



REVISIÓN

Agentes estimuladores de la eritropoyetina: revisión bibliográfica de los usos e indicaciones en enfermedad avanzada oncológica y no oncológica en el anciano



Nieves Fernandez Letamendi^{a,*}, Teresa Fernandez Letamendi^b, M. Angeles Montañes Gracia^c y Valle Recasens Flores^c

^a Unidad de Geriatria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de marzo de 2017

Aceptado el 17 de junio de 2017

On-line el 2 de agosto de 2017

Palabras clave:

Enfermedad crónica avanzada

Enfermedad oncológica avanzada

Agentes estimuladores de eritropoyesis

Ancianos

R E S U M E N

El objetivo de este artículo es revisar las posibles indicaciones y controversias sobre los usos más frecuentes de los agentes estimuladores de la eritropoyetina (AEE) en el tratamiento de la anemia de los pacientes ancianos, con enfermedad oncológica y no oncológica avanzada. Para ello, hemos realizado una revisión sistemática en Pubmed, de artículos publicados desde 1985 hasta septiembre del 2016. Hemos realizado también la revisión de las principales guías de consenso españolas, europeas y americanas, en relación con el manejo de la anemia relacionada con las enfermedades reseñadas en el artículo. Hemos encontrado que existen barreras para su uso en pacientes ancianos con enfermedad avanzada, sobre todo por la falta de uniformidad y consenso en las recomendaciones, y por la ausencia de ensayos prospectivos a gran escala para explorar la eficacia de los AEE en esta población. Parece haber consenso en la utilización en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, en pacientes con tumores no mieloides, en tratamiento con quimioterapia con intención no curativa, y en pacientes con síndrome mielodisplásico, todavía respondedores, para espaciar el soporte transfusional. En el resto, debe individualizarse, ya que el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular está claramente aumentado. No debe ser la solución para tratar la anemia, en casos de urgencia o de necesidad transfusional a corto plazo, muchas veces presentes en este paciente.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Erythropoiesis stimulating agents: Literature review of uses and indications in advanced oncological and non-oncological disease in the elderly

A B S T R A C T

The aim of this article is to review possible indications and controversies about the most frequent uses of ESAs in the treatment of anaemia in elderly patients with oncological and non-oncological diseases. Using PubMed a systematic review was carried out on articles published from 1985 to September 2016, as well as a review of the main Spanish, European, and American consensus guidelines on each of the following diseases in which could pose the treatment of anaemia associated with ESA. A review was also carried out on the main Spanish, European and American consensus guidelines regarding the management of anaemia related to the diseases outlined in this article. It was found that there are limitations of its use in elderly patients with advanced disease, mainly due to the lack of uniformity and consensus in the recommendations, and the absence of large-scale prospective trials to determine the effectiveness of ESA in this population. There seems to be consensus in the use in patients with advanced chronic kidney disease, individualised in patients with non-myeloid cancer on treatment without curative intent, and in patients with myelodysplastic syndrome, still responders to space transfusional support. In the

Keywords:

Advanced chronic disease

Advanced cancer disease

Erythropoiesis stimulating agents

Elderly

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edurnelogroo@yahoo.es (N. Fernandez Letamendi).

remainder, it should be individualised, since the risk of mortality and cardioembolic morbidity is clearly increased. It should not be the solution to treat anaemia, in cases of urgency or short-term transfusional need, which are often present in these patients.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La anemia (según la Organización Mundial de la Salud: cifras de hemoglobina en adultos < 13 g/dl en varones o < 12 g/dl en mujeres)¹ es un signo clínico muy frecuente en los pacientes ancianos. Las principales causas de la anemia en estos pacientes son la anemia asociada a enfermedad crónica, la infiltración neoplásica medular, la mielofibrosis, la alteración en el metabolismo del hierro (Fe) y la malnutrición. Los síntomas de esta anemia que influyen muy negativamente en la calidad de vida son la astenia, la disnea y el malestar general^{2,3}.

