



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIDADES**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**EFFECTO DE LA ERITROPOYETINA EN LOS NIVELES
DE HEMATOCRITO Y NECESIDADES
TRANSFUSIONALES CON GLOBULOS ROJOS, EN
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA QUE RECIBEN
QUIMIOTERAPIA DE POST- INDUCCIÓN**

**T E S I S D E P O S T G R A D O
Q U E P A R A O B T E N E R E L T Í T U L O D E
E S P E C I A L I S T A E N
H E M A T O L O G Í A
P R E S E N T A :
D R A . C L A U D I A E R I K A G O N Z Á L E Z M O R A L E S**



MÉXICO, D.F., 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

- Índice
- Portada
- Resumen
- Introducción
- Pacientes y Métodos
- Análisis Estadístico
- Resultados
- Discusión
- Conclusión
- Tablas de Resultados
- Bibliografía

EFECTO DE LA ERITROPOYETINA EN LOS NIVELES DE HEMATOCRITO Y NECESIDADES TRANSFUSIONALES CON GLOBULOS ROJOS, EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA DE POST-INDUCCION

RESUMEN

En pacientes con Leucemia Aguda, la anemia es secundaria al desplazamiento de la eritropoyesis por células leucémicas en la médula ósea y por drogas citotóxicas. El apoyo es efectivo en el manejo de la anemia. Existen alternativas que eviten numerosas transfusiones de glóbulos rojos.

Objetivo: Determinar si la Eritropoyetina (EPO) es útil para incrementar cifras de Hematocrito (Hto) y disminuir los requerimientos transfusionales en pacientes con Leucemia Aguda en remisión completa que reciben Quimioterapia (QT).

Pacientes y Métodos: El estudio fue prospectivo. Se incluyeron en el estudio pacientes con Diagnóstico de Leucemia Aguda, que recibían QT de postremisión, durante 1 a 6 ciclos. Al azar un grupo recibió 150UI/kg/sc en 3 dosis semanales de forma ininterrumpida más apoyo transfusional si el Hto disminuida $<26\%$ y en la Rama Control únicamente el apoyo transfusional.

Resultados: Ambos grupos fueron comparables de acuerdo a edad, sexo y tipo de Leucemia. Se analizaron 124 ciclos de QT; 41% Rama EPO y 59% Rama Control. El Hto promedio de la Rama EPO fue de 30% y 29% en Rama Control ($p=0.26$). Se utilizó una Unidad de Glóbulos Rojos promedio para ambas Ramas ($p=0.12$). Ocurrieron más ciclos de QT de intensificación en la rama EPO (0.01) y más episodios de Neutropenia febril. Los abandonos fueron más numerosos en la rama EPO (0.0002), por efectos adversos en el sitio de aplicación de EPO.

Conclusión: El uso de EPO a esta dosis no incrementa la cifra de Hto ni disminuye requerimientos transfusionales en pacientes con leucemia aguda durante la QT de postremisión.

SUMMARY

Anemia in patients with Acute Leukemia is secondary to displacement of erythropoietic cells by neoplastic cells in the bone marrow and also because of the use of cytotoxic drugs. Transfussional support is an effective option in such patients. However, there are alternatives that could avoid the use of multiple globular units infusions.

Objective: To determine if Erythropoietin (EPO) is useful to raise the level of Hematocrit (Ht) and to diminish the transfussional requirements in patients with Acute Leukemia in complete remission and receiving Chemotherapy (ChT).

Patients and Methods: This study was prospective. Patients which were diagnosed as Acute Leukemia and receiving ChT during postremission were included. One group received randomly 150 UI/kg/sc 3 times a week in an uninterrupted manner plus transfussion in case of a Hematocrit level $<26\%$, while a control group received only transfusion support.

Results: Both groups were comparable according to age, sex, type of Leukemia and chemotherapy received. They were analyzed altogether of 124 ChT cycles; 41% Branch EPO and 59% Branch Control. The Hto average of Branch EPO was of 30% and 29% in Branch Control ($p=0.26$). One globular unit average was used in both Branches ($p=0.12$). The patients on EPO Branch receive more cycles of intensification ChT ($p=0.0002$) and Episodes of febrile Neutropenia appeared more frequently ($p=0.02$). The abandonment during the study were secondary to adverse effects in the application site of EPO ($p=0.01$).

