

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

CARACTERÍSTICAS DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADOS EN EL INSTITUTO DE  
ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER. ENERO 2018, OCTUBRE 2019.



Trabajo de grado presentado por Glabel N. Santana para optar por el título de:  
**DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2019

## CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
Glosario	
I. Introducción	12
I.1. antecedentes	13
I.2. Justificación	15
II. Planteamiento del problema	17
III. Objetivos	18
III. 1. Generales	18
III. 2. Específicos	18
IV. Marco teórico	19
IV.1. Anemia inducida por quimioterapia	19
IV.1.1. Historia de la quimioterapia	20
IV.1.2. Definición de la quimioterapia	24
IV.2. Datos generales de los agentes citotóxicos	24
IV.2.1. Efecto terapéutico de los agentes citotóxicos	25
IV.2.2. Efectos secundarios de los agentes citotóxicos:	27
IV.2.3. Efectos tóxicos de los agentes citotóxicos	29
IV.2.4. Punto cíclico de los agentes citotóxicos	29
IV.2.5. Criterios para la aplicación de agentes citotóxicos	30
IV.3. Anemia	31
IV.3.1. Historia de la anemia	31
IV.3.2. Definición de anemia	34
IV.3.3. Etiología de anemia	35
IV.3.4. Clasificación de anemia	36
IV.3.5. Tipos de anemias	36
IV.3.6. Anemia ferropénica	37

IV.3.7. Anemia de la enfermedad crónica	38
IV.3.8. Fisiopatología de la anemia en enfermedad crónica	40
IV.3.9. Anemia de causa múltiple	40
IV.3.10. Anemia hemolítica	41
IV.3.11. Fisiopatología de anemia	41
IV.3.12. Mecanismos de compensación de la anemia	41
IV.3.13. Valores de Hemoglobina	43
IV.3.14. Los glóbulos rojos	43
IV.3.15. Epidemiología de anemia	43
IV.3.16. Anemia como factor pronóstico	45
IV.3.17. Prevalencia de anemia	47
IV.3.18. Sintomatología de anemia	47
IV.4. Anemia y cáncer	49
IV.4.1. Cáncer de mama	51
IV.4.2. Tipos de células y tumores en cáncer de mama	52
IV.4.3. Clasificación del cáncer de mama	52
IV.4.4. Tipos de anemia en pacientes con cáncer	53
IV.5. Epidemiología	54
IV.5.1 Presentación en los Estados Unidos	54
IV.6. Ocurrencia internacional	55
IV.7. Datos demográficos relacionados a la raza	55
IV.8. Datos demográficos relacionados al sexo	56
IV.9. Datos demográficos relacionados a la edad	57
IV.10. Diagnostico	57
IV.11. Diagnóstico diferencial	59
IV.12. Tipos de tratamiento	59
IV.13. Complicaciones	61
IV.14. Pronóstico y evolución	63
IV.15. Prevención	63
V. Operacionalización de las variables	64

VI. Material y métodos	67
VI.1. Tipo de estudio	67
VI.2. Demarcación geográfica	67
VI.3. Universo	67
VI.4. Muestra	68
VI.5. Criterios	68
IV.5.1. De inclusión	68
VI.5.2. De exclusión	68
VI.6. Instrumento de recolección de datos	68
VI.7. Procedimiento	68
VI.8. Tabulación	69
VI.9. Análisis	69
VI.10. Aspectos éticos	69
VII. Resultados	70
VIII. Discusión	89
IX. Conclusiones	92
X. Recomendaciones	93
XI. Referencias	94
XII. Anexos	100
XII.1. Cronograma	100
XII.2. Consentimiento informado	101
XII.3. Instrumento de recolección de datos	102
XII.4. Costos y recursos	104
XII.5. Evaluación	105

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios

Por ser la base fundamental de todo aquello que hago, por darme la vida, fuerza, voluntad, amor, conocimiento, sabiduría e inteligencia para elegir esta hermosa carrera y sobre todo para seguir en ella y dar lo mejor de mí aun con sus dificultades.

A mi hijo

Abel Junior, eres el motor que me impulsa cada día hacer las cosas mejores, gracias por enseñarme que aun en los momentos difíciles siempre habrá una razón para levantarme y seguir adelante dando todo lo mejor para que te sientas orgulloso de mi, te amo con el alma.

A mi padre

Abel Santana, eres el centro de mi universo, eres esa chispa que siempre enciende mi camino, eres el timón que guía mi vida, sin ti nada es posible y contigo todo es mejor, gracias por tus reproches, pero más aún por tu apoyo en toda mi vida, porque tú me has ayudado a ser quien soy. Gracias papi te amo mucho.

A mi abuela

Felicita Asencio, mama sin ti me hundo como el titánic, eres el mejor ejemplo a seguir, eres la mejor todas, gracias por siempre estar conmigo en absolutamente todos los procesos que he vivido, y por enseñarme a ser paciente y a mamar de la teta de todas las vacas.

A mi madre

Gladis Castro, gracias por cada aporte, gracias por cada rechazo porque me hacían más fuerte, gracias por tus cambios porque hacen ver el valor de la vida y que se puede continuar a un en medio de la tormenta.

#### A mi familia

Gracias a cada uno de ustedes porque siempre de una forma u otra ayudaron a no rendirme, mis tíos Dennys, Juani, Moisés, David, Josué también Alfa y Nicauris gracias por cuidar de mi hijo cuando tenía que ir al hospital. Gracias siempre por sus palabras Jesús María, Morena y mi abuela que está en el cielo pero que cuando estuve embarazada fue una de las que nunca me dejó sola.

#### A mi segunda familia

Martínez-Abreu, mil gracias, no existen palabras para expresar el agradecimiento que siento hacia ustedes, solo me queda decirles que los amo y que son un pilar importante en mi vida, gracias por amar a mi hijo y tenerlo como suyo, gracias, muchas gracias.

#### A mis amigos

Más que amigos son hermanos que la UNPHU me dejó, agradezco tanto haberlos conocido, me han enseñado el valor de la lealtad y sobretodo de la palabra amigo, Yoryi, Lizbeth, Eliana, Susan, Carolina, Nadia, Carlos, Rosalía, Manuel, ustedes son realmente especiales y siempre seremos una familia.

También agradecer a Carlos Soto por ser mi hermano número uno y darme ese apoyo en todo lo que puedes, gracias por estar ahí en todo.

#### A mis profesores

Nuris, Stracham, Then, Coronaro, Bello, y todos aquellos que han aportado a mi enseñanza. Gracias a Vasallo por hacer que yo me enamorara de la oncología.

Glabel Santana

## **DEDICATORIAS**

A Dios

Siempre dándole el primer lugar en todo, ya que sin él no somos nadie. Dedicarle esta tesis me llena de placer y orgullo, ya que me ha costado muchos sacrificios y muchas lágrimas.

A mí querida UNPHU

Me siento tan orgullosa de pertenecer a esta magnífica universidad, que con sus defectos y virtudes me han formado de la mejor manera, una universidad que ha pasado por momentos paupérrimos, pero la han sabido levantar y llevar al mejor nivel, dedicarte esta tesis es más que un privilegio y ser parte de esta grandiosa universidad es mi orgullo.

A todos los estudiantes

Nunca se desanimen, siempre habrá luz al final del túnel, al inicio siempre será difícil pero luego recogeremos los frutos. Siempre hay que trabajar duro para poder lograr nuestras metas, pero siempre confiando en Dios y en nosotros mismos.

Con amor  
Suya del alma  
Glabel Santana

## RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal con el objetivo de determinar las características de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero 2018, Octubre 2019. Se estudiaron setenta y ocho (78) pacientes con el fin de ver las características de la anemia después de la quimioterapia. Se realizaron controles hemáticos antes, durante y después de cada ciclo de quimioterapia para ver las variaciones que se pueden dar en las diferentes líneas celulares; algunos pacientes se beneficiaron de los AEE y otros no se le aplicó debido a la condición del paciente, al tipo de quimioterapia que se utilizó u otro factor. En los resultados se obtuvo que el 34.0% presentó anemia por quimioterapia. Se debe tener en cuenta que el 40% de los pacientes con cáncer padecen de anemia antes de la quimioterapia y un 75% la va a desarrollar en un periodo de 6 meses durante la quimioterapia. El compendio de edad más frecuente son mujeres entre los 40-50 años de edad, donde se ve involucrado el nivel de escolaridad y el estado civil, ya que existe una relación directa en como enfrentan dicha enfermedad. No existe una relación directa de la anemia y el tipo de quimioterapia utilizada ya que el tipo morfológico de la anemia en enfermedad crónica es normocítica en un 91.0%. En cambio, la relación anemia y tipo de cáncer afecta la evolución del paciente a medida que se trata, ya que cuando se tiene un cáncer avanzado la respuesta a los medicamentos es menor; por ende, se debe tratar la anemia antes y durante la quimioterapia o más bien prevenirla utilizando los AEE. De las pacientes que recibieron otro tipo de terapia 12.8% tuvieron una mejor respuesta; a diferencia de un 64% que fueron aquellas que no recibieron nada. Estos resultados nos dejan muchas preguntas por responder y aún mucho por investigar; es por ende que exhorto a los oncólogos clínicos a evaluar con cautela cada caso y tratar la anemia con AEE porque se ve una mejor respuesta a la hora de aplicar la quimioterapia.

**Palabras clave:** anemia, quimioterapia, cáncer de mama, citotóxicos, características, AEE, pacientes, eritrocitarios.

## **ABSTRACT**

An observational, descriptive, prospective and cross-sectional study was conducted with the objective of determining the characteristics of chemotherapy-induced anemia in patients with breast cancer treated at the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute, January 2018, October 2019. Seventy were studied and eight (78) patients in order to see the characteristics of anemia after chemotherapy. Blood tests were performed before, during and after each cycle of chemotherapy to see the variations that can occur in the different cell lines; some patients benefited from ESAs and others did not apply because of the patient's condition, the type of chemotherapy that was used or another factor. The results showed that 34.0% had anemia due to chemotherapy. It should be taken into account that 40% of cancer patients suffer from anemia before chemotherapy and 75% will develop it in a period of 6 months during chemotherapy. The most frequent compendium of age are women between 40-50 years of age, where the level of schooling and marital status is involved, since there is a direct relationship in how they face this disease. There is no direct relationship between anemia and the type of chemotherapy used since the morphological type of anemia in chronic disease is normocytic in 91.0%. On the other hand, the relationship between anemia and type of cancer affects the evolution of the patient as it is treated, since when there is advanced cancer the response to medications is lower; therefore, anemia should be treated before and during chemotherapy or rather prevented using the ESAs. Of the patients who received another type of therapy, 12.8% had a better response; unlike 64% who were those who received nothing. These results leave us many questions to answer and still much to investigate; therefore, I urge the clinical oncologists to carefully evaluate each case and treat anemia with ESA because a better response is seen when applying chemotherapy.