Existe consenso en que transfundir es una opción válida para controlar los síntomas asociados a la anemia en los pacientes con enfermedad muy avanzada, pero siempre que tomemos la decisión sobre la base de criterios clínicos y sintomáticos (insuficiencia cardíaca, hipotensión ortostática, astenia o disnea intensas relacionadas con la anemia) y si tenemos un pronóstico estimado de vida de al menos 2 semanas^{2,4}. No obstante, la impresión general es que la indicación de las transfusiones se realiza «según arte», ya que son escasas las publicaciones centradas en el tratamiento de la anemia en pacientes en programas de cuidados paliativos².

La eritropoyetina humana (EPO) es una hormona glucoproteica que regula la eritropoyesis. Transportada por la sangre, actúa sobre receptores específicos de células progenitoras eritroides de la médula ósea, induciendo un incremento en la producción de eritrocitos circulantes y de los valores de hemoglobina. Su producción y regulación se realiza sobre todo a nivel renal, en respuesta a la hipoxia tisular. Responde a un mecanismo de retroalimentación, de manera que, cuando el transporte de oxígeno al riñón aumenta, se inhibe la producción de EPO y se reduce la maduración de elementos eritroides.

Actualmente, se encuentran comercializados distintos agentes estimuladores de la EPO (AEE) en España: epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta⁵.

Material y métodos

El objetivo de este trabajo es revisar las posibles indicaciones y controversias sobre los usos más frecuentes de los AEE en el tratamiento de la anemia de los ancianos con enfermedad avanzada. Para ello, hemos realizado una revisión en Pubmed sobre artículos publicados desde 1985 hasta septiembre del 2016, en inglés o español. Comenzamos utilizando las palabras clave «erythropoietin and palliative care», encontrando solo 10 artículos en los que se nombraba el uso de EPO en pacientes subsidiarios de cuidados paliativos, aunque muchos de ellos sin ser el motivo principal del artículo. Tras inclusión en búsqueda avanzada con términos «elderly», «elderly patients» u «oldest», no encontramos ningún resultado. A partir de ello, hemos realizado búsquedas avanzadas (advanced search) con las palabras clave «erythropoietin and advanced kidney disease». Encontramos 23 artículos, de los cuales se excluyeron 2 artículos por estar escritos en croata y 12 artículos por no hacer referencia específica a enfermedad crónica renal avanzada. Posteriormente, se incluye también el filtro de mayores de 65 años, y solo 2 artículos hablan del uso de AEE en la anemia de la insuficiencia renal crónica avanzada. Si

introducimos «erythropoietin and advanced chronic heart failure», encontramos 29 artículos, excluyendo uno por estar escrito en japonés y 22 por no hacer mención directa al uso de EPO en la anemia de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) en estadios avanzados. Si introducimos el filtro de mayores de 65 años, solo en un artículo se habla específicamente del tema propuesto. Buscamos también «erythropoietin or darbepoetin AND myelodysplastic syndrome AND red cell transfusion-dependent patients», encontrando 23 artículos, de los cuales solo en 8 se hacía referencia concreta a pacientes con dependencia de soporte transfusional periódico, y en ningún artículo se hablaba específicamente si se introducía el filtro de mayor de 65 años. Finalizamos la búsqueda incluyendo «Erythropoietin stimulating agents and advanced cancer», encontrando 15 artículos, de los cuales solo en 4 se hablaba específicamente de enfermedad oncológica avanzada y en ninguno si introducimos el filtro de edad de mayor de 65 años (fig. 1).

Así mismo se han revisado las guías de la European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, las guías de práctica clínica de la National Kidney Foundation-KDOQI (y sus recomendaciones de práctica clínica para el manejo de la anemia en el insuficiencia renal crónica), las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) sobre el manejo de AEE en pacientes con cáncer, las guías de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos, y la leucemia mielomonocítica crónica del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, las recomendaciones publicadas al respecto por el National Cancer Institute y las consensuadas sobre el uso de AEE en pacientes con cáncer por la Sociedad Americana de Hematología y la Sociedad Americana de Oncología^{6–11}.

Resultados

Agentes estimuladores de la eritropoyetina en enfermedad renal avanzada

En la enfermedad renal crónica, la anemia es muy frecuente, precoz y multifactorial, aunque el descenso en la producción de EPO endógena constituye la causa original. En estadios más tardíos, en pacientes en diálisis o con estadio 5 en tratamiento conservador, alrededor del 90% de los pacientes la presentan¹².

