, quisieramos aportar los datos parciales de una reciente revisión efectuada en nuestros equipos. El objetivo del estudio fue determinar el grado de relación de determinados factores de riesgo cardiovascular, así como llegar a conocer el grado de consecución de algunos objetivos terapéuticos de control, en la prevención cardiovascular de los pacientes atendidos en varios centros de salud en situación de práctica clínica habitual.

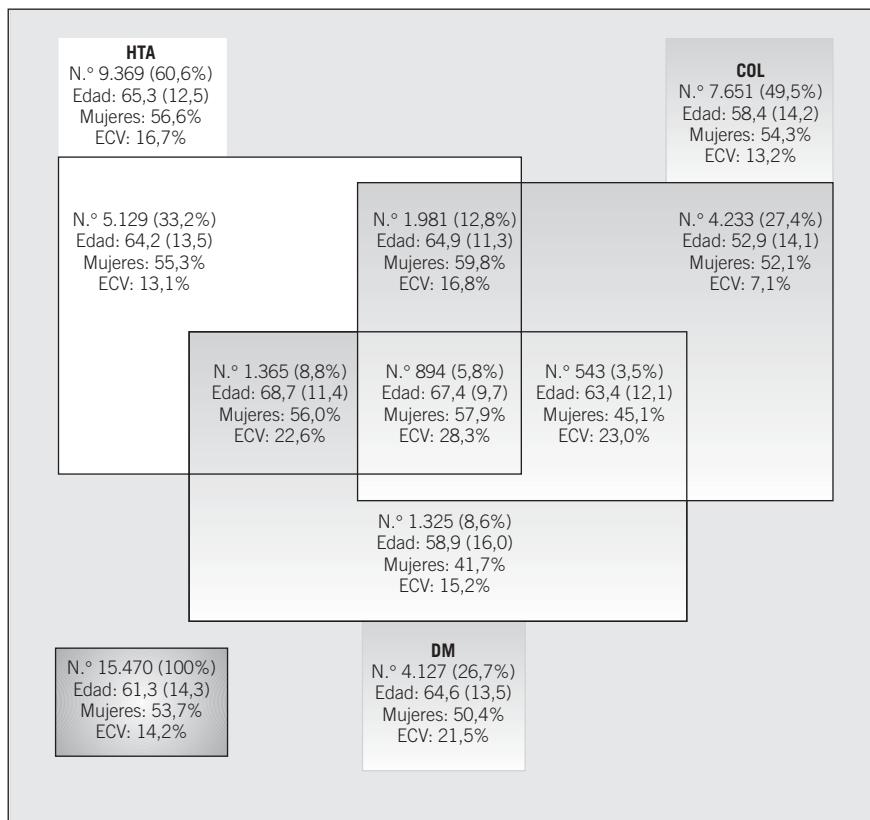


Fig. 1. Distribución de los pacientes incluidos en la serie para cada grupo de riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; COL: hipercolesterolemia; ECV: enfermedad cardiovascular. La edad (años) se indica como media (desviación estándar). Corrección del modelo logístico: asociación de ECV en varones (odds ratio [OR] = 2,6; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,4-2,9), DM (OR = 2,2; IC del 95%, 1,7-2,8), COL (OR = 1,6; IC del 95%, 1,2-2,0), HTA (OR = 1,3; IC del 95%, 1,0-1,6) y edad (OR = 1,1; IC del 95%, 1,1-1,1).

Se efectuó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo, a partir de los registros médicos de pacientes seguidos en régimen ambulatorio. La población de estudio estuvo formada por las personas de ambos性os de 4 centros reformados de atención primaria (Área Básica de Salud [ABS] Apenis-Montigalá, ABS Morera-Pomar, ABS Montgat-Tiana y ABS Nova Lloreda), gestionados por Badalona Servicios Asistenciales, S.A., que tienen asignados en su zona de influencia a una población urbana de unos 80.298 habitantes, de los que un 14,1% son mayores de 64 años. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes mayores de 18 años, asignados y atendidos por el equipo desde el 1 de octubre de 2003 al 30 de septiembre de 2004 y que tuvieran al menos uno de los 3 principales factores de riesgo. Las variables incluidas en el estudio fueron las universales: edad y sexo. Los diagnósticos clínicos o comorbilidades se obtuvieron a partir de la Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP-2)⁶. Los episodios atendidos, no repetidos, que se seleccionaron en la población historiada fueron: hipertensión arterial (K86 y K87), hipercolesterolemia (T93 parcial) y diabetes mellitus (T90, tipo 2). Además, se estableció el hecho de haber tenido algún episodio cardiovascular: cardiopatía isquémica (K74, K75, K76) o accidente cerebrovascular (K90, K91, K92 parcial, K77 parcial). Se consideraron parámetros clínicos la presión arterial sistólica (PAS, mmHg) y diastólica (PAD, mmHg), la fracción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la hemoglobina glucosilada. El control de los objetivos terapéuticos se estableció según rangos de la NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)⁷. Así, en los pacientes con diabetes mellitus o en prevención secundaria se consideraron buenos objetivos de seguimiento o control de la presión arterial valores de PAS/PAD menores de 130/80 mmHg, cLDL inferior a 100 mg/dl y hemoglobina glucosilada inferior al 6,5%; para pacientes con un factor de ries-

go se consideró en presión arterial valores de PAS/PAD menores de 140/90 mmHg, cLDL menor de 160 mg/dl y colesterol total inferior a 240 mg/dl. En todos los casos se consideró la última medida obtenida durante el período de estudio. La información se obtuvo a partir del registro de la historia clínica informática y el análisis estadístico se realizó a partir de pruebas descriptivas generales y de regresión logística múltiple (procedimiento paso a paso hacia delante) para la corrección del modelo. Se utilizó el programa estadístico SPSSWIN 9.0 y se estableció un nivel de significación del 5%.

El número de pacientes con diagnóstico establecido de alguno de los 3 principales factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y/o hipercolesterolemia) fue de 15.470. La edad media (desviación estándar) de los pacientes incluidos en el estudio fue de 61,3 (14,3) años, (extremos, 18-98); el porcentaje de mujeres fue del 53,7% y había presentado algún episodio cardiovascular el 14,2% (cardiopatía isquémica, 55,8%). La distribución de frecuencias en cuanto a los 3 factores de riesgo cardiovascular con criterios de inclusión y la relación de variables generales se detalla en la figura 1. La hipertensión arterial estaba presente en el 60,6% de los casos, la diabetes mellitus tipo 2 en el 26,7% y la hipercolesterolemia en el 49,5%. Los 3 factores de riesgo coincidieron en el 5,8% de los pacientes; en este grupo la presencia de algún episodio cardiovascular fue del 28,3% ($p = 0,000$). Además, destaca la elevada presencia de episodios cardiovasculares en la asociación de diabetes mellitus con hipercolesterolemia (23,0%), y con la hipertensión arterial (22,6%); la hipercolesterolemia aislada representó sólo el 7,1%. El porcentaje de pacientes que tenían bien controlada la presión arterial o el colesterol fue del 46,4 y el 48,7%, respectivamente.

En diabéticos, la presión arterial estaba bien controlada en el 46,5%, el colesterol en un 47,5%, el cLDL en un 18,7% y la hemoglobina glucosilada en un 33,4%. En