**Keywords:** anemia, chemotherapy, breast mama, cytotoxic, characteristics, ESA, patients, erythrocytes.

## **GLOSARIO**

1. OMS: Organización Mundial de la Salud
2. RAM: Reacciones Adversas a los Medicamentos
3. Hb: Hemoglobina
4. VCM: Volumen Corpuscular Medio
5. CHM: Contenido Corpuscular Medio de Hemoglobina
6. AEE/ESAs: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis
7. CIA: Anemia Inducida por Quimioterapia
8. ASH: Sociedad Americana de Hematología
9. ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica
10. FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
11. FEE: Factores Estimuladores de la Eritropoyesis
12. UFPE: Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos
13. ADE: Amplitud de Distribución Eritrocitaria
14. CTST: Capacidad Total de Saturación de la Transferrina
15. TIBC: Capacidad Total de Unión del Hierro a la Transferrina
16. IST: Índice de Saturación de la Transferrina.
17. ASHP: Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios
18. DHL: Deshidrogenasa láctica
19. LDH: Lactato deshidrogenasa
20. IgG: Inmunoglobulina G
21. LLC: Leucemia linfocítica crónica
22. LNH: Linfoma no Hodgkin
23. TP: Tratamiento con placebo
24. OEP: Epoyetina Beta
25. EPO: Eritropoyetina
26. QOL: Calidad de vida
27. SFS: Subescala de puntuación
28. PD: Enfermedad progresiva
29. IARC: Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer
30. r-HuEPO/Epoyetina: Eritropoyetina Humana Recombinant

- 31. AI: Anemia de la inflamación
- 32. 2,3-DPG: Difosfoglicerato
- 33. IPI: Índice Pronostico Internacional
- 34. WHO: Worldwide Prevalence of Anaemia
- 35. ADH: Hormona antidiurética
- 36. ACE: Enzima convertidora de angiotensina
- 37. RVS: Resistencia vascular sistémica
- 38. ACV: Accidente cerebro-vascular
- 39. LDCC: Liga Dominicana contra el Cáncer
- 40. EPOr: Eritropoyetina recombinante

## I. INTRODUCCIÓN

La quimioterapia es un procedimiento terapéutico que emplea medicamentos y/o sustancias químicas para el tratamiento contra el cáncer, mediante fármacos citotóxicos que destruyen las células cancerígenas y las sanas. Las células cancerígenas crecen y se multiplican rápidamente es por ello que se debe actuar a tiempo, esta puede administrarse con una intención curativa (que casi siempre implica combinaciones de fármacos), o puede tener como objetivo prolongar la vida o reducir los síntomas (quimioterapia paliativa).<sup>1</sup>

Como el perfil clínico es individual en cada persona y el diagnóstico es diferente, también lo es su reacción al tratamiento. Los efectos secundarios a la quimioterapia pueden ser graves, leves o ausentes. Esta puede dañar la capacidad de la médula ósea para producir glóbulos rojos, ellos transportan oxígeno a los tejidos corporales, al no obtener este suficiente oxígeno, provocan una condición llamada anemia que se manifiesta con niveles bajos de hemoglobina.<sup>1</sup>

El daño a las células sanas podría causar efectos secundarios. Muchas veces los efectos secundarios mejoran o desaparecen después de terminar la quimioterapia, otros permanecen y deben de tratarse; dentro de ellos está la anemia que es uno de los más frecuentes.<sup>2</sup>

En sentido general los pacientes con anemia suelen sentirse débiles y agotados. Otros síntomas incluyen dificultad para respirar, mareos y palpitaciones. Se debe hacer un hemograma para confirmar el diagnóstico de acuerdo a los criterios de la OMS. El tratamiento para aliviar los síntomas y los efectos secundarios, de anemia, es una parte importante de la atención del paciente con cáncer. Este enfoque se denomina atención médica de apoyo o cuidados paliativos.<sup>3</sup>

La OMS reporta en su programa de acción para la terapia del cáncer en su página virtual, que en países en vías de desarrollo aproximadamente 1 de cada 10 pacientes sufre algún daño mientras recibe tratamiento quimioterapéutico; este daño puede ser causado por un amplio rango de eventos adversos.<sup>3</sup> La anemia es muy frecuente como evento adverso secundario a la aplicación de quimioterapia,

Weaver, y C. D. Buckner, han reportado que más del 60% de los pacientes tratados con quimioterapia desarrollan anemia.<sup>4</sup>

En la actualidad y desde hace unos años atrás se ha visto que el proceso quimioterapéutico interfiere en las 3 líneas celulares del humano; la quimioterapia va a reducir la hemoglobina a medida que se va aplicando cada ciclo, esto ha representado un atraso en el tratamiento de los pacientes ya que si se tiene una hemoglobina por debajo de los 10 mg-dL no se podrá aplicar dicho tratamiento y se tendrá que dar medicamentos que aumenten la cantidad de hemoglobina y del hematocrito. Esto representa mayor duración en el tratamiento, mayores gastos (tanto para el paciente como para el personal médico) y menor respuesta. Por todo esto se debe actuar antes de que se presente dicha problemática administrando medicamentos que mejoren la producción de glóbulos rojos para tener una mejor respuesta, ante todo.

#### I.1. Antecedentes

Romeo J. L. (2015) Realizó un estudio con el objetivo de analizar la prevalencia e incidencia de anemia antes y durante la radioterapia y secundariamente la influencia del tratamiento en la corrección de la misma según el momento de su aparición. Fueron incluidos cuatrocientos setenta y dos (472) pacientes con cáncer, en un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Los controles hematológicos se efectuaron antes de la irradiación, al inicio y cada dos semanas, hasta el final de la misma, para detectar la presencia de anemia. Se estudiaron las modificaciones de los niveles de hemoglobina en relación al tratamiento aplicado, y al momento en que dicho tratamiento fue iniciado. En los resultados un 28 por ciento de los pacientes presentaron anemia de inicio y un 27 por ciento la desarrollaron durante la radioterapia. Un 40 por ciento de los enfermos fueron tratados con eritropoyetina alfa en algún momento del estudio, produciéndose un incremento significativo en los niveles de Hb de aproximadamente 2 g/dl. En los enfermos que no recibieron eritropoyetina la frecuencia de anemia se incrementó a lo largo de la radioterapia, alcanzando un pico de un 8 por ciento en la última semana de irradiación. Al final del estudio se concluyó que existe una alta

incidencia y prevalencia de anemia en los pacientes sometidos a radioterapia, cuyo tratamiento es fundamental por la implicación pronóstica que tiene mantener niveles bajos de hemoglobina a lo largo de la irradiación. La eritropoyetina humana recombinante es un fármaco eficaz para corregir la anemia, independientemente del momento en que se inicie la aplicación de dicho tratamiento.<sup>5</sup>

Quevedo-Céspedes (2016). Realizaron un estudio descriptivo y transversal de 146 pacientes con cáncer, atendidos en el Servicio de quimioterapia del Hospital Oncológico Docente Provincial “Conrado Benítez García” de Santiago de Cuba, de enero a junio de 2015, con el objetivo de describir la variación de las anemias antes y después de aplicada la quimioterapia, según las variables edad, sexo, localización tumoral, grado de anemia y agente citotóxico empleado. En la serie predominaron las pacientes en las edades de 41-60 años (46,5%) y el cáncer de mama (62,3 %), y las medias de hemoglobina antes y después del tratamiento fueron de 13,08 y 10,77 g/l, respectivamente. Antes de recibir los citostáticos mil diez (1010) pacientes (75,6%) padecían anemia, principalmente en la forma leve (60,0%). No se demostró asociación entre los grados de las anemias y el tratamiento con platino; no obstante, si existió un mayor número de pacientes con anemia después de la quimioterapia, sobre todo en el grado leve.<sup>6</sup>

En el estudio de Dasco-Ferroche enero-febrero 2013, Impacto de la anemia en pacientes tratados con quimioterapia en el Hospital San Gerardo, Monza, se recolectaron ochenta y uno (81) cuestionarios con una participación aproximada del 30 por ciento; el 50 por ciento fueron pacientes entre 35-50 años. La anemia inducida por quimioterapia se considera que tiene un impacto clínico en el cambio de estrategia terapéutica del cáncer en casi un 60 por ciento de los encuestados. Los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESAs) fueron administrados en gran parte (80%) con suplementos de hierro concomitantes en el 52 por ciento; 38 por ciento utilizaron conjuntamente la transfusión de sangre como parte de la terapia. Casi el 20 por ciento respondieron correctamente y emplearon niveles de saturación de transferrina como marcador para guiar la suplementación con hierro. Médicos prescriptores siguieron las directrices para iniciar y detener los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESAs) incluso si el

14 por ciento fueron influenciados negativamente por las nuevas recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Los biosimilares de los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESA) fueron considerados futuros sustitutos de los originales en el 45 por ciento de los casos. Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs) se emplean con frecuencia en el tratamiento de anemia inducida por quimioterapia. Sin embargo, otros tratamientos como la transfusión de paquetes de glóbulos rojos o suplementos de hierro se utilizan normalmente. Directrices internacionales recientes plantean cierta preocupación por el empleo de Agente Estimulante de Eritropoyesis (AEE) con un posible impacto en la anemia inducida por quimioterapia y los cambios en el comportamiento de la práctica clínica.<sup>7</sup>