El principal impacto fisiopatológico de esta anemia es la disminución de la liberación de oxígeno a los tejidos, con el consiguiente aumento de la astenia e intolerancia al esfuerzo, el deterioro de la función cognitiva y de la función cardíaca, trastornos del sueño, hemostasia alterada e inmunosupresión.

Las guías de la European Best Practice Guidelines and National Kidney Foundation (EBPG) recomendaron en su última edición tratar con AEE a los pacientes con insuficiencia renal, si presentan cifras de Hb < 11 g/dl y con suplementos de Fe para asegurar unos niveles de ferritina > 100 ng/ml^{6,7}. Se establecieron estos límites en el uso de los AEE, basándose en los resultados de los estudios CHOIR y CREATE, y un metaanálisis publicado en 2007^{13–15}, en los que se vio que objetivos de Hb > 13,5 g/dl incrementaban el riesgo de la morbilidad cardiovascular. No se debe iniciar, por lo tanto, tratamiento con AEE con cifras de Hb > 10 g/dl en pacientes diabéticos u 11 g/dl en no diabéticos, ni en pacientes con antecedentes

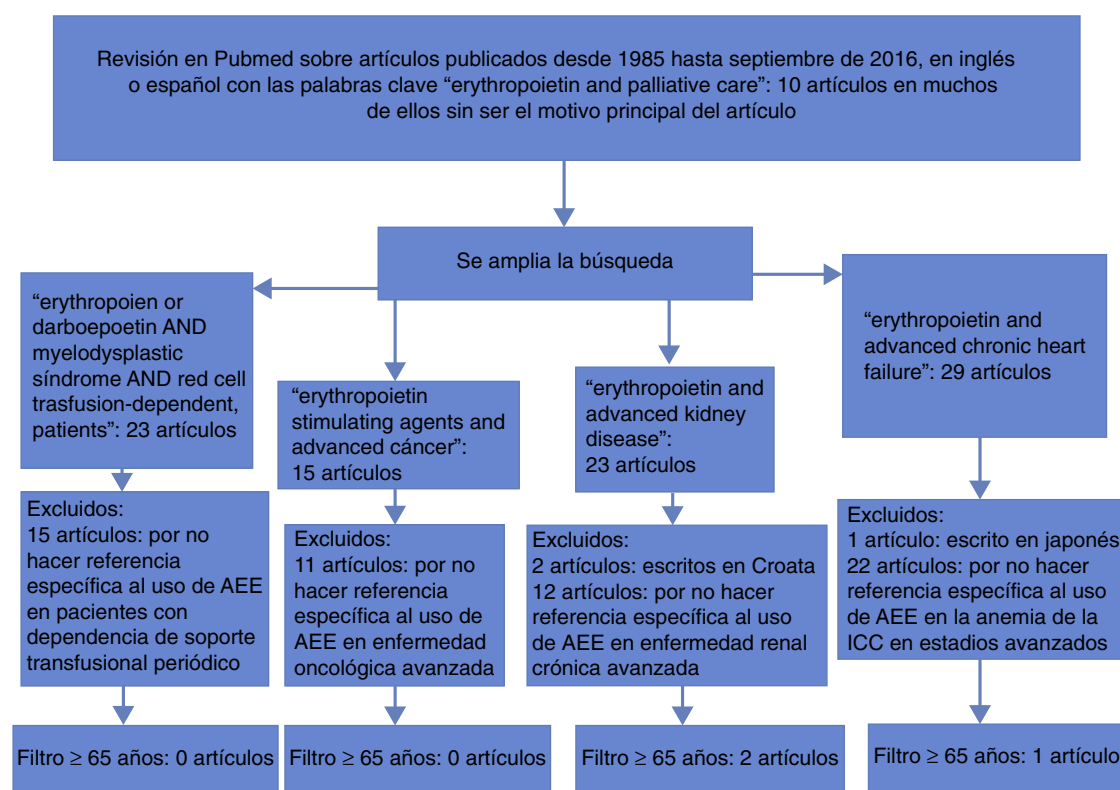


Figura 1. Esquema de decisiones en la búsqueda bibliográfica en Pubmed.

de ictus, salvo en casos de Hb < 9 g/dl mal tolerada (y sin superar cifras de Hb = 12 mg/dl).