Conclusion: The EPO use does not raise the level of Ht and not diminishes transfussional requirements in our patients with this dose during postremisión Chemotherapy.

Introducción

La anemia es una consecuencia, en todo paciente con leucemia aguda, de la reducción de la eritopoyesis secundaria al desplazamiento por células leucémicas en la medula ósea y por las drogas citotóxicas. Actualmente la facilidad de obtener concentrados eritrocitarios facilita el manejo rápido de la anemia, aunque hay posibles y frecuentes efectos secundarios de las transfusiones repetidas¹

Se tiene poca información en cuanto a los requerimientos transfusionales en pacientes con leucemia aguda, ya que la magnitud de ellas depende de la severidad de la enfermedad y del tipo de quimioterapia recibida. Por ello los requerimientos tendrán variaciones importantes de acuerdo a cada paciente. En publicaciones recientes se ha estimado que durante el periodo de inducción a la remisión y consolidación, en pacientes con Leucemia Aguda No Linfoblástica (LANL), cada uno recibía un promedio de 18 unidades de concentrados eritrocitarios (CE) con un rango de 3 a 44 unidades por paciente⁷. Los enfermos que reciben quimioterapia intensiva requieren de la administración de componentes sanguíneos de donadores relacionados y no relacionados. En el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, se realizó un estudio en el año 2001 en donde se determinó que los requerimientos transfusionales en el tratamiento inicial de pacientes con Leucemias agudas *de novo*, en el cual se concluyó que el consumo de Unidades de Glóbulos Rojos (UGR) en las distintas fases de tratamiento son en promedio 9UGR durante la Quimioterapia (QT) de Inducción a la remisión; 4 UGR en QT de intensificación y 2 UGR en QT de consolidación. Paralelamente se encontraron distintos requerimientos transfusionales de acuerdo al tipo de leucemia, el cual fue mayor de Leucemia Aguda No Linfoblástica (LANL) que en la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL): 10 vs. 8 unidades de glóbulos rojos (UGR) durante la inducción y en intensificación un promedio consumo de 6 vs. 2. ($p=0.045$) y concluyendo una necesidad promedio de 10 donadores de UGR para LAL y 16 para LANL⁷. Esto indica la necesidad de transfusiones y los riesgos de adquirir enfermedades como Hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV) y otras. Además se favorece aloinmunización a eritrocitos, leucocitos y antígenos plaquetarios¹.

Se han buscado alternativas que eviten las numerosas transfusiones de glóbulos rojos. Una de ellas es la eritropoyetina humana recombinante (EPO), disponible desde 1985, la cual inicialmente se usó para el manejo de la anemia por enfermedad renal. Actualmente también se utiliza en el manejo de anemia secundaria a enfermedades neoplásicas como mieloma múltiple, linfomas y leucemias crónicas, ya que ha mostrado ser segura y efectiva elevando los niveles de hemoglobina (Hb), a pesar del uso concomitante de quimioterapia⁵.

La EPO es el regulador de mayor importancia en la proliferación de progenitores eritroides comprometidos, Unidad formadora de brotes eritroides (BFU-E) y Unidad formadora de colonias eritroides (CFU-E) y su diferenciación a

eritrocitos maduros. El gen que la codifica se localiza en el cromosoma 7(7q11-22). Se produce en un 95% a nivel de las células peri tubular de la corteza renal y una pequeña parte en el hígado y macrófagos. Es una glicoproteína de 193 aminoácidos con un peso molecular de 30400kilodaltons. Se encuentra altamente glucosilada, y esto tiene importancia ya que prolonga su vida media en la circulación y no para su actividad biológica. Actúa sobre los progenitores y precursores eritroides de la medula ósea, bazo, hígado fetal, regulando la expresión de receptores de transferrina. Actúa sobre la población de eritroblastos acortando se paso a reticulocito^{2,3}. La eritropoyesis esta controlada por un sistema de retroalimentación, y su síntesis es regulada por el aporte de oxígeno y algunas hormonas como Renina, Angiotensina II o epinefrina e inhibida por algunas citoquinas como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), y factor transformador de crecimiento beta (TGF β). Ante la presencia de anemia o hipoxia, la síntesis y secreción renal de EPO incrementa con rapidez hasta en 100 veces o más. La EPO liberada actúa principalmente sobre CFU-E incrementado su supervivencia y maduración; esta asa de retroalimentación pude interrumpirse en cualquier punto: por neuropatía, daño estructural de la medula ósea, o deficiencia de hierro, vitaminas y estado inflamatorio crónico².