Anemia inducida por quimioterapia fue percibida como un evento adverso con un impacto leve en la práctica clínica. Sin embargo, el número de transfusiones y la falta de empleo de marcadores de agotamiento de hierro sugirieron que la adhesión a las directrices podría ser teóricamente cumplida, pero con algunas discordancias con respecto a las estrategias más apropiadas en la práctica clínica diaria.<sup>7, 8, 9</sup>

## I.2. Justificación

El cáncer es una enfermedad crónica que amenaza la vida. Simboliza lo desconocido y lo peligroso. La quimioterapia es uno de los tratamientos más incómodo para el paciente, ya que tiene muchos efectos secundarios que son difíciles para el mismo, pero es necesario administrarlo para su pronta mejoría y/o cura. En la actualidad la incidencia de cáncer en la población mundial aumenta dramáticamente; la mortalidad a causa de esta enfermedad es muy alta y se estima que anualmente hay más de 6 millones de muertes causadas por algún tipo de cáncer en el mundo.<sup>10</sup>

Una de las principales formas de tratamiento del cáncer es por medio de la quimioterapia. Sin embargo, hay cánceres que resultan ser refractarios a los tratamientos quimioterapéuticos; de igual forma estos tratamientos resultan ser muy tóxicos para el individuo. Uno de esos efectos adversos es la anemia,

como ya nos hemos referido anteriormente, esta debe ser tratada antes y mientras el paciente este sometido a tratamiento quimioterapéutico, ya que es el trastorno hematológico más frecuente.<sup>10</sup>

La anemia que se observa en estos pacientes, provoca una limitación en la efectividad del tratamiento oncológico empleado, ya sea, quimioterapia o radioterapia; provocando una menor efectividad de esta última y menor tolerancia, pero mayores complicaciones por los niveles disminuidos de hemoglobina. Por lo anterior, es de suma importancia determinar las características de la anemia en pacientes que reciben quimioterapia, y lograr que los tratamientos sean efectivos para mejorar su pronóstico<sup>10</sup>

La importancia de este estudio radica en tomar acción en los pacientes que presentan o no anemia antes, durante o después de la quimioterapia, como antes he mencionado, se retrasa el tratamiento y conlleva a un peor pronóstico del paciente. Si aplicamos los Estimulante de la Eritropoyesis vamos a tener mejor respuesta y por ende el paciente terminará más rápido sus ciclos quimioterapéuticos, además vamos a evitar las transfusiones sanguíneas.<sup>10</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aparición de la quimioterapia en la década de los 40 ha dado lugar al desarrollo de medidas terapéuticas curativas para pacientes con diversos tipos de tumores sólidos y neoplasias hematológicas. Los mayores inconvenientes presentados con el empleo de agentes quimioterapéuticos han sido la toxicidad sobre los tejidos sanos.<sup>10</sup>

La aplicación de nuevas estrategias médicas podría cambiar los esquemas terapéuticos aplicados en los próximos cinco años y mejorar los resultados obtenidos, especialmente en pacientes con tumores comúnmente resistentes al tratamiento.<sup>10</sup>

Dentro de estos efectos secundarios predomina la anemia inducida por el uso de quimioterapia. El efecto de la quimioterapia sobre médula ósea, mejor conocida como mielosupresión se hace evidente en el hemograma cuando todas las líneas celulares (Glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) se encuentran por debajo de los parámetros normales. La presencia de anemia en este tipo de pacientes puede retrasar su aplicación provocando interrupción del tratamiento y disminuyendo su eficacia.<sup>10</sup>

El tratamiento para el cáncer es necesario y por lo tanto se debe estudiar a cada paciente individualmente y minuciosamente para tratar los efectos colaterales de dicho tratamiento. Por lo que es de interés investigar las características principales de las anemias en pacientes recibiendo terapia citotóxica, que redundaría en un mejor tratamiento, prevención de los mismos y a mantener y/o mejorar una buena calidad de vida.<sup>10</sup>

Por tanto, se realiza la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las características de la anemia inducida por quimioterapia en los pacientes con cáncer de mama tratados en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter durante el periodo, Enero 2018, Octubre 2019?

### **III. OBJETIVOS**

#### III. 1. Generales

1. Determinar las características de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019.

#### III. 2. Específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes asistidos en quimioterapia.
2. Determinar la frecuencia de anemia en los pacientes después de sus 4 ciclos de quimioterapia.
3. Establecer la relación de anemia y tipo de quimioterapia recibida.
4. Establecer la relación de anemia y tipo de cáncer de mama.

## **IV. MARCO TEÓRICO**

### **IV.1. Anemia inducida por quimioterapia**

El objetivo principal es buscar las cualidades de las anemias que presentan los pacientes sometidos a quimioterapia, se podría decir que la anemia de los trastornos crónicos o anemia tumoral crónica es el tipo más común en los pacientes con enfermedades malignas, aunque con frecuencia se ve agravada por la quimioterapia o la radioterapia; hay que tener en cuenta que esta se caracteriza por una interacción cercana entre la población de células tumorales y el sistema inmunológico, que lleva a la activación de los macrófagos y a un aumento de la expresión de diversas citoquinas, en particular del interferón-g, la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral. Este hecho va seguido de una síntesis insuficiente de eritropoyetina endógena, la supresión de la diferenciación de las células precursoras eritroides en la médula ósea y las alteraciones del metabolismo del hierro.<sup>11</sup>

El debilitamiento de los sistemas hematopoyéticos es una de las reacciones adversas más frecuentes a los citostáticos, que no en pocas ocasiones ha llevado a suspender el tratamiento y buscar alternativas sustitutivas, como la transfusión de plaquetas y de concentrados de eritrocitos o de leucocitos, con lo cual pueden aparecer efectos secundarios graves que complican aún más el cuadro clínico del paciente y en ocasiones precipitan su muerte.<sup>12</sup>

Los agentes citostáticos actúan sobre las diferentes fases del ciclo celular impidiendo la síntesis del ácido desoxirribonucleico; efecto producido sobre las células en crecimiento, como las tumorales, y las células del sistema hematopoyético, con la consecuente aparición de anemia y leucopenia. Además de los síntomas físicos, puede ser significativo el impacto subjetivo de la anemia asociada al cáncer en la calidad de vida, la salud mental y las actividades sociales.<sup>13</sup>

Otro aspecto de la anemia en los pacientes con enfermedades malignas es el efecto sobre el tumor propiamente dicho. Se ha informado que, para las enfermedades malignas, como la enfermedad de Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, el carcinoma cervical y el cáncer de cabeza y cuello, la anemia constituye

un factor independiente del pronóstico. Existen pruebas de que la anemia, con el consecuente aumento de la hipoxia tumoral, puede llevar a una menor respuesta a la radioterapia o a la quimioterapia.<sup>14</sup>

La anemia asociada al cáncer y al tratamiento contra este, es un factor clínico importante en la terapéutica de pacientes con enfermedades malignas. Para tratar a las personas con anemia, se utiliza a menudo transfusiones de eritrocitos, que por muchos años había sido la única posibilidad. En efecto, las transfusiones mejoran los síntomas muy rápidamente; sin embargo, pueden aparecer algunas complicaciones, la mayoría leves, pero con molestias para los enfermos, y muy pocas graves, que pueden conducir a la muerte.<sup>15</sup>

De igual modo, la eritropoyetina recombinante (EPOr) reduce la necesidad de transfusiones de eritrocitos; sin embargo, también incrementa el riesgo de hipertensión arterial, la mortalidad, los episodios tromboembólicos, las muertes, y disminuye la supervivencia global. Por otro lado, se notifica que en afectados con cáncer pulmonar el uso de EPOr no ocasiona aumento en la mortalidad o progresión de la entidad clínica; de todas formas, esta hormona no se recomienda en el tratamiento de pacientes con anemia causada por cáncer.<sup>15</sup>

#### IV.1.1. Historia de la quimioterapia

El tratamiento sistémico del cáncer tiene sus orígenes en el trabajo de Paul Ehrlich, quien acuñó el término de quimioterapia. El empleo por parte de Ehrlich de modelos de enfermedades infecciosas en roedores para el desarrollo de antibióticos permitió a George Clowes, en el Roswell Park Memorial Institute, en Búfalo, Nueva York, a principios del pasado siglo, desarrollar líneas de roedores capaces de portar tumores trasplantados que podrían ser usados para monitorizar el efecto antitumoral de las drogas y proporcionar la base para screening a mayor escala.<sup>16</sup>

Los agentes alquilantes, los primeros quimioterapéuticos modernos, fueron el resultado de un programa secreto de guerra química desarrollado durante ambas guerras mundiales. Una explosión en el puerto de Bari durante la Segunda Guerra Mundial y la exposición de los marineros al gas de mostaza permitió ver que los

agentes alquilantes producían hipoplasia medular y linfoide, lo que llevo a su uso en personas con neoplasias hematológicas tales como la enfermedad de Hodgkin y los linfomas linfocíticos, realizado por primera vez en el Yale Cáncer Center en 1943. Debido al carácter secreto del programa de la guerra química, este trabajo no fue publicado hasta 1946.<sup>16</sup>

Al conseguirse espectaculares regresiones en linfomas avanzados tras la administración de agentes químicos, se produjo una gran expectación, que más tarde se convertiría en una gran desilusión, ya que ineludiblemente los tumores presidiaban. Una vez que Farber observo los efectos aceleradores del ácido fólico sobre el crecimiento de las células leucémicas en niños con leucemia linfoblásticas, tras el desarrollo de antagonistas del ácido fólico como armas antineoplásicas, la quimioterapia antineoplásica empezó a considerarse de forma seria.<sup>16</sup>

La curación de las leucemias infantiles y enfermedad de Hodgkin con combinaciones de quimioterapéuticos en los años 60 demostró el hecho, muchas veces discutido, de que un porcentaje de los canceres en humanos, incluso en estadios avanzados, podrían ser curados mediante el empleo de fármacos, iniciándose así la aplicación de quimioterapia para los tumores sólidos. El aspecto más desalentador de este trabajo fue el fracaso de la curación de más pacientes una vez demostrado que las células cancerosas podían ser más vulnerables a los fármacos citotóxicos que las células normales. Esto era especialmente cierto en terapias adyuvantes, donde, debido a su escaso número, se suponía que las células cancerosas serían mucho más sensibles a ser erradicadas mediante quimioterapia. Es importante resaltar que el 90 por ciento de todas las curaciones mediante drogas ocurre en el 10 por ciento de todos los tipos de canceres.<sup>16</sup>