Sólo hemos encontrado 2 estudios, de pequeña escala, en los pacientes ancianos con IRC avanzada, que indica ventaja clínica con su uso por mejora de la hemoglobina, disminución de la astenia y la tasa de hospitalización^{12,14}, sin entrar en más análisis de morbilidad.

Agentes estimuladores de la eritropoyetina en insuficiencia cardíaca crónica

La anemia es, junto a la insuficiencia renal, la principal comorbilidad en los pacientes ingresados por descompensación cardíaca, por delante incluso de la diabetes (estudio GESAIC)¹⁵. La prevalencia aumenta claramente con el tiempo de evolución de la ICC, detectándose hasta un 55% en clases funcionales más avanzadas, los estadios III-IV de la NYHA¹⁶. Estos pacientes presentan déficit de Fe hasta en un 73% de los casos^{17,18} y son pacientes con importante deterioro del estado general con caquexia cardíaca y deficiencias nutricionales. Además, muchos de los fármacos necesarios en el tratamiento favorecen la aparición o el agravamiento de la anemia. Solo en un artículo se habla del tratamiento combinado de Fe y AEE para el tratamiento de la ICC avanzada en ancianos, y en él nos especifica que puede mejorar la calidad de vida¹⁹. Sin embargo, en el estudio Reduction of Events by Darbepoietin Alfa in Heart Failure (RED-HF)²⁰, que incluyó a pacientes sintomáticos (aunque no especificando ancianos) con disfunción ventricular (NYHA II-IV y FEVI ≤ 40%) y anemia leve-moderada (Hb 9-12 g/dl), se evaluó el tratamiento con darbepoietina alfa, sin encontrar diferencias significativas en el objetivo primario (muerte de cualquier causa o primer ingreso por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) ni en los objetivos secundarios (muerte de causa cardiovascular). Sí hubo diferencias significativas en la mejora de la calidad de vida, medida según el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Se

detectaron más eventos embólicos en el grupo de tratamiento y mayor incidencia de ictus isquémico, ambos con significación estadística. Los resultados de este estudio además son concordantes con los de otros similares publicados posteriormente, como el estudio STAMINA-HeFT²¹, que también ensayó el uso de darbepoietina alfa en pacientes con FEVI ≤ 40% y Hb 9,5-12 g/dl y en el que, aunque el tamaño muestral era mucho menor, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, reingreso ni mejora de clase funcional.

Agentes estimuladores de la eritropoyetina en tumores sólidos

La prevalencia de la anemia en la enfermedad tumoral varía con el tipo de tumor y presenta un origen multifactorial. La anemia puede comprometer la tolerancia al tratamiento y reducir la dosis o duración de los mismos, al empeorar la temida hipoxia tumoral, que hace que el tumor sea más agresivo y más resistente a la quimioterapia (QT) o a la radioterapia. No hemos encontrado ningún artículo que hable, específicamente, del tratamiento con AEE de la anemia asociada a enfermedad oncológica avanzada en ancianos, por lo que pasamos a comentar lo más relevante, aunque se tenga que basar en otros grupos etarios.

En un principio, Seidenfeld et al.²² publicaron los resultados de un metaanálisis de 22 ensayos clínicos que demuestran que las necesidades de transfusión se reducen en los pacientes tratados con epoetinas. Cella et al.²³, en una revisión publicada en 2003, concluyen que los AEE elevan el valor de hemoglobina en un 50-60% de los pacientes oncológicos con anemia y mejoran su calidad de vida.

Sin embargo, se han publicado posteriormente numerosos estudios, que concluyen que el uso de AEE (epoetina alfa, beta o darbepoietina) disminuye de forma significativa el riesgo de transfusiones, pero se asocian a un aumento del riesgo tromboembólico, hipertensión arterial y muerte²⁴⁻²⁷. Así mismo, desde la publicación de los estudios PREPARE y GOG-191⁸, se informó de un

Tabla 1
Resumen de las principales recomendaciones y consensos de usos de los AEE

