

## **PREVALENCIA DE ANEMIA EN PACIENTES CON CANCER**

Moyano María Cecilia<sup>1</sup> y Cervera Jorgelina<sup>2</sup>

Laboratorio SBF\_BIO Área Especializada Hematología. Clínica Sucre, Córdoba.

<sup>1</sup>Bioq Especialista en Hematología, <sup>2</sup> Licenciada en Bioquímica Clínica

**Dirección postal**<sup>1</sup>: Dr. Pedro Chutro 885. Alto Alberdi. Córdoba Argentina.

**Dirección electrónica**<sup>1</sup>: [bioqceciliamoyano@yahoo.com.ar](mailto:bioqceciliamoyano@yahoo.com.ar).

**Teléfono**<sup>1</sup>: 0351-156763836 / 0351-4895235.

## **Resumen**

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia y tipo de anemia en pacientes con cáncer y su relación con la localización del tumor. Se incluyeron 44 pacientes adultos (31 mujeres y 13 varones) con tumores en distinta localización. Se realizó hemograma, hierro sérico, capacidad total de fijación del hierro y porcentaje de saturación de la transferrina. El 50% de los pacientes presentaron anemia, con mayor prevalencia en mujeres (68%) y en pacientes > 60 años. La caracterización morfológica de la anemia permitió determinar que el 68% evidenció *anemia normocítica normocrómica heterogénea*, mientras que el 32% restante, *anemia microcítica hipocrómica heterogénea*. Hubo asociación entre presencia de anemia y localización del tumor, en útero, ovario, estómago y laringe. En conclusión, los resultados de este trabajo muestran una prevalencia elevada de anemia en pacientes con cáncer y con características de anemia de las enfermedades crónicas.

**Palabras claves:** Anemia, Cáncer, Tratamiento Oncológico, Anemia de Enfermedad Crónica.

## **Introducción**

La anemia es una consecuencia común del cáncer y causa un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Numerosos factores están involucrados en la etiopatogenia de la anemia, tanto los relacionados directamente con el tumor (pérdida de sangre, hemólisis, infiltración de la médula ósea por células tumorales, producción disminuida de eritropoyetina, hiperesplenismo y deficiencia de nutrientes), como los relacionados con el tratamiento (quimioterapia, radioterapia etc.) (1-3). Sin embargo, en un número considerable de pacientes no se detecta otra causa que la enfermedad maligna por sí misma (1).

La anemia relacionada con el cáncer puede ser similar a la anemia observada en otras enfermedades crónicas (4,5) Esta anemia es el resultado de la activación del sistema inmune, lo que conduce a un incremento en la liberación, por parte de los macrófagos, de factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleuquina 1 (IL-1) (6). Como también de IL-6, que es la citocina que juega un rol central en la fisiopatogenia de la anemia, al ser el principal factor que induce una sobreproducción de hepcidina, y como consecuencia, una alteración del metabolismo del hierro, y de la producción de eritrocitos (2,7-10). Por lo tanto, el aumento de citocinas afecta la eritropoyesis por: 1) disminuir la disponibilidad de hierro, 2) suprimir la diferenciación de las células progenitoras eritroides y 3) condicionar una producción inadecuada de eritropoyetina.

Los síntomas y la severidad de la anemia dependen de varios factores, que incluyen: grado de anemia, su evolución (aguda o crónica) y edad del paciente. También, el estado de comorbilidad, y la enfermedad neoplásica subyacente. La anemia puede manifestarse con astenia, disnea, palpitaciones, sensación de malestar general, además de otras complicaciones cardiovasculares e incapacidad para trabajar (11). La fatiga que sufren los pacientes puede ser un

problema muy importante que se agrava cuando reciben tratamiento, como cirugía, quimioterapia, radioterapia o combinación de ellos (12). Existen evidencias que en los pacientes que reciben radioterapia, la anemia puede disminuir la eficacia del tratamiento instaurado. Actualmente se evalúan los riesgos y beneficios de los tratamientos para la anemia, como las transfusiones sanguíneas, la administración de eritropoyetina y nuevos agentes estimulantes de la eritropoyesis (13-15). El empleo de estos tratamientos debe estar de acuerdo al nivel de hemoglobina, el tipo de tumor, el estado clínico y la conformidad de los pacientes.