En un principio se creyó que un fracaso quimioterapéutico era debido a cambios en las peculiaridades de crecimiento de los tumores; luego, a una resistencia específica y permanente a un agente quimioterapéutico determinado, que podía ser adquirida bien después de la exposición a esos fármacos o bien desarrollada hacia drogas con las que nunca antes había tenido contacto, como consecuencia de mutaciones en el inestable genoma tumoral.<sup>16</sup>

Más tarde, el fracaso de la quimioterapia fue atribuido a la expresión de una nueva forma de resistencia múltiple a agentes naturales antitumorales, como consecuencia de la expresión de un gen que codifica una proteína de membrana que se encarga de eliminar diversos agentes antitumorales de las células. El objetivo terapéutico del diseño de los primeros estudios era maximizar la interacción de la porción activa de los fármacos antitumorales con el ciclo de la célula tumoral. La disponibilidad de la timidina tritiada, un precursor del ADN utilizado durante la fase S del ciclo celular, hizo posible el estudio de la cinética de la proliferación celular. Se comprobó rápidamente que las células tumorales no se dividían más rápido que las células normales, sino que la proporción de las células en división en los tumores era mayor.<sup>16</sup>

Esta capacidad para entrar en el ciclo celular con una mayor frecuencia recibe el nombre de “fracción de crecimiento”, y las células tumorales, en general, tienen una fracción de crecimiento mayor que las células no neoplásicas. Esto fue todo lo que la tecnología de la época pudo demostrar, pero desde entonces ya se tenía muy presente que existía un punto decisivo importante en el que la célula tiene que elegir entre dividirse o permanecer latente, y que la esencia de la malignización consistía en un fallo en este mecanismo.<sup>16</sup>

Muchos de los trabajos clínicos iniciales en la quimioterapia antineoplásica estaban basados en los modelos cinéticos de la terapia farmacológica en la leucemia murina L1210. Estudios de cinética celular mostraron que era un tumor con un crecimiento del 100 por ciento. Excepto en el caso del raro linfoma de Burkitt, una fracción de crecimiento tan elevada no se encuentra en otros tumores humanos, por lo que los cálculos realizados para el recuento de muerte celular en la L1210 nunca podrían usarse como cálculo de la fracción de células en ciclo en los tumores humanos curables.<sup>16</sup>

El trabajo con el modelo L1210 también supuso la base para el ampliamente utilizado dogma de que la sensibilidad a la quimioterapia viene determinada por la rapidez de crecimiento y por la frecuencia de entrar en ciclo en los tumores que responden. De esta forma, los tumores de crecimiento lento no serían cinéticamente vulnerables, mientras que los de crecimiento más rápido

responderían y serían curables. Como las leucemias y los linfomas responden al tratamiento, se han considerado tumores de crecimiento rápido. Pero esto nos lleva a la conclusión errónea de que los tumores de pulmón y colon y otros tumores resistentes tendrían un crecimiento lento, aunque no hay evidencia suficiente para ello.<sup>16</sup>

Esto, además, nos lleva a otra importante observación clínica:

- Ciertos cánceres humanos que muestran una amplia gama de patrones de crecimiento, desde la indolencia a la agresividad, resultan ser más curables cuanto menos diferenciada sea la célula de origen y mayor sea el porcentaje de crecimiento medido mediante el índice de marcaje.<sup>16</sup>

De todas formas, cuando los mismos tipos de tumores son muy agresivos (crecimiento incluso más rápidamente aun de lo que se refleja en un índice de marcaje muy elevado), a menudo, paradójicamente, son casi totalmente incurables.<sup>16</sup>

El mejor ejemplo está representado por el linfoma no Hodgkin. El linfoma difuso maligno es una de las formas de crecimiento más rápido de este tipo de linfomas no Hodgkin, y es curable en estadios avanzados mediante combinaciones de quimioterapéuticos. Los linfomas de bajo grado son tumores de crecimiento más lento, que generalmente en sus estadios más avanzados son incurables con quimioterapia convencional. Las células con una proliferación más rápida son susceptibles de una completa erradicación mediante quimioterapia.<sup>16</sup>

Sin embargo, en poblaciones de pacientes con linfomas difusos malignos los porcentajes de crecimiento elevados de acuerdo con el grado de expresión del antígeno Ki-67, un antígeno nuclear estrechamente relacionado con el índice de marcaje, predicen una mala respuesta tanto al tratamiento como a la curación. Esto sugiere que, hasta cierto punto, la resistencia a los fármacos de alguna forma aumenta con los porcentajes de crecimiento, y no al contrario.<sup>16</sup>

Otra importante y curiosa observación clínica que no se explicaba con el dogma de la resistencia adquirida a drogas era que los tejidos normales con capacidad de regeneración, tales como la médula ósea y la mucosa gastrointestinal (GI), con

frecuencia un blanco para los fármacos antitumorales, nunca desarrollan resistencia a estos fármacos.<sup>16</sup>

Es una marcada y desconcertante experiencia clínica el observar una respuesta tumoral en un paciente asociado a una mielosupresión, y ver como el tumor recidiva durante el tratamiento mientras que los efectos tóxicos sobre la medula permanecen invariables. Lo mismo puede decirse sobre la toxicidad de la mucosa gastrointestinal (GI).<sup>16</sup>

#### IV.1.2. Definición de la quimioterapia

La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células, debido a que las células cancerosas en general crecen y se dividen más rápido que las células sanas, la quimioterapia las destruye más rápido que la mayoría de las células sanas. La quimioterapia para o demora el crecimiento de las células cancerosas.<sup>16</sup>

Entre las células sanas destruidas se encuentran, por ejemplo:

- Las células de las partes húmedas dentro de la boca
- Las células de los intestinos
- Las células que hacen crecer el pelo

El daño a las células sanas podría causar efectos secundarios. Pero muchas veces los efectos secundarios mejoran o desaparecen después de terminar la quimioterapia. Otra definición, es un tratamiento sistémico del cáncer, administrando agentes citotóxicos en la mayor concentración posible de modo que sea eficaz en destrucción tumoral, pero que a la vez produzca una toxicidad tolerable y reversible al paciente.<sup>17</sup>

#### IV.2. Datos generales de los agentes citotóxicos

Los medicamentos citostáticos son sustancias citotóxicas que se utilizan específicamente para causar un daño celular, que no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta a todas las células del organismo, resultando efectos

tóxicos adversos. Su uso se inició en 1943 tras la observación de aplasias medulares en militares expuestos a gas mostaza durante la segunda guerra mundial, lo que propició la utilización de mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.<sup>17</sup>

El aumento, en todo el mundo occidental, de los casos de cáncer que son tratados en su gran mayoría, con quimioterapia antineoplásica, sumado a la diversificación de usos que han sufrido los agentes citostáticos en estos últimos años como resultado del avance en los conocimientos médicos, implica que estos medicamentos sean cada vez más usados en terapéutica asistencial. Este hecho conlleva un incremento paralelo del riesgo para la salud de los trabajadores/as que los manipulan, conocido desde los años 70.<sup>17</sup>

A los riesgos ya conocidos de irritación de piel y mucosas por aplicación directa, se ha evidenciado la posibilidad de riesgos para la salud en personal que los manipula tras una exposición crónica y en pequeñas cantidades a algunos de estos medicamentos, debido al hecho de producir aerosoles, como puso de manifiesto el estudio del año 79 de Falk y colaboradores, acerca de la acción mutágena en la orina de las enfermeras que administraban citostáticos. Todo esto lleva a la necesidad de realizar un protocolo de vigilancia sanitaria específica de los trabajadores expuestos a agentes citostáticos, para intentar minimizar los riesgos y a ser posible detectarlos antes de que dañen la salud del personal laboral que trabaja con ellos.<sup>17</sup>

#### IV.2.1. Efecto terapéutico de los agentes citotóxicos

Antes de hablar del efecto terapéutico es bueno definir que es un fármaco citotóxico que es aquel que tiene propiedades carcinogénicas, mutagénica y/o teratogénicas. Los citostáticos, pueden alterar el funcionamiento celular, son fármacos citotóxicos, aunque no los únicos, ya que existen otros fármacos (pentamidina, ribavirina, ganciclovir) que también son tóxicos para el metabolismo celular y requieren del mismo manejo.<sup>17</sup>

Básicamente el efecto que nos dan los citotóxicos como terapia es destruyendo las células malignas, ahora bien, eso no quiere decir que discrimina entre células

buenas y células malas. El índice terapéutico es el rango existente entre la dosis terapéutica y la toxica, este margen es muy estrecho en el uso de drogas citotóxicas, es decir, el rango que hay entre la dosis terapéutica y la letal es muy estrecha.<sup>17</sup>

Existen varios tipos de agentes citotóxicos:

- Citotóxicos orales: van actuar en las células bloqueando o reduciendo la velocidad de división de las células tumorales y, en consecuencia, disminuyen el crecimiento del tumor. En algunos casos, el tratamiento conlleva la curación de la enfermedad, en otros, se trata de conseguir calidad de vida al paciente.<sup>18</sup>

Tabla general de los agentes citotóxicos

Nombre comercial	Principio activo
Beneflur <sup>®</sup> (comprimidos de 10mg)	Fludarabina
Glivec <sup>®</sup> (comprimidos de 100 y 400 mg)	Imatinib
Iressa <sup>®</sup> (comprimidos de 250 mg)	Gefitinib
Lomustine <sup>®</sup> (cápsulas de 40 mg)	Lemustina
Natulan <sup>®</sup> (cápsulas de 50mg)	Procarbazina
Navelbine <sup>®</sup> (cápsulas de 20 y 30 mg)	Vinorelbina
Nexavar <sup>®</sup> (comprimidos de 200mg)	Sorafenib
Revlimid <sup>®</sup> (cápsulas de 5, 10, 15, y 25 mg)	Lenalidonida
Sprycel <sup>®</sup> (comprimidos de 20 y 50 mg)	Dasatinib