	Recomendación de uso	Autorización uso	Hg límite	Limitaciones	Tipos AEE
Enfermedad renal avanzada	Sí	Sí	11 g/dl	Hg > 10 mg/dl en diabéticos Pacientes con ictus previo (salvo Hg < 9 mg/dl mal tolerada/valorar transfusión)	Todos
Insuficiencia cardíaca avanzada Tumores sólidos	No Sí, individualizada y según autorizaciones de uso	No Sí en: tumores no mieloides tratados con QT, sobre todo en los que no tiene intención curativa	— 12 g/dl	— Valorar riesgo de progresión de enfermedad y aumento de morbilidad por eventos tromboembólicos Suspender al finalizar tratamiento con QT	— Epoetina alfa, beta o darbepoetina
Síndrome mielodisplásico	Sí en síndrome mielodisplásico, con nivel sérico de EPO < 500 U/l, % blastos < 10%, IPSS bajo, cariotipo normal, independencia transfusional previa y duración previa a inicio de tratamiento de la enfermedad corto	No	12 g/dl	Suspender el tratamiento si no hay respuesta a las 16-20 semanas	Epoetina alfa, beta o darbepoetina

incremento del riesgo de progresión tumoral y disminución de la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama avanzado, cabeza y cuello, cérvix, neoplasias linfoides y cáncer de pulmón no microcítico, cuando se utilizan con el objetivo diana de obtener niveles de Hb $\geq$ 12 g/dl.

A raíz de estos datos, instituciones de prestigio, como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO) o American Society of Hematology (ASH), el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA, y su grupo de trabajo de Farmacovigilancia, así como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) han revisado sus recomendaciones de uso. Únicamente está aprobado para el tratamiento de la anemia sintomática, en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con QT, sin superar los 12 g/dl de Hb, y deberá considerarse el uso de AEE como primera opción solo en aquellos pacientes en los que los beneficios, en términos de calidad de vida, superen el posible riesgo de progresión de la enfermedad. Desaconseja su uso en pacientes oncológicos que reciban QT con intención curativa, en pacientes en tratamiento con radioterapia y recalcan que el riesgo de progresión de enfermedad y aumento de morbilidad por eventos tromboembólicos no deben ser excluidos aun cuando el objetivo sea no superar los 12 g/dl de Hb^{8,11,27}.

Agentes estimuladores de la eritropoyetina en la anemia del síndrome mielodisplásico

La cifra de Hb en el momento del diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) suele estar por debajo del rango normal en el 90% de los pacientes, aproximadamente un 60% presentan una Hb por debajo de 10 g/dl, y un 27%, inferior a 8 g/dl. La anemia crónica se asocia con un deterioro significativo del estado funcional de los pacientes con SMD, sobre todo de edad avanzada, con peor calidad de vida y con un peor pronóstico en aquellos que además asocian otras comorbilidades²⁸. No hemos encontrado ningún estudio que hable, específicamente, del tratamiento con AEE en ancianos con SMD dependientes de soporte transfusional. Sin embargo, sabemos que el pilar del tratamiento de los SMD es el soporte transfusional con concentrado de hematíes, y este debe ser considerado en cualquier paciente con sintomatología derivada de la anemia. Las sociedades científicas^{9,29} han consensado que en los pacientes con SMD y anemia crónica las cifras de Hb para valorar la trasfusión estén por debajo de 7 g/dl y no se recomienda por encima

de 10 g/dl. Este umbral se debe modular en función del estilo de vida del paciente y de la existencia o no de comorbilidad cardíaca, respiratoria, vascular periférica o neurológica.

En este rango es donde entran en juego los tratamientos con AEE. Se han realizado 4 estudios aleatorizados en fase III con epoetina en los pacientes con SMD: uno con epoetina frente a placebo³⁰, 2 con epoetina + G-factores estimuladores de colonias (CSF) frente a tratamiento de soporte^{31,32} y un cuarto entre epoetina vs. epoetina + G-CSF³³. Los 3 primeros mostraron un efecto beneficioso del tratamiento sobre los niveles de Hb y el cuarto demostró mayor eficacia de la combinación frente a epoetina sola. Además, varios metaanálisis^{34–36} apoyan el uso de la epoetina/darbepoetina y epoetina/darbepoetina + G-CSF en el tratamiento de la anemia en los SMD, incluso objetivando una mejora en la supervivencia frente a tratamiento de soporte, y sin que en ninguno se evidencie un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares o de transformación a leucemia en los pacientes que han recibido AEE^{37,38}.