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia y tipo de anemia en pacientes con cáncer y su relación con la localización del tumor.

## **Materiales y Métodos**

**Tipo de estudio:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

**Pacientes:** Se incluyeron 44 pacientes adultos de ambos sexos (31 mujeres y 13 varones, edad media 45 años, rango: 23 a 79 años) con diagnóstico de cáncer. Los pacientes concurren en el período de julio a noviembre de 2009 en forma ambulatoria al laboratorio Central de la Clínica Sucre de la ciudad de Córdoba, Argentina. Las localizaciones de los tumores correspondieron a: mama, ovario, pulmón, páncreas, testículo, riñón, piel, vejiga, gástrica, colon, recto y laringe. Tres pacientes estuvieron libres de tratamiento oncológico y 41 pacientes recibían quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, anticuerpos monoclonales, tratamiento quirúrgico o combinación de ellos, en forma secuencial o concomitante, de acuerdo al tipo de tumor y según prescripción del médico tratante.

***Criterios de Exclusión:*** No se incluyeron pacientes que habían recibido tratamiento para la anemia o transfusiones de sangre, desde 30 días antes de la concurrencia al laboratorio.

***Hemograma:*** Fue realizado con muestras de sangre periférica anticoagulada con EDTA (mezcla de sales sódicas y potásicas) en un autoanalizador hematológico de 16 parámetros (Micros 60-Horiba ABX). Fueron considerados los siguientes valores de referencia para los índices eritrocitarios: VCM: 80-98 fL, HCM: 27-33 pg y ADE: 11-14%. El recuento leucocitario diferencial fue realizado en extendidos de sangre periférica coloreados con Metanol-Giemsa en 100 elementos.

***Parámetros del metabolismo del hierro:*** Las concentraciones séricas de hierro (Fe) y capacidad total de fijación del hierro (CTFH) fueron determinadas por método colorimétrico directo automatizado (Wiener Lab) y a partir de estos valores se obtuvo el porcentaje de saturación de la transferrina (%S).

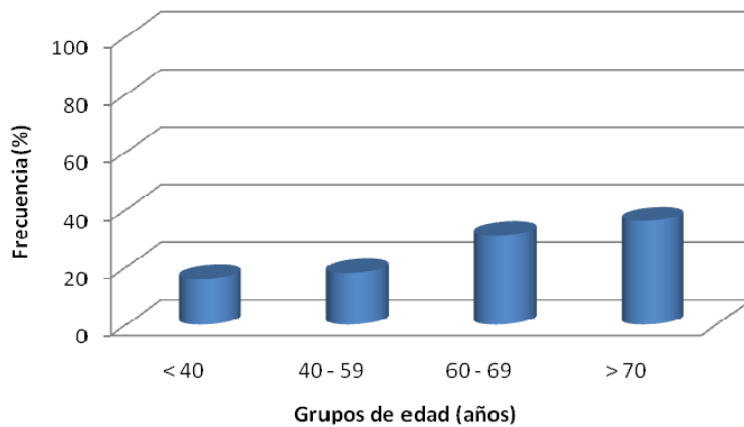
***Análisis Estadístico:*** Los resultados fueron expresados como media  $\pm$  DS. Los datos fueron analizados utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas según correspondía.

## **Resultados**

### **Detección de anemia**

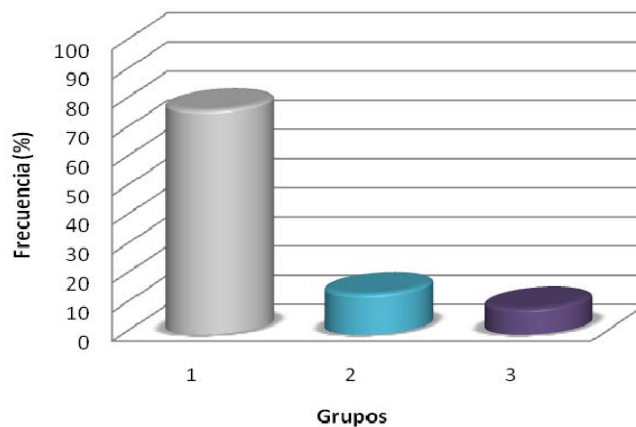
Se consideró anemia un nivel de hemoglobina  $\leq$  12,0 gr/dL según lo sugerido por el Instituto Nacional del Cáncer y la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer. Además, la anemia fue categorizada según el nivel de hemoglobina en: *Leve:* 10,0 - 11,9 g/dL, *Moderada:* 8,0 – 10,0 g/dL, y *Severa:* <8,0 g/dL.