Sutent® (cápsulas de 12,5, 25 y 50 mg)	Sunitinib
Tamoxifeno® (comprimidos de 10 y 20mg)	Tamoxifeno
Tarceva® (comprimidos de 25, 100 y 150 mg)	Erlotinib
Tasigna® (comprimidos de 200 mg)	Nilotinib
Temodal® (cápsulas de 5, 20, 100 y 140 mg)	Temozolamida
Thalidomide® (cápsulas de 50 mg)	Talidomida
Tyverb® (comprimidos de 250 mg)	Labatinib
Vepesid® (cápsulas de 50 y 100 mg)	Etoposido
Xeloda® (comprimidos de 500mg y 150 mg)	Capecitabina

Eduard Fort Casamartina. Farmacèuticadjunt, Unitat de DispensacióAmbulatòriaServei de Farmàcia. Hospital Duran i Reynals. InstitutCatalàd'Oncologia

- Citotóxicos intravenosos: se busca el mismo efecto de los orales, pero estos trabajan de forma más rápida y directa.<sup>18</sup>

#### IV.2.2. Efectos secundarios de los agentes citotóxicos:

En virtud de tales particularidades, los efectos lesivos o adversos más frecuentes se manifiestan en aquellos tejidos de rápida multiplicación, esta es la razón que los hace susceptibles a la acción de los fármacos citostáticos.<sup>18</sup>

Tales efectos lesivos o Reacciones Medicamentosas Adversas son, de manera general:<sup>18</sup>

- Hipoplasia y aplasia medular.
- Sepsis e infecciones.
- Trastornos gastrointestinales tales como:

- Náuseas y vómitos.
- Ulceraciones de la mucosa desde la cavidad bucal hasta el ano.
- Sangrados.
- Hepato y cardio-toxicidad.
- Detención o disminución de la velocidad del crecimiento del pelo y de las uñas.
- Síndrome febril o fiebre medicamentosa.
- Oligospermia o amenorrea, según sexo.
- Abortos y teratogénesis.

De manera que muchos de los fármacos anticancerosos o citostáticos, son agentes antiproliferativos que dañan el ADN y por consiguiente desencadenan la apoptosis. Al mismo tiempo afectan de manera rápida a las células normales en proceso de división y por ello deprimen la médula ósea, retrasan la cicatrización, enlentecen el crecimiento, causan esterilidad y pérdida del cabello; siendo, además, teratogénicas. La supresión de la médula ósea o la mielotoxicidad o mielosupresión es la disminución en la producción de células responsables de proporcionar inmunidad (leucocitos), transportando oxígeno (eritrocitos) y/o responsables de la coagulación sanguínea normal (trombocitos).<sup>19</sup>

La supresión de la médula ósea es un efecto secundario grave de la quimioterapia y de ciertos fármacos que afectan al sistema inmune, como la azatioprina. El riesgo es especialmente alto en la quimioterapia citotóxica para la leucemia. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, en algunos casos raros, también pueden causar la supresión de la médula ósea. La disminución de los recuentos de células sanguíneas no ocurre justo al inicio de la quimioterapia porque los fármacos no destruyen las células que ya están en el torrente sanguíneo (estas no se están dividiendo rápidamente). En cambio, los fármacos afectan a las nuevas células sanguíneas que están siendo hechas por la médula ósea. Cuando la mielosupresión es grave, se llama mieloablación.<sup>19</sup>

#### IV.2.3. Efectos tóxicos de los agentes citotóxicos

Los efectos adversos de los citostáticos han demostrado poseer otros efectos tóxicos como son la carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad, por lo que el personal que manipula estos compuestos puede enfrentar considerables riesgos para su salud.<sup>19</sup>

Según la Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios (ASHP), los medicamentos que representan un peligro ocupacional son los que presentan las características siguientes.<sup>19</sup>

1. Genotoxicidad o daño al material genético como son la teratogenicidad, mutagenicidad y clastogenicidad.<sup>19</sup>
2. Carcinogenicidad en modelos animales, en pacientes o en ambos; según lo reportado por la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC).<sup>19</sup>
3. Teratogenicidad en animales o pacientes tratados.<sup>19</sup>
4. Evidencia de toxicidad en órganos vitales, a bajas dosis, en modelos animales o pacientes tratados.<sup>19</sup>

#### IV.2.4. Punto cíclico de los agentes citotóxicos

El nadir de la quimioterapia es el punto de máxima mielotoxicidad que se presenta de 14-15 días, luego se recupera hasta llegar a valores normales alrededor de 3-4 semanas. Es la causa de los esquemas cíclicos de quimioterapia, es decir, después de aplicar quimioterapia es el punto en el que destruye la médula ósea al máximo, es por tanto que la quimioterapia se da en ciclos.<sup>20</sup>

Los ensayos de citotoxicidad son ampliamente utilizados por la industria farmacéutica para detectar la citotoxicidad en bibliotecas de compuestos. Los investigadores pueden buscar compuestos citotóxicos, si están interesados en desarrollar una terapia que se dirige a dividir rápidamente las células cancerosas, por ejemplo; pueden filtrar los "impactos" de las pantallas de fármacos iniciales de alto rendimiento para efectos citotóxicos no deseados antes de invertir en su desarrollo como un producto farmacéutico. Evaluar la integridad de la membrana

celular es una de las formas más comunes de medir la viabilidad celular y los efectos citotóxicos.<sup>20</sup>

Los compuestos que tienen efectos citotóxicos comprometen a menudo la integridad de la membrana celular. Los colorantes vitales, como el azul de tripano o el yoduro de propidio, normalmente están excluidos del interior de las células sanas. Sin embargo, si la membrana celular se ha comprometido, libremente cruzar la membrana y teñir los componentes intracelulares. Alternativamente, se puede evaluar la integridad de la membrana mediante el control del paso de sustancias que normalmente se secuestran dentro de las células hacia el exterior.<sup>20</sup>

#### IV.2.5. Criterios para la aplicación de agentes citotóxicos

1. Preparación de una dosis a partir de una presentación comercial de un fármaco citotóxico.<sup>21</sup>
2. Administración al paciente de dicha dosis.<sup>21</sup>
3. Recolección y eliminación de residuos procedentes de la acción anterior.<sup>21</sup>
4. Eliminación de excretas de pacientes que están en tratamientos con citotóxicos.<sup>21</sup>
5. Cualquier actuación que implique un contacto potencial con el medicamento (aunque aparentemente no sea visible al ojo humano), como lo es el “flush” o “microspray” que puede dispersar la acción de extraer un fármaco de su envase original, romper una ampolla o extraer la jeringa del conector del equipo de venoclisis del paciente.<sup>21</sup>
6. Entre las personas que realizan las actividades mencionadas anteriormente, se deben incluir a las que indirectamente manejan estos productos, como el encargado de la recepción, transporte y almacenamiento de este tipo de medicamentos.<sup>21</sup>
7. Es importante también identificar cuáles son los posibles daños que pueden provocar algunos citotóxicos cuando se tiene contacto con ellos y definir éste, así tenemos que hay 4 tipos de daños potenciales:<sup>21</sup>

- a. Mutagénico: Induce o incrementa mutación genética, es decir, el cambio permanente en la cantidad o en la estructura de material genético de un organismo que produce un cambio de las características del fenotipo de dicho organismo. Las alteraciones pueden afectar a un solo gen, a un conjunto de genes o a un cromosoma entero.<sup>21</sup>
- b. Genotóxico: Perjudicial para el DNA celular, pertenecen los agentes como radiaciones o sustancias químicas que rompen el DNA, pudiendo causar mutaciones o cáncer.<sup>21</sup>
- c. Tóxico para la reproducción: Pueden (por inhalación, ingestión o penetración cutánea) producir efectos negativos no hereditarios en las descendencias, o aumentar la frecuencia de éstos, o afectar de forma negativa a la función o a la capacidad reproductora.<sup>21</sup>
- d. Carcinogénico: Sustancias y preparados que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea, pueden producir cáncer o aumentar su frecuencia. De acuerdo a la normatividad internacional sobre el manejo de estos productos, una persona que maneje o administre un citotóxico debe conocer la categoría en la que está incluido éste, así tenemos al agente que es carcinogénico en humanos, al que es probablemente carcinogénico en humanos y al que es posiblemente carcinogénico en humanos.<sup>21</sup>

### IV.3. Anemia

#### IV.3.1. Historia de la anemia

La anemia es un problema general, pero en el área hematológica es aún peor; muchas veces se valora y se trata poco, el 75% de los pacientes en tratamiento oncológico la padecen y solo el 40% reciben tratamiento médico específico para la anemia y 20% con factores estimulantes de la eritropoyesis (FEE). Todo ellos condicionan un impacto importante sobre el bienestar físico y psíquico de los pacientes y por tanto un probable deterioro de su calidad de vida. Además, la anemia es un factor pronóstico independiente negativo en lo que se refiere a la supervivencia de los pacientes con cáncer y significativamente en los resultados de los tratamientos antineoplásicos.<sup>22</sup>

Hasta los años 90 la anemia asociada a tratamientos quimioterápicos se trataba con transfusiones sanguíneas. Desde la comercialización de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO/epoyetina) a principios de los 90, sus indicaciones y utilización se han ido incrementando notablemente.<sup>22</sup>

Numerosos trabajos demuestran que el tratamiento con epoyetina es efectivo, disminuyendo la necesidad de transfusiones en el 20%-50% de los casos y aumenta los niveles de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto) y reticulocitos mejorando la calidad de vida de los pacientes anémicos con tumores sólidos y síndromes linfoproliferativos que están recibiendo quimioterapia, con o sin platino.<sup>22</sup>

Los FEE se muestran muy eficaces en la práctica clínica ya que consiguen entre un 50%-70% de respuestas satisfactorias. El origen multifactorial de la anemia cancerosa y la ausencia de criterios uniformes de uso de FEE, derivados de la falta de uniformidad en la metodología y en la variedad de resultados de los estudios realizados hasta la fecha, podrían explicar la diferencia de respuesta observada entre la enfermedad renal y oncológica.<sup>22</sup>