La indicación, por lo tanto, de tratamiento con AEE en pacientes con SMD es la presencia de anemia sintomática, generalmente con Hb inferior a 10 g/dl, y con elevada probabilidad de respuesta. Esta probabilidad de respuesta elevada viene determinada por: nivel sérico de EPO (< 500 U/l), porcentaje de blastos en MO (< 10%), tener un índice pronóstico internacional (IPSS) bajo o intermedio, diagnóstico de anemia refractaria, cariotipo normal, independencia transfusional pretratamiento y duración corta de la enfermedad. Se ha diseñado un modelo predictivo de respuesta en función de los niveles séricos de EPO y de los requerimientos transfusionales^{39,40}.

En todos los casos se deberá asegurar unos niveles de Fe adecuados o bien en forma oral o intravenoso si procede (ferritina sérica inferior a 100 ng/ml y/o índice de saturación de transferrina < 20%).

La evaluación de la respuesta se deberá realizar a las 4 semanas, con los criterios de respuesta eritroide del International Working Group (IWG). En caso de respuesta, se debe ajustar el tratamiento a un mantenimiento de Hb estable no superior a 12 g/dl. Si se superase este límite, se debe interrumpir el tratamiento y reiniciar cuando la Hb se sitúe en 11 g/dl. En caso de falta de respuesta, añadir G-CSF. Si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas, se recomienda suspender el tratamiento⁴⁰.

Discusión

Existen voces críticas con respecto al uso generalizado de los AEE, ya que en la mayoría de los ensayos, que han servido para su

aprobación de comercialización, solo se ha valorado el aumento de Hb y la disminución de la necesidad de transfusión, sin valorarse si realmente existía descenso en la morbimortalidad.

Centrándonos en la enfermedad avanzada en el anciano, no hemos encontrado estudios consistentes que nos apoyen en la toma de decisiones. Ni siquiera hay uniformidad y consenso en las recomendaciones de tratamiento de la anemia tanto en cáncer como en enfermedades crónicas muy avanzadas en otros grupos de edad, debidos a la ausencia de ensayos prospectivos a gran escala para explorar la efectividad de los AEE y el balance riesgos/beneficios. Tendremos que asumir que existen estas barreras para su utilización, que se unen a las propias de los AEE (tasa alta de no respondedores, efectos secundarios...) que en estos pacientes ancianos con enfermedad avanzada limitan su uso como tratamiento de la anemia.

Parece haber consenso en la utilización en los pacientes con IRC avanzada con tratamiento conservador (aun tomando como referencia estudios realizados en otros grupos de pacientes con enfermedad renal crónica, incluyendo pacientes en prediálisis o trasplantados), en pacientes con tumores no mieloides tratados con QT (sin intención curativa) y para espaciar soporte transfusional en los pacientes con SMD (siempre que sean respondedores) (tabla 1).

Conclusiones

Los AEE han demostrado aumentar las cifras de Hb, lo que disminuye las necesidades de transfusión y mejora, por tanto, la calidad de vida del paciente, pero a costa de un aumento de los riesgos cardiovasculares y de la mortalidad.

No existen estudios suficientemente rigurosos sobre riesgos y beneficios de los AEE en pacientes ancianos con enfermedad avanzada oncológica y no oncológica, por lo que tenemos que basarnos en la evidencia de situaciones clínicas de enfermedad no tan avanzada y en grupos de pacientes más jóvenes.

No debe ser la solución para el tratamiento urgente de la anemia, o en aquellos casos en los que se precise soporte transfusional a corto plazo, muchas veces presentes en este paciente.

Por lo tanto, es necesario individualizar el tratamiento, orientado siempre a la mejora de calidad de vida, efectividad y eficiencia, teniendo en cuenta los efectos secundarios y basándonos en las indicaciones terapéuticas aceptadas y consensuadas a nivel mundial.

Tendremos que realizar un seguimiento estrecho por parte de todos los facultativos implicados, para no estar utilizando un fármaco que no le aporta ningún beneficio al paciente y lo expone a riesgos innecesarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en relación con el artículo presentado.