La prevalencia de anemia fue del 50%, con mayor frecuencia en mujeres (73%) que en varones (27%). Cuando los pacientes anémicos fueron agrupados por edad (< 40 años, 40-59 años, 60–69 años y > 70 años) se observó que la prevalencia de anemia aumentaba con la edad, siendo el 68% pacientes > 60 años (Figura 1).



**Figura 1.** Frecuencia de pacientes anémicos con cáncer según la edad.

Cuando se consideró el nivel de hemoglobina en los pacientes anémicos, el 77% de los pacientes presentó anemia leve, el 14% anemia moderada y el 9% anemia severa (Figura 2).



**Figura 2.** Categorización de la anemia según los niveles de hemoglobina en pacientes con cáncer.

**Grupo 1:** hemoglobina: 10,0 - 11,9 g/dL, **Grupo 2:** hemoglobina: 8,0 – 10,0 g/dL, y

**Grupo 3:** hemoglobina < 8,0 g/dL.

## **Categorización Morfológica de la Anemia**

Cuando se evaluaron los índices eritrocitarios en los pacientes anémicos, se observó que el 68% de estos pacientes manifestaban *anemia normocítica normocrómica heterogénea* (VCM:  $85 \pm 4$  fL, HCM:  $28 \pm 2$  pg y ADE:  $15 \pm 2$  %) y el 32% *anemia microcítica hipocrómica heterogénea* (VCM:  $73 \pm 6$  fL, HCM:  $24 \pm 4$  pg y ADE:  $17 \pm 2$  %). La caracterización morfológica de los eritrocitos permitió determinar la presencia de anisocitosis, anisocromía y poiquilocitosis (ovalocitos, eliptocitos, esferocitos, esquizocitos y acantocitos como formas más relevantes).

## **Parámetros del metabolismo del hierro**

En los pacientes con *anemia normocítica normocrómica heterogénea*, los valores medios de Fe, CTFH y %S fueron:  $72 \pm 27$  ug/dL,  $374 \pm 63$  ug/dL y  $19 \pm 8$  %, respectivamente. En los pacientes con *anemia microcítica hipocrómica heterogénea*, los valores medios de Fe, CTFH y %S fueron:  $36 \pm 9$  ug/dL, CTFH:  $333 \pm 83$  ug/dL y  $12 \pm 6$  %, respectivamente.

## **Tipo de tumor y tratamiento**

En la Tabla I se presentan las localizaciones del tumor, en pacientes anémicos y no anémicos. Hubo asociación entre presencia de anemia y localización del tumor en útero, ovario, estómago y laringe. En todos estos pacientes, se observó anemia de tipo microcítica hipocrómica heterogénea, y parámetros del metabolismo del hierro compatibles con anemia ferropénica.

**Tabla I.** Localización del tumor en pacientes anémicos y no anémicos.

<b>SITIO</b>	<b>ANEMICOS (n22)</b>	<b>NO ANEMICOS (n22)</b>
Mama	9	11
Útero	2	0
Ovario	1	0
Testículo	0	1
Pulmón	2	1
Gástrico	2	0
Colon	3	3
Recto	1	2
Renal	0	1
Páncreas	0	1
Piel	0	1
Laringe	1	0
Vejiga	1	1

Cuando se analizó la relación entre presencia de anemia y tratamiento, se observó que el 54% de los pacientes anémicos recibía tratamiento con quimioterapia, mientras que un 13,6% recibía tratamiento combinado, quirúrgico y quimioterapia, o quimioterapia y radioterapia. El 4,5% de los pacientes, recibió combinación de quimioterapia y tratamiento hormonal. Con respecto al estadio de la enfermedad, el 81% de los pacientes no presentaron metástasis de su tumor al momento del estudio.