La administración de EPO es eficaz en el tratamiento de la anemia por enfermedades hematológicas y no hematológicas reduciendo los requerimientos trasfusionales. Hay diferencias sustanciales entre las 2 vías de administración. La vía subcutánea alcanza bajos niveles plasmáticos con una vida media de eliminación de 19 a 22hs vs. la intravenosa, con altos niveles séricos y eliminación de 4-5hs. La administración de pequeñas dosis subcutáneas semeja la producción fisiológica de EPO en comparación con grandes dosis intravenosas, por lo que se recomienda primordialmente la vía subcutánea. Se han recomendado varias dosis que van de 150-1000 UI/kg/semana. Publicaciones previas han recomendado una dosis de 80UI/k dos veces por semana en pacientes con niveles séricos de EPO menores de 100mU/ml y dosis 10 veces mas altas en aquellos con niveles mayores de 500mU/ml. Otros factores que han determinado la dosis son: Condición inflamatoria, función medular residual estimada en la cuantificación de plaquetas (<100mil), requerimientos transfusionales y tipo de quimioterapia recibida. Los indicadores de una buena respuesta al tratamiento con EPO es el incremento de la hemoglobina (Hb) de 2-4 semanas de tratamiento, mostrando elevación del recuento de reticulocitos, y del receptor circulante de transferrina en 2 semanas, teniendo como resultado final a las 4 semanas de tratamiento un incremento en la Hb de >1g/dl o recuento de reticulocitos de >40 mil^{3,4,5}.

La anemia es uno de los principales problemas durante la administración medicamentos antineoplásicos en otras patologías tanto hematológicas y no hematológicas tales como anemia aplástica, mielofibrosis idiopática, síndrome mielodisplásicos (SMD), mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma No Hodgkin y tumores sólidos. En estas se han realizado estudios encontrando efectos benéficos con la administración de EPO⁶. Parte en otros

estudios se ha reportado mejore respuesta hasta de un 40% al agregar FEC-G por actuar de forma sinérgica trilineage⁵. Los principales estudios del uso de EPO en leucemia se han realizado en el manejo post Trasplante alogénico de Medula ósea (TMO), los cuales han demostrado que posterior a un régimen de condicionamiento hay una disminución importante de niveles séricos de EPO, perpetuándose en la etapa pos trasplante con una recuperación a niveles adecuados después del día 180 post Trasplante de Medula Ósea. Pero la presencia de infecciones por CMV y la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) perpetuaban los bajos niveles de EPO por más tiempo; los mecanismos que afectan los niveles de EPO en estas circunstancias no fueron bien establecidos pero se cree que el uso de Ciclosporina y algunas interleucinas como IL-1, FNT y gama interferón fueron algunas de las implicadas¹.

En cuanto al uso de EPO en leucemia aguda no de encontraron estudios o trabajo, a excepción de pocos estudios, los cuales muestran claramente que su administración en estados de mielosupresión secundaria a drogas citostáticas, incrementan los niveles de Hb a mas de 1.5g/dl en las primeras 4 semanas usándola de forma concomitante con la quimioterapia. Otra alternativa fue la administración de EPO a dosis de 3x150IU/kg/semana por 28 semanas de forma paralela a la quimioterapia⁸.

De acuerdo a la falta de experiencia en el uso de EPO en leucemias agudas consideramos importante emprender un estudio en nuestra población ya que contamos con una gran cantidad de pacientes con neoplasias hematológicas, de las cuales principalmente son del tipo de Leucemia agudas, los cuales cursan con altos requerimientos transfusionales, y en los cuales hemos observado efectos adversos secundarios a la multitransfusión.