Se ha comprobado que existe una clara asociación entre la anemia, la astenia y la calidad de vida, por lo que los FEE, al incidir en la enfermedad actuando sobre la astenia, producen una mejoría de la calidad de vida que sería interesante cuantificar con herramientas sencillas de medición (LASA, FACT-An, PERFORM y otras). La indicación autorizada en España en pacientes oncológicos sólo contempla el tratamiento de anemia en los que reciben quimioterapia. Sin embargo, se prescribe frecuentemente a pacientes con cáncer y anemia, a pesar de que la evidencia científica disponible sobre su beneficio en esta situación clínica ha quedado vaga respecto a su utilización en la práctica clínica.<sup>22</sup>

Por otra parte, datos obtenidos de ensayos clínicos y de investigación básica recientemente publicados, han creado cierto grado de controversia en cuanto a su seguridad, ya que se plantean cuestiones sobre el efecto de los FEE sobre el crecimiento tumoral que puede afectar a la supervivencia de los pacientes que reciben estos fármacos para el tratamiento de la anemia relacionada con cáncer.<sup>22</sup> Tampoco debemos olvidar que se trata de un grupo de fármacos de elevado

costo, y así, en el año 2007, el consumo de FEE realizado por Onco-hematología en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Hospital La Fe de España fue de 1.026.575 euros, de estos, la presentación de epoyetina 40.000 UI ha supuesto un consumo de 761.709 euros en la UFPE.<sup>22</sup>

Debemos tener siempre presente que la anemia es un hecho clínico (signo) y no una entidad diagnóstica (enfermedad), por lo que siempre debemos buscar y tratar el hecho causal. Los hematíes circulan en sangre periférica unos 90-120 días, siendo necesario un recambio del 1% al día, siendo el bazo el principal órgano en destruir las células sanguíneas viejas y/o anormales.<sup>22</sup>

La anemia, o disminución de masa de hemoglobina puede tener su origen en un desorden hematológico primario dentro de la médula ósea y/o pérdida, destrucción aumentada o déficit nutricional. Así como en insuficiencia cardiaca congestiva, esplenomegalia masiva, mieloma múltiple y la gestación; en la anemia existe un aumento del volumen plasmático que da origen a una pseudo anemia dilucional, aceptándose en el embarazo, cifras normales Hb>11 g/dl.<sup>22</sup>

Una de las causas de la anemia en pacientes con cáncer es la mielosupresión debido a la quimioterapia o la radioterapia. La anemia se produce a una alta frecuencia cuando se utiliza agentes de platino, taxanos o antraciclinas usados a menudo en pacientes con cáncer, especialmente en pacientes con cáncer de pulmón y los linfomas malignos. Los síntomas clínicos asociados con la anemia como la taquicardia, palpitaciones, fatiga, vértigo y la disnea se observan en pacientes con niveles de hemoglobina <10,0 g/dl, y la calidad de vida de los pacientes se reduce notablemente. Este valor (10,0 g/dl) es el ideal para que exista una mielosupresión para poder administrar los agentes citotóxicos al paciente.<sup>22</sup>

En Japón, solo han sido aprobados transfusiones de glóbulos rojos para el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia (CIA). Sin embargo, a pesar de que haya mejorado la seguridad de las trasfusiones de glóbulos rojos, todavía hay preocupaciones acerca de las infecciones virales y la enfermedad de injerto contra el huésped, así como efectos adversos en pronóstico de supervivencia.<sup>23, 24</sup>

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) fueron aprobados para el tratamiento de la CIA en la década de 1990 en los Estados Unidos y en Europa, pero aún no se han aprobado en Japón para esta indicación. Se ha informado que el requisito de transfusión de glóbulos rojos puede ser reducida y la calidad de vida mejorada incrementando el nivel de hemoglobina por la administración de eritropoyetina.<sup>23, 24</sup>

En los Estados Unidos se aprobó, "El uso de epoyetina en pacientes con cáncer, guías de práctica clínica basadas en la evidencia de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y la Sociedad Americana de Hematología (ASH/directrices de la ASCO) se publicó en 2002; esto demostró que el uso de la epoyetina aumenta la eritropoyesis por tanto evita trasfusiones en el paciente y contrarresta la anemia.<sup>23, 24</sup>

#### IV.3.2. Definición de anemia

Anemia se define estrictamente como una disminución de la masa de glóbulos rojos (RBC).<sup>25</sup>

La función de los RBC es entregar el oxígeno de los pulmones a los tejidos y el dióxido de carbono desde los tejidos a los pulmones. Esto se logra mediante el uso de la hemoglobina (Hb), una proteína en forma de tetrámero compuesto por el grupo hemo y la globina. En la anemia, existe una disminución en el número de glóbulos rojos que transportan oxígeno y dióxido de carbono, esta deteriora la capacidad del cuerpo para el intercambio de gas. La disminución puede deberse a la pérdida de sangre, aumento de la destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis), o disminución de la producción de glóbulos rojos.<sup>25</sup>

La anemia, como la fiebre, es una señal de que requiere una investigación para determinar la etiología subyacente. A menudo, los médicos en ejercicio pasan por alto anemia leve. Esto es similar a no buscar la etiología de la fiebre.<sup>25</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), podríamos definir la anemia como disminución de la concentración de la hemoglobina en sangre, cuyos límites de la normalidad varían con la edad y el sexo. En la práctica se habla de anemia (Criterios de la OMS) en caso de:<sup>25</sup>

- Hb < 13 g/dl en varón adulto
- Hb < 12 g/dl en mujer adulta
- Hb < 11 g/dl en la mujer embarazada
- Hb 11-12 g/dl en los niños
- Un descenso brusco o gradual de 2 gr/dl o más de la cifra de Hb habitual de un paciente.<sup>25</sup>

Es la disminución de los valores de la hemoglobina en sangre según la edad, sexo y ubicación geográfica, independiente de la concentración de eritrocitos. La anemia acompaña a casi todos los síndromes patológicos.<sup>25</sup>

#### IV.3.3. Etiología de anemia

Básicamente, existen tres causas de anemia: pérdida de sangre, aumento de la destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis), y disminución de la producción de glóbulos rojos. Cada una de estas causas incluye una serie de trastornos que requieren terapia específica y apropiada.<sup>26, 27</sup>

Los glóbulos rojos se generan en la médula ósea (el tejido suave y esponjoso que se encuentra en el interior de los huesos más grandes). Los riñones producen una hormona denominada eritropoyetina, que le indica al cuerpo cuándo producir más glóbulos rojos. Por lo tanto, cualquier daño a los riñones o a la médula ósea puede provocar anemia.<sup>26, 27</sup>

Etiologías genéticas:

- Hemoglobinopatías
- Las talasemias
- Anomalías de las enzimas de la vía glicolítica
- Defectos del citoesqueleto de células de glóbulos rojos
- Anemia diseritropoyética congénita
- Enfermedad de Rh nulo
- Xerocitosis hereditaria
- Abetalipoproteinemia
- Anemia de Fanconi

Etiologías nutricionales:

- Deficiencia de hierro
- La deficiencia de vitamina B-12
- La deficiencia de folatos

Etiologías físicas:

- Trauma
- Quemaduras
- Congelación
- Las válvulas y las superficies de prótesis

Enfermedades crónicas y etiologías malignas:

- Enfermedad renal
- Enfermedad hepática
- Las infecciones crónicas
- Neoplasia
- Enfermedades vasculares del colágeno

Etiologías infecciosas:

- Viral - hepatitis, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus
- Bacteriana - Clostridia, Sepsis gram-negativa
- Por protozoos - La malaria, leishmaniasis, toxoplasmosis.

IV.3.4. Clasificación de anemia

IV.3.5. Tipos de anemias

Existen dos tipos de clasificación de las anemias:

- Clasificación fisiopatológica: clasifica las anemias en centrales o periféricas en función del índice de reticulocitos.<sup>28</sup>
- Clasificación morfológica: es la más utilizada. Clasifica las anemias en función del tamaño de los hematíes (VCM). Este permite subdividir a las anemias en:<sup>28</sup>
  - Microcíticas: (VCM<80), causas más frecuentes son déficit de hierro, anemia secundaria a enfermedad crónica y talasemia.<sup>28</sup>

- Normociticas: (VCM 80-100), causas más frecuentes son anemias secundarias a enfermedad crónica, hemolítica, aplásica o por infiltración medular y hemorragia aguda.<sup>28</sup>
- Macrociticas (VCM>100), causas más frecuentes son déficit de vitamina B12, déficit de ácido fólico, hipotiroidismo y enfermedad hepática.<sup>28</sup>

#### IV.3.6. Anemia ferropénica

A comienzos del siglo XX, la anemia llegó a ser objeto de amplias investigaciones, de modo que en nuestros días se reconoce que la ferropenia es solo uno de los muchos mecanismos patógenos que desembocan en anemia.<sup>25, 26</sup>

La anemia por deficiencia de hierro continúa siendo la causa más común de anemia en el mundo. Las anemias que se clasifican en el grupo debido a la carencia de hierro no son todas resultado de excesiva pérdida del metal ni de una deficiencia de hierro en la dieta. La ferropenia se define también como la falta de hierro disponible y, en algunos casos, como la incapacidad de utilizar el heme para la síntesis de hemoglobina.<sup>28, 29</sup>

Aunque el resultado final de la pérdida de hierro, la deficiente ingestión de hierro, la falta de hierro disponible y la imposibilidad de aprovechar el heme es siempre el mismo “una anemia caracterizada por la presencia de hematíes hipocromicos” la ferroterapia solo es eficaz en aquellas situaciones en que existe escasez de hierro y no hay dificultad en su utilización. La deficiencia de hierro es el resultado de un balance negativo por largo tiempo en el que las reservas de hierro en forma de hemosiderina y ferritina están progresivamente disminuidas y no satisface las necesidades de intercambio de hierro normal. El suministro de hierro a la apoferritina está comprometido y resulta en una disminución en la saturación de la transferrina y en un incremento en los receptores de transferrina en la circulación y en la superficie de las células.<sup>29</sup>

La ferritina sérica evalúa las reservas férricas, el hierro sérico varía ampliamente según la edad y el sexo y se trata del hierro disponible en plasma para ser utilizado por las células.<sup>29</sup>