Bibliografía

- WHO, UNICEF, UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia.iron.deficiency/WHO.NHD.01.3/en/index.html>
- Uceda Torres ME, Rodríguez Rodríguez JN. Transfusión en cuidados paliativos de pacientes oncológicos. ¿qué aporta la literatura? MEDIPAL. 2003;10:36–8.
- Salt S. Anemia and blood transfusions in palliative care. EJP. 2003;10:49–53.
- Gleeson C. Blood transfusion and its benefits in palliative care. Palliat Med. 1995;9:307–13.
- Aranesp®, Eprex®, Mircera®, Neorecormon®. Ficha técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Aranesp® (2004), Mircera® (2007), Neorecormon® (2004) [consultado 1 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. EBP (Guidelines). Nephrol Dial Transplant. 2004;19:1–47.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007. Update of Hemoglobin Target [consultado 1 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines anemiaUP/guide1.htm>
- EMA Press Release: EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients. London, 26 June 2008. Doc. Ref. EMA/CHMP/333963/2008 [consultado 1 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
- Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Haematologica. Volumen 97, Suplemento 5, abril del 2012.
- National Cancer Institute (2011). Myelodysplastic syndromes (PDQ)—Health professional [consultado 1 Mar 2017]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Blood. 2008;111:25–41.
- Jassal SV, Kelman EE, Watson D. Non-dialysis care: an important component of care for elderly individuals with advanced stages of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2011;119 Suppl 1:119–23.
- Szczec AL, Barnhart H, Inrig J, Reedan D, Saap S, Califf R, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial Epoetin alfa dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008;74:791–8.
- Cheng HW, Chan KY, Lau HT, Man CW, Cheng SC, Lam C. Use of erythropoietin-stimulating agents (ESA) in patients with end-stage renal failure decided to forego dialysis: Palliative perspective. Am J Hosp Palliat Care. 2017;34:380–4. Epub 2015 29 de Dic.
- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease and anemia. N. Engl. J. Med. 2006;355:2071–84.
- Grau-Amorós J, Formiga F, Jordana-Comajuncosa R, Urrutia A, Aramburu Bodas O, Ceresuela LM. Prevalencia de la anemia en la insuficiencia cardiaca. Resultados el estudio GESAIC. Rev Clin Esp. 2008;208:211–5.
- Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. Anemia in chronic heart failure. Congest Heart Fail. 2009;15:87–92.
- Kazory A, Ross EA. Anemia: The point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? J Am Coll Cardiol. 2009;53:639–47.
- Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: Influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. J Card Fail. 2009;15:727–35.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al., RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;368:1210–9.
- Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al., Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group. Randomized, double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. Circulation. 2008;117:526–35.
- Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, Hasselbal V, Armitage JO, Bennet CL, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: A systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. J Natl Cancer Inst. 2001;16:1204–14.
- Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. Ann Oncol. 2003;14:511–9.
- Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Haematol. 2003;122:394–403.
- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst. 2006;98:708–14 [Cochrane Database 2006].
- Bennet CL, Plata SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous Thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008;299:914–24.
- Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, Kumar A, Djulbegovic B. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2.
- Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. Blood Rev. 2008;22:75–91.
- Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. Haematologica. 2002;87:1286–306.
- Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1998;103:1070–4.
- Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hémyer F, Lepage E, Quarré MC, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte

- colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: A randomized, controlled trial. *Blood*. 2004;104:1–7.
32. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al., Results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 2009;114:2393–400.
 33. Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: Results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol*. 2006;85:174–80.
 34. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a metaanalysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*. 1995;89:67–71.
 35. Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, Duh MS, Rastogi R, Moyo V. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a metaanalysis approach. *Cancer*. 2009;115:706–15.
 36. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Oncologist*. 2007;12:1264–73.
 37. Musto P, Villani O, Martorelli MC, Pietrantonio G, Guariglia R, Mansueto G, et al. Response to recombinant erythropoietin alpha, without the adjunct of granulocyte colony stimulating factor, is associated with a longer survival in patients with transfusion dependent myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2010;34:981–5.
 38. Villegas A, Arrizabalaga B, Fernández-Lago C, Castro M, Mayans JR, González-Porras JR, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in patients with low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. Results from the ARAMYS Study. *ASH Annual Meeting Abstract*. *Blood*. 2008;112:3451.
 39. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: Significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003;120:1037–46.
 40. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al., Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108:419–25.