En el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre no contamos con antecedentes en cuanto al uso de EPO durante las etapas de postremisión del tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica o No linfoblástica. Dado que en la institución contamos con EPO hemos considerado el inicio de forma protocolizada el soporte de nuestros pacientes con la finalidad de disminuir los requerimientos transfusionales y con ello los efectos secundarios de las transfusiones.

Pacientes y Métodos

Entre Agosto del 2004 y Junio del 2005, pacientes con diagnostico de Leucemia aguda (Leucemia aguda linfoblástica y Leucemia aguda no linfoblásticas), de cualquier tipo citomorfológico de acuerdo a la FAB, que recibieran Quimioterapia (QT) de Post-Remisión, durante uno a seis ciclos.

Fueron enrolados de acuerdo a los siguientes **criterios de inclusión:**

En primera remisión completa. Con QT de Post-Remisión (Intensificación, consolidación o mantenimiento). Sin deficiencia de hierro. Con su aceptación para entrar en estudio por medio de una carta de consentimiento informado.

Fueron criterios de no-inclusión: Portadores de nefropatía de cualquier tipo,

con diabetes mellitus o enfermedad sistémica diferente a la leucemia aguda. Con hemorragia activa de intensidad suficiente para ocasionar anemia. **Fueron criterios de eliminación:** Deseo del enfermo de retirarse del estudio. Desarrollo de hipertensión arterial secundaria asociada al uso de eritropoyetina. Intolerancia a la eritropoyetina o molestias relativas a su aplicación. Desarrollo de hemorragias intensas durante el periodo de estudio.

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a dos Ramas de estudio. La Rama Eritropoyetina (EPO) y la Rama Control. Al ingreso del estudio se llenó una cédula de recolección de datos con las variables siguientes: Sexo, edad, Tipo de Leucemia, Tipo de QT, cifra de Hematocrito (Hto), número de Unidades Glóbulos Rojos transfundidas (UGR) en cada ciclo de QT, presencia de Neutropenia Febril y utilización de Factores de crecimiento de granulocitos (FEC-G). Para el análisis de datos, la información de cada ciclo de QT de todos los pacientes de ambas Ramas se recolecto por episodios (equivalente a los eventos ocurridos en un ciclo de QT mensual).

Los pacientes de la Rama de EPO recibieron la Eritropoyetina a 150U/kg/semana dividida en tres aplicaciones de forma ininterrumpida, hasta la finalización del estudio. Los pacientes de ambas ramas fueron monitorizados por medio de Biometrías Hemáticas, al inicio de cada ciclo de QT (dos semanas después de concluido el ciclo previo), ó por indicación si existía sospecha clínica de anemia. Tanto en la Rama EPO como con la Rama Control se transfundieron glóbulos rojos en caso de presentar Hto menor de 26%.

Definición de Términos:

- **Deficiencia de Hierro:** Hierro sérico menor de 60µg/dl, saturación de transferrina inferior a 40%.
- **Neutropenia Febril:** Neutrófilos totales $<1.0 \times 10^9$, mas de un episodio de fiebre superior a 38GC°; fiebre persistente de 38GC° con o sin evidencia de foco infeccioso.
- **Remisión completa:** 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
- **Intensificación:** Citarabina 1.5 gr/m²sc y Etopósido 250mg/m²sc o Daunorrubicina 45mg/m²sc. En caso de Leucemia Aguda no Linfoblástica. Después de cada ciclo se dan tres semanas de reposo
- **Consolidación:** Vincristina 2mg, Metotrexate 1-3gr/ m²sc, Predinisona 100mg/ m²sc Ciclofosfamida 750mg/m²sc, Daunorrubicina 50mg/m²sc. Después de cada ciclo se dan dos semanas de reposo
- **Mantenimiento:** Mercaptopurina, metotrexate, prednisona oral y vincristina, con duración mensual

Análisis estadístico

Las variables numéricas como edad, Hto, número de unidades de glóbulos rojos transfundidos que se expresan en promedios y límites reales. Las variables nominales como sexo, tipo de leucemia, tipo de quimioterapia, presencia de infecciones y utilización de Factor estimulante de colonias de granulocitos se informan en por cientos. Para las variables numéricas paramétricas (distribución normal) se aplico la Prueba ANOVA y para las variables no paramétricas (distribución anormal) la prueba de Mann Whitney. Para las variables nominales se aplico Chi² con corrección de Fisher en caso de que aplicara.