El hierro de la dieta suele consistir en complejos orgánicos ferrosos y férricos, que favorecidos por el pH ácido del estómago, se dividen en sales inorgánicas más sencillas y terminan siendo reducidos a la forma ferrosa. En el intestino delgado, el pH alcalino favorece el desarrollo de hidróxido ferroso, forma en que se absorbe el hierro alimentario. El hidróxido ferroso penetra en las células mucosas del intestino delgado, donde se transforma en hidróxido férrico. Este se combina con una proteína intracelular, la apoferritina, y constituye el compuesto ferritina. Todavía en la célula mucosa, el hierro férrico en forma de ferritina se reduce de nuevo al estado ferroso; así es como se difunde al exterior de la célula, y penetra en la circulación portal.<sup>29</sup>

La capacidad total de saturación de la transferrina (CTST) ó capacidad total de unión del hierro a la transferrina (TIBC) constituye una medida indirecta de la concentración de transferrina (cantidad de transferrina presente en el plasma que puede ser saturada por el hierro). Existe una relación inversa entre el hierro de depósito y la síntesis de transferrina. El índice de saturación de la transferrina (IST): es el porcentaje transferrina normalmente saturada por el hierro. Las características del déficit de hierro son: bajo VCM, HCM, ferritina, hierro sérico y saturación de transferencia y alto ADE, conteo plaquetario, transferrina o capacidad de fijación de transferrina. Característicamente se presenta como microcítica hipocrómica en ausencia de coexistir con otra entidad.<sup>29</sup>

#### IV.3.7. Anemia de la enfermedad crónica

La anemia de la inflamación (AI), antes llamada también anemia de enfermedad crónica o anemia de trastornos crónicos, suele ser una anemia leve a moderadamente grave (hemoglobina rara vez inferior a 8 g / dl) que se desarrolla en el contexto de infección, enfermedad inflamatoria o malignidad.<sup>29, 30</sup>

Las características bioquímicas definitorias de la anemia inflamatoria (AI) incluyen hierro sérico bajo a pesar de las reservas sistémicas adecuadas de hierro. La concentración de transferrina sérica también disminuye durante la inflamación crónica, pero este es un indicador de retraso debido a la larga vida

media de la transferrina (alrededor de 8 días) en comparación con el hierro (alrededor de 1,5 horas).<sup>29, 30</sup>

Los eritrocitos suelen ser de tamaño normal y tienen un contenido normal de hemoglobina, pero se reducen en número (anemia normocítica, normocrómica). En algunos casos, especialmente si la enfermedad inflamatoria es de larga duración, los glóbulos rojos pueden disminuir ligeramente en tamaño y contenido de hemoglobina.<sup>29, 30</sup>

La anemia de la enfermedad crónica es multifactorial y a menudo coexiste con deficiencia de hierro. Por lo general, el diagnóstico requiere la presencia de infección crónica, inflamación o cáncer, anemia microcítica o normocítica marginal y valores de receptor sérico de transferrina y ferritina sérica que se encuentran entre los típicos de la anemia ferropénica y la siderobástica. El tratamiento consiste en revertir el trastorno de base o, si éste es irreversible, administrar eritropoyetina.<sup>30</sup>

En todo el mundo, la anemia de la enfermedad crónica es la segunda orden de frecuencia. Al principio, los eritrocitos son normocíticos; con el tiempo, se tornan microcíticos. El problema principal es que la masa eritroide medular no se expande apropiadamente en respuesta a la anemia leve a moderada, típicamente es normocítica, normocrómica, con reticulocitos bajos, de etiología multifactorial asociada a presencia de inflamación, infección, neoplasias y activación inmune aguda o crónica. Es un reflejo de la reducción en la producción de glóbulos rojos por la médula ósea que se puede acompañar de una disminución de la supervivencia del eritrocito.<sup>30</sup>

El estado de hipo proliferación se debe a metabolismo anormal de hierro y la imposibilidad de incrementar la eritropoyesis en respuesta a anemia. Dentro de esta categoría se encuentran las secundarias a neoplasias malignas. Se reconocen otros tipos importantes por su frecuencia como es la asociada a enfermedad renal crónica, secundaria a infección por HIV, la anemia de la insuficiencia cardíaca y la anemia de edad adulta. Se consideraba que este tipo de anemia formaba parte de un trastorno crónico, la mayoría de las veces una infección, una enfermedad inflamatoria (especialmente, artritis reumatoidea) o un

cáncer; sin embargo, el mismo proceso parece comenzar de manera aguda durante casi cualquier infección o inflamación.<sup>30</sup>

Se han identificado 3 mecanismos fisiopatológicos:

- Alteración de la eritropoyesis debido a la disminución de la producción de eritropoyetina (EPO) y de la respuesta de la médula ósea a la EPO.<sup>30</sup>
- Alteración del metabolismo intracelular del hierro.<sup>30</sup>
- Supervivencia ligeramente acortada de los eritrocitos a través de mecanismos desconocidos en pacientes con cáncer o infecciones granulomatosas crónicas.<sup>30</sup>

Las células reticuloendoteliales conservan hierro de los eritrocitos envejecidos, por lo que no puede ser reutilizado para la síntesis de Hb. Por lo tanto, no hay compensación de la anemia con mayor producción de eritrocitos. En pacientes con infecciones, estados inflamatorios o cáncer, las citocinas derivadas de macrófagos (p. ej., IL-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interferón- $\beta$ ) causan el descenso de producción de EPO y la alteración del metabolismo del hierro, o contribuyen a éstos.<sup>30</sup>

#### IV.3.8. Fisiopatología de la anemia en enfermedad crónica

La supervivencia de eritrocitos se redujo ligeramente (mayor destrucción).<sup>30</sup>

- Hipofeemia, eritropoyesis restringida por hierro a partir de la hepcidina estimulada por citoquinas.<sup>30</sup>
- Supresión de la eritropoyesis por efectos directos de citocinas en la médula ósea.<sup>30</sup>
- Efectos variables de la inflamación sobre la producción de eritropoyetina, excreción renal de hepcidina.<sup>30</sup>

#### IV.3.9. Anemia de causa múltiple

Es aquella anemia que se presenta por diversas causas identificables que coexisten en un individuo. Esta forma de anemia es más frecuente en adulto, raro en niños. De forma frecuente es la que se acompaña a una enfermedad crónica

que se ve exacerbada o incrementada por otras causas, es decir hemorragia crónica, hemolisis, deficiencia nutricional, infección.<sup>30</sup>

#### IV.3.10. Anemia hemolítica

Se debe sospechar en aquellos pacientes con rápida caída en la concentración de hemoglobina con reticulocitosis y forma anormal de glóbulo rojo. Se acompaña de elevación de DHL y aumento en la concentración de bilirrubina indirecta, así como una reducción en la concentración de haptoglobina. Un LDH anormal acompañado de haptoglobina baja se considera con una especificidad de 90% para diagnosticar este tipo de anemia. En el caso de tipo autoinmune se asocia a la presencia de IgG o C2d en la superficie de los glóbulos rojos circulantes. Se ha asociado con mayor frecuencia a leucemia linfocítica crónica (LLC) y en menor proporción a linfoma no hodgkin (LNH), linfoma hodgkin (LH), carcinoma y mieloma múltiple.<sup>31</sup>

#### IV.3.11. Fisiopatología de anemia

El principal mecanismo de la anemia es la situación de ferropenia funcional o de bloqueo del hierro, mecanismo de defensa en las infecciones para evitar que sea empleado por los microorganismos patógenos para su proliferación. Dada la relación estrecha del estatus del hierro con este tipo de anemia, es importante hacer un resumen del metabolismo del hierro, para poder entender mejor los cambios que aparecen en situación de inflamación e infección. Se emplean las siglas inglesas de proteínas, citosinas y genes para su mejor reconocimiento por su mayor difusión internacional.<sup>32, 33</sup>

#### IV.3.12. Mecanismos de compensación de la anemia

La respuesta fisiológica a la anemia varía en función de la agudeza y el tipo de insulto. El inicio gradual puede permitir mecanismos compensatorios que se llevan a cabo.<sup>33</sup>

En la anemia debido a la pérdida aguda de sangre, una reducción de la capacidad de transporte de oxígeno se produce junto con una disminución en el

volumen intravascular, con hipoxia resultante y la hipovolemia. La hipovolemia lleva a hipotensión, que es detectada por los receptores de estiramiento en el bulbo de la carótida, arco aórtico, el corazón y los pulmones. Estos receptores transmiten impulsos a lo largo de las fibras aferentes de los nervios vago y glossofaríngeo al bulbo raquídeo, la corteza cerebral, y la glándula pituitaria.<sup>33</sup>

En la médula, el flujo simpático es mayor, mientras que disminuye la actividad parasimpática. El aumento del flujo simpático conduce a la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas y descarga de epinefrina y norepinefrina a partir de la médula suprarrenal. Conexión simpática a los núcleos hipotalámicos aumenta la hormona antidiurética (ADH) de secreción de la glándula pituitaria. ADH aumenta la reabsorción de agua libre en los túbulos colectores distales. En respuesta a la disminución de la perfusión renal, las células yuxtglomerulares en las arteriolas aferentes liberación de renina en la circulación renal, lo que lleva a un aumento de la angiotensina I, que se convierte por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en angiotensina II.<sup>33</sup>

La angiotensina II tiene un efecto presor potente sobre el músculo liso arteriolar. La angiotensina II también estimula la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal para producir aldosterona. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio a partir de los túbulos proximales del riñón, aumentando así el volumen intravascular. El efecto primario del sistema nervioso simpático es para mantener la perfusión a los tejidos mediante el aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS).<sup>33</sup>

El tono venoso incrementa la precarga y, por lo tanto, el volumen diastólico final, lo que aumenta el volumen sistólico. Por lo tanto, el volumen sistólico, la frecuencia cardíaca, y SVR todo se maximizan por el sistema nervioso simpático. El suministro de oxígeno se ve reforzada por el aumento del flujo sanguíneo. En los estados de hipoxia hipovolémico, se cree que el tono venoso aumentado debido a la descarga simpática a dominar los efectos vasodilatadores de la hipoxia. Se cree que las hormonas contrarreguladoras (por ejemplo, glucagón, epinefrina, cortisol) para desplazar el agua intracelular al espacio intravascular, tal

vez debido a la hiperglucemia resultante. Esta contribución al volumen intravascular no ha sido claramente dilucidado.<sup>33</sup>