## **Discusión**

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer. Los resultados de este estudio muestran una prevalencia de anemia del 50% con predominio en mujeres y pacientes mayores de 60 años, hallazgos que concuerdan con lo informado previamente (16-18). La anemia se manifestó con un valor medio de hemoglobina de 10,5 g/dL. Cuando la anemia fue categorizada de acuerdo al nivel de hemoglobina, el 77 % de los pacientes manifestó anemia leve



(hemoglobina: 10,0 – 11,9 g/dL), hallazgo que coincide con lo informado previamente por distintos autores (11,17). Un estudio europeo de Anemia y Cáncer que evaluó más de 15.000 pacientes, informó presencia de anemia (hemoglobina <12,0 g/dL) en el 40 % de los pacientes (16). En el estudio de Tara Seshadri y colaboradores la incidencia varió con el tipo de tumor y muchos pacientes presentaron un valor de hemoglobina en el rango de 10,0 – 11,9 g/dL. Sin embargo, anemia severa (hemoglobina: 8,0 – 9,9 g/dL) se evidenció en aproximadamente el 20 % de los pacientes con cáncer de cabeza, cuello, leucemia o cáncer urogenital. Además, 30 % de los pacientes quienes no recibían tratamiento fueron anémicos. (17)

La caracterización morfológica de la anemia permitió determinar que el 68% de los pacientes presentaron *anemia normocítica normocrómica heterogénea*, mientras que un 32% de los pacientes evidenció una *anemia microcítica hipocrómica heterogénea*. Además, la evaluación de la morfología eritrocitaria posibilitó descartar otras causas de anemia en los pacientes con cáncer, tales como: a) infiltración de la médula ósea por células tumorales (Mieloptosis) donde se observa una reacción leucoeritroblástica con leucocitos inmaduros y dacriocitos, b) hemólisis mediada por anticuerpos con esferocitos y formación de rouleaux, o c) presencia de fragmentocitos o esquistocitos que pueden caracterizar el inicio de un síndrome de fragmentación eritrocitaria (2,11).

La caracterización morfológica de la anemia, junto con los parámetros del metabolismo del hierro, indicaron que la anemia asociada al cáncer presenta mayoritariamente el perfil de anemia de las enfermedades crónicas. Esta anemia generalmente es normocítica, pero a veces es microcítica, pudiendo en ocasiones confundirse con una anemia ferropénica debido al nivel bajo de hierro sérico y a una disminución de la saturación de transferrina, ambos presentes en ambas afecciones (4,19,20). La determinación de ferritina sérica es una prueba que permite diferenciar

entre anemia ferropénica y anemia de las enfermedades crónicas. En este estudio, no se pudo cuantificar la ferritina lo que imposibilitó hacer esta diferenciación. Se ha sugerido utilizar el hallazgo de anemia ferropénica como herramienta diagnóstica para cáncer de colon, pero los resultados no han sido aceptables (21). En pacientes con cáncer cérvico-uterino puede presentarse una anemia ferropénica por sangrado. Por último, en ninguno de los pacientes anémicos estudiados se detectó macrocitosis, hallazgo frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia (9,11).

El tratamiento de la anemia puede mejorar significativamente la calidad de vida de estos pacientes, sin embargo los tratamientos oncológicos (quimioterapia, radioterapia, etc) pueden afectar de manera importante los niveles de hemoglobina (22). En los últimos años se ha utilizado eritropoyetina recombinante, sus derivados  $\alpha$  y  $\beta$  como tratamiento de elección, para mejorar la anemia en un 40 a 60% de los pacientes y lograr de esta forma reducir el requerimiento de transfusional (13,14,23,24).

En conclusión, los resultados de este trabajo muestran que en pacientes con cáncer se detecta una elevada prevalencia de anemia leve de tipo normocítica normocrómica heterogénea con parámetros del metabolismo del hierro indicativos de anemia de las enfermedades crónicas. Además, los pacientes con localización del tumor en cabeza y cuello, aparato genital femenino y aparato digestivo presentaron anemia en la mayoría de los casos.