Resultados

Ingresaron al estudio 30 pacientes; del sexo femenino fueron 16 (53%) y 14 del sexo masculino (47%). La edad promedio de 12 años (2-47). Se presentaron 26 casos de Leucemia Aguda Linfooblástica y 4 casos de Leucemia Aguda No Linfooblástica. La distribución de estas características iniciales, por grupo, se muestra en la Tabla 1. Ninguna diferencia fue estadísticamente significativa ($p > 0.17$)

Durante el estudio se aplicaron 124 ciclos de QT, con una media de 4 ciclos por paciente. El promedio general de Hto fue de 30. Por cada episodio de QT se usó en promedio una UGR por enfermo. Se presentaron 36 episodios de Neutropenia Febril. En 57 ciclos de QT fue necesario usar FEC-G.

No se evidenció diferencia significativa en la media de Hto mantenido ni en la cantidad de unidades de glóbulos rojos administrados por ciclo, lo que indica que la cifra se mantuvo con transfusiones. Los ciclos en que se empleó FEC-G fueron estadísticamente comparables.

Los ciclos de QT de Intensificación, de mayor mielotoxicidad, fueron mas frecuentes en la Rama EPO, con una significancia estadística de ($p = 0.01$). Esto se relacionó con mas episodios de Neutropenia Febril, en la rama de EPO ($p = 0.14$). La cantidad de ciclos de QT que debieron aplicarse, en cada rama, fue de 90. Fue mayor la cantidad de ciclos en la Rama Control ($p = 0.003$), lo que se asoció con mayor frecuencia de abandonos en la Rama EPO; en 8 enfermos la razón fue el dolor local asociado a la aplicación de EPO; en otro caso se debió a fiebre intensa secundaria a su administración.

Los resultados finales globales y comparados se muestran en la Tabla 2.

Discusión

Las características clínicas, sexo, edad y tipos de Leucemia fueron comparables. Los resultados de este estudio muestran que no hay impacto significativo en las cifras de Hematocrito y Unidades de Glóbulos Rojos Transfundidos entre los pacientes que reciben apoyo con EPO a 150U/kg en 3 dosis y los que no la reciben. De acuerdo con nuestros resultados, esto puede estar en relación a dos

aspectos principales: a que en el grupo EPO se presentaron mayor número de pacientes que recibieron QT de tipo intensivo (Intensificación y consolidación), y a su vez mayor intensidad en las citopenias, así como a un mayor número de episodios de Neutropenia Febril los que perpetúan la anemia e incrementan la necesidad de transfusiones de UGR. Además existir una cantidad numerosa de abandonos en el estudio, en relación a las molestias y efectos adversos en sitio de aplicación de la EPO.

Hasta este momento no es imposible comparar nuestros resultados con otros estudios. Aunque existe una basta literatura sobre el uso de EPO en otras patologías hematológicas, no hay reportes de su uso como soporte en el tratamiento de anemia de Leucemia Aguda durante el tratamiento con Quimioterapia.

En la literatura hay resultados en Mieloma Múltiple, Leucemia Linfocítica crónica y Linfoma No Hodgkin, en donde han observado un incremento en el numero de progenitores eritroides (CFU-E) con el uso de EPO⁶, principalmente posterior a los 3 meses de su aplicación⁹. De acuerdo con el modelo propuesto por Koury y Bondurant es posible que en los casos en donde los pacientes reciben quimioterapia sostenida que provoca aplasia medular, exista disminución importante de CFU-E y disminución de receptores de EPO de forma constante⁵. Este es el caso de la Leucemia y es factible que la EPO sea necesaria a una dosis mayor que la utilizada en nuestro estudio. Existen guías para el uso de EPO recombinante, propuestas para el tratamiento de anemia secundaria al uso de QT y a procesos inflamatorios crónicos, en donde indican el uso de 400-500 IU/kg/ por 3 dosis semanales. Si no hay respuesta a las 4 semanas (Hb>1gr/dl) la dosis deberá incrementar hasta 900 IU/kg sc^{5,10}.