## **Agradecimientos**

Expresamos nuestro agradecimiento y reconocimiento a la Bioquímica. Silvia B. Ferrero como directora general y a los colegas, del laboratorio SBF-Bio de la Clínica Sucre. Al Dr. Oscar Ferreyra Jefe del departamento de Oncología de la Clínica Sucre por su participación en el

registro de datos y revisión crítica del trabajo. Al Dr en Ciencias Químicas y Especialista en Hematología Dr. Miguel A. Orsilles por su asesoramiento científico. A la Bioq Especialista en Hematología Elsa Pieri por la colaboración en el procesamiento de muestras.

## **Bibliografía**

1- Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(4):303-11.

2- Cancer and anemia, chapter 5. Anemia and other red cell disorders. Bridges KR, Pearson HA. 1st ed. New York: Mc Graw Hill companies; 2008. 58-80.

3- Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer [Letter]. *FEBS* 1995;16:3581-3583.

4- La anemia por enfermedad crónica. Capítulo 8. La anemia: consideraciones Fisiopatológicas, Clínicas y Terapéuticas. Wagner Grau P. 4ª edición Aprobada y recomendada por el Anemia Working Group Latinoamérica; 2008. 169-182.

5- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*, 2005;352:1011-1023.

6- Baraldi-Junkins CA, Beck AC, Rothstein G. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(1):45-61.

7- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. Il-6 mediates hypoferremia in inflammation by inducing the synthesis of iron regulatory hormone, hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-1276

8- Lee P, Peng H, Gelbart T, Beutler E, Lei W. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 1906-1910.

9- Erslev AJ. Anemia de la enfermedad crónica. Capítulo 41. Williams, Hematología. Editorial Marban . Madrid .España. 6 edición 2005. 481-487.

10- Rivera S, Liu L, Nemeth E, Gabayan V, Sorensen OE, Ganz T. Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood* 2005;105:1797-1802

11- Gongora-Bianchi RA, Gonzalez –Martinez P. Anemia relacionada al cáncer. Una revisión de conceptos. *Revista de Hematología* 2006; 7: 115-126.

12- Cella D. Factors influencing quality of life in cáncer patients: Anemia and Fatigue. *Semin Oncol* 1998; 25 Suppl 7:43-46.

13- Littlewood TJ. Erythropoietin for the treatment of anemia associated with hematological malignancy [Review]. *Hematol Oncol* 2001;19 Issue1:19-30.

14- Chang J, Couture F, Young S, McWatters SL, Lau CY. Weekly Epoetin Alfa Maintains Hemoglobin, Improves Quality of Life, and Reduces Transfusion in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2597-

15- Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer [Review]. *Clinical & Laboratory Haematology* 2005;27 Issue 1:1-13.

16- Ludwig H, Van Belle S, Barret-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascon P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-2306

17- Tara Seshadri, H Miles Prince, David R Bell. The Australian Cancer Anaemia Survey: a snapshot of anaemia in adult patients with cancer. *The Medical Journal Australia*. MJA 2005;182: 453-457.

18- Reed WR, Hussey DH, Degowin RL. Implications of the Anemia of Chronic Disorders in Patients Anticipating Radiotherapy. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1994;308(1):9-15.

19- Sans- Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Anemia Ferropénica y trastornos del metabolismo del hierro, capítulo 6. Hematología Clínica. Sans- Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Edit. ELSEVIER 5ta edición.2006 136-139.

20- Fairbanks VF y Beutler E. Deficiencia de hierro. Capitulo38- Williams, Hematología. Editorial Marban. Madrid, España. 6 edición 2005. 447-467.

21- Rai S,Hemingway D. Iron deficiency anaemia-useful diagnostic tool for right sided colon cancers?.Colorectal Disease 2005;7 Issue 6:588-590.

22- Groopman JE, Itri LM.Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment [Review]. J Natl Cancer Inst 1999;19:1616-1634.

23- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. J Clin Oncol 2005; 23:5960-5972.

24- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer. Evidence-based practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and The American Society of Hematology. Blood 2002;100:2303-2320.