El presente estudio puede servir de pauta para nuevas investigaciones. Es necesario aumentar la dosis de EPO y disminuir la frecuencia de aplicación. El uso de nuevas Eritropoyetinas Recombinantes puede ser la respuesta.

Conclusión

El uso de 150UI/kg en 3 dosis semanales de EPO no disminuye los requerimientos transfusionales en pacientes de Leucemia Aguda en Remisión completa que reciben QT intensiva o de mantenimiento y las molestias ocasionadas por la frecuencia semanal de las aplicaciones determina numerosos abandonos. No se recomienda para mantener las cifras de hematocrito, sin necesidad de transfusiones, en pacientes con leucemia aguda bajo tratamiento de quimioterapia de postremisión.

Tabla 1. Características Iniciales.

<i>VARIABLE</i>	<i>RAMA EPO</i>	<i>NOEPO</i>	<i>P=</i>
PACIENTES	15	15	
SEXO (F/M)	6/9	10/5	0.27
EDAD [MEDIA, LIMITES]	15 (3-47)	10 (2-25)	0.17
LAL/LANL	12/3	14/1	0.59

EPO= Eritropoyetina, NOEPO= Rama Control. LAL= Leucemia Aguda Linfoblástica, LANL= Leucemia Aguda No Linfoblástica

Tabla 2. Resultados Generales

<i>VARIABLE</i>	<i>EPO</i>	<i>NOEPO</i>	<i>P=</i>
PACIENTES	15	15	
EPISODIOS (N=)	54	73	0.27
HEMATOCRITO % (Media/episodio)	30	29	0.26
U DE G ROJOS (Numero/episodio)	1	1	NS
NEUTROPENIA FEBRIL (Total de Episodios)	19	17	0.14
FEC-G (Episodios total)	25	32	0.32
INTENSIFICACION (Ciclos)	8	2	0.01
CONSOLIDACION (Ciclos)	8	8	NS
MANTENIMIENTO (Ciclos)	35	63	NS
ABANDONOS (N=)	27	13	0.0002

G=Glóbulos, N=Número, NS=No significativa, U=Unidades

BIBLIOGRAFIA

1. Henderson E, Lister A, Greavers M. Management of Anemia in Patients with Leukemia. *Leukemia* 2002; 16:383-391.
2. Quesenberry P, Colvin G. Hematopoietic stem cells, progenitor cells, and citokines, *Williams Hematology*, 6th Edition, Chap 14, MacGraw-Hill, New York 2001 pag 153-110.
3. Florensa L, Coll M, Woessner S, Hematopoyesis: Morfología de los elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos, *Hematología Clínica*, 4ta Edición, Editorial Harecourt, Madrid España 2002;1:35.
4. Wick M, Pinggera W, Lehmann P, Anemias of Infection and Malignancy. *Clinical Aspects and Laboratory Iron Metabolism, Anemias*. 5ta Edicion, Editorial SpringerWien New York 2003;7:94-114
5. Cazzola M, Mercuriali F, Brungara C et al. Use of recombinant human Erithropoetin outside the setting of uremia. *Blood* 1997. 89;12:4248-4267
6. Boogaerts M, Cofier B, Kainz et al. Impact of Epoetin B on quality of life in patients with malignant disease. *BJC* 2003. 88;7:988-995.
7. Tejada M, De Diego J, Requerimientos transfusionales en tratamiento inicial de Leucemias Agudas de Novo. 2001.
8. Douglas J, Lichtin A, Woolf S, Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology. *Blood* 2002. 100;2003-2320.
9. Ludwig H, Fritz E, Kotzman H et al. Erythropoietin Treatment of anemia associated with Multiple Myeloma. *NEJM* 1990. 322;1693-9.
10. Cheer S, Wagtaff A, A Review of its Clinical Use in the Treatment of anemia in Patients with Cancer. *Drugs* 2004, 64 (3):323-346