#### IV.3.13. Valores de Hemoglobina

La hemoglobina es el principal valor de referencia para diagnosticar una anemia. Los valores normales van entre 13,3 y 18 g/dl en hombres; 11,7 a 15,7 g/dl en mujeres, pero por efecto de la hemodilución de la sangre en los/las deportistas, se pueden encontrar valores más bajos sin que aparezca anemia.<sup>41</sup>

El valor ideal de hemoglobina que se debe tener para la aplicación de agentes citotóxicos es de 10 g/dL.<sup>34</sup>

#### IV.3.14. Los glóbulos rojos

Los cánceres que afectan directamente la médula ósea, como la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple, o los cánceres que se han diseminado a los huesos o a la médula ósea pueden desplazar a los glóbulos rojos normales, lo que produce anemia. La radioterapia en grandes áreas del cuerpo o huesos de la pelvis, piernas, tórax o abdomen también puede dañar la médula ósea, lo que reduce su capacidad de producir glóbulos rojos.<sup>35</sup>

Las náuseas, los vómitos y la pérdida del apetito pueden provocar la falta de nutrientes necesarios para producir glóbulos rojos, entre ellos, hierro, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. El sangrado excesivo provoca anemia si los glóbulos rojos se pierden más rápido de lo que se reemplazan. Esto puede suceder después de la cirugía o por un tumor que está provocando un sangrado interno. La respuesta del sistema inmunitario del cuerpo a las células cancerosas también puede provocar anemia, que se denomina anemia por enfermedad crónica.<sup>35</sup>

#### IV.3.15. Epidemiología de anemia

La base de datos mundial de la OMS sobre la anemia es la única fuente de estimaciones de la anemia a nivel nacional, regional y mundial. Se emplea como indicador la concentración de hemoglobina en sangre; los límites de los intervalos de normalidad en los diferentes grupos fisiológicos de la población

(niños, adolescentes, adultos y embarazadas) se definieron en una reunión consultiva de expertos que la OMS llevó a cabo en Ginebra en 1992.<sup>36</sup>

Las estimaciones de la anemia se facilitan por regiones para todos los grupos de población, a partir de los datos recabados desde 1993 hasta 2015. Los datos abarcan aproximadamente al 70% o más de los niños en edad preescolar (76,1%) y las mujeres embarazadas (69%) y no embarazadas (73,5%).<sup>36</sup>

Para el resto de los grupos de población, la cobertura es mucho menor: 33% para los niños en edad escolar, 40,2% para los varones y 39,1% para los ancianos. En conjunto, la cobertura de la población general es del 48,8%.<sup>36</sup>

La prevalencia mundial de la anemia en la población general es del 24,8%, y se calcula que 1620 millones de personas presentan anemia.<sup>36</sup>

La prevalencia de la anemia es del 47,4% en los niños en edad preescolar, y afecta a 293 millones de ellos en todo el mundo. La máxima prevalencia se da en África (67,6%) y Asia Sudoriental (65,5%). En el Mediterráneo Oriental, la prevalencia es del 46%, y del 20% aproximadamente en las demás regiones de la OMS: Américas, Europa y Pacífico Occidental.<sup>36</sup>

En las embarazadas la prevalencia es un poco menor, pero su distribución por regiones sigue la misma tendencia que se observa en los niños en edad preescolar. La máxima prevalencia se da en África (57,1%) y Asia Sudoriental (48,2%), seguidas por el Mediterráneo Oriental (44,2%), el Pacífico Occidental (30,7%), Europa (25%) y las Américas (24,1%). En total hay en el mundo 56,4 millones de embarazadas anémicas (prevalencia mundial del 41,8%).<sup>36</sup>

La prevalencia es ligeramente inferior en las mujeres no embarazadas que en las embarazadas. En el mundo hay un total de 468,4 millones de mujeres no embarazadas con anemia (prevalencia mundial del 30,2%). La máxima prevalencia se da en África (47,5%) y Asia Sudoriental (35,7%). La prevalencia es del 32,4% en el Mediterráneo Oriental, del 20,5% en el Pacífico Occidental, del 19% en Europa y del 17,8% en las Américas.<sup>36</sup>

Además, la prevalencia mundial de la anemia es del 25,4% en los niños en edad escolar, del «12,7%» en los varones y del «23,9%» en los ancianos.<sup>36</sup>

El secretario de Salud Pública, declaró que en nuestro país "el «32%» de las mujeres embarazadas y el «31%» de los niños menores de 14 años padecen de anemia".<sup>36</sup>

#### IV.3.16. Anemia como factor pronóstico

La anemia es una comorbilidad cuya importancia pronostica ha sido bien reconocida en una serie de enfermedades cardiovasculares, incluido el infarto agudo de miocardio.<sup>37</sup>

En la insuficiencia cardíaca, la anemia sólo ha recibido recientemente atención y su prevalencia oscila entre el 16 y el 48%, según la edad de los pacientes estudiados, la gravedad de la enfermedad y los criterios utilizados para el diagnóstico de la anemia.<sup>37</sup>

Todavía se desconoce si existe una relación de causa y efecto entre la presencia de anemia y el mal pronóstico o si es sólo un epifenómeno debido a la gravedad de la insuficiencia cardíaca y sus complicaciones. Esta última, sin embargo, parece improbable porque la anemia ha demostrado ser un predictor independiente de eventos.<sup>37</sup>

En la insuficiencia cardíaca, la causa de la anemia parece ser multifactorial. Se han propuesto varios mecanismos, como la presencia de alteración de la función renal por su gravedad y agravado por el uso de diuréticos, el uso de ácido acetilsalicílico, la inhibición de la producción de eritropoyetina por el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y la hemodilución.<sup>37</sup>

Otra causa posible que ha estado ganando atención es la supresión de la eritropoyetina y la eritropoyesis por las citoquinas inflamatorias, que se incrementan en la insuficiencia cardíaca.<sup>37</sup>

La anemia se ha incorporado en los índices pronósticos de neoplasias linfoides como un factor independiente de la gravedad de la enfermedad y el pronóstico. En el linfoma de Hodgkin, anemia con hemoglobina nivel de <105 g/L es uno de los predictores más potentes de mal pronóstico.<sup>37</sup>

La escala denominada Índice de pronóstico internacional (IPI) es importante en la planificación del tratamiento de linfomas agresivos. Los investigadores desarrollaron el IPI sobre la base de pruebas de miles de pacientes con linfoma. Los resultados demostraron que determinadas características pueden ayudar a predecir cuán bien actuaría el tratamiento. Los pacientes se clasifican en grupos de bajo riesgo o alto riesgo según qué factores de los indicados a continuación se aplican.<sup>37</sup>

Los factores del IPI incluyen los siguientes:<sup>38</sup>

- Tener 60 años de edad o más
- Enfermedad en estadio III o IV
- Resultados de análisis de sangre con niveles de LDH, un grupo de sustancias presentes en la sangre conocidas como deshidrogenasa láctica, superiores a los normales
- Salud o estado general deficientes
- El cáncer en más de 1 órgano o lugar fuera de la región del ganglio linfático

En el caso de los pacientes con linfoma folicular, los médicos consideran factores adicionales. Esos factores incluyen el nivel de una parte de la sangre de un paciente, denominada hemoglobina, y la cantidad de grupos de ganglios linfáticos afectados.<sup>38</sup>

Los médicos emplean estos factores para calcular las probabilidades de cura. En el linfoma sin probabilidad de cura, estos ayudan a predecir qué tan agresivo podría ser el linfoma. Este índice ahora se utiliza de forma generalizada, para ayudar a que los médicos tomen decisiones sobre recomendaciones de tratamiento. La anemia se ha reconocido desde hace tiempo como un factor pronóstico importante de indolente y el linfoma agresivo. La anemia es parte del Índice Pronóstico Internacional (IPI) al incluir la hemoglobina inferior a 120 aumenta la precisión índice para predecir la supervivencia y detectar el fracaso del tratamiento. Posteriormente fue desarrollado el índice pronóstico internacional del linfoma folicular tomando la hemoglobina nivel inferior a 120 g / L.<sup>38</sup>

La predicción de la supervivencia y su comunicación al paciente constituyen un proceso complejo que implica una evaluación individual del pronóstico y unas

habilidades adecuadas en comunicación. Es importante para poder proporcionar la información requerida a los pacientes y familiares, y para establecer planes diagnósticos y terapéuticos apropiados. Con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica, se han valorado distintos factores pronósticos y modelos de predicción.<sup>38</sup>

Estos últimos (desarrollados fundamentalmente para el cáncer) pueden ser de utilidad, siempre que se tenga en cuenta que su valor es probabilístico y que su aplicación a un paciente individual está más sujeta a incertidumbre, lo que exige gran cautela a la hora de proporcionar la información. Además, debe tenerse en cuenta que muchos instrumentos no se han validado en nuestro medio, y se desconoce el impacto de su uso en la práctica clínica. Se ha observado valores de hemoglobina post- tratamiento que describen un fuerte predictor de supervivencia de 5 años en los ancianos <sup>38</sup>

#### IV.3.17. Prevalencia de anemia

La anemia es la primera manifestación en una enfermedad sistémica que posteriormente se acompaña de otros datos como los síntomas constitucionales.<sup>37</sup> Según el estudio Worldwide Prevalence Of Anaemia, WHO. 1993-2015 la prevalencia global de anemia fue 24.8%. Siendo la población preescolar, los niños, las mujeres embarazadas y lo ancianos la población más susceptible.<sup>39</sup>

Existen numerosas causas de anemia. La distinción entre las múltiples causas se facilita por el estudio de antecedentes, datos físicos a la exploración y anomalías concomitantes en exámenes de laboratorio y la evaluación del frotis de sangre periférica. Existen múltiples algoritmos diagnóstico entre los que se considera de forma importante el conteo de reticulocitos y la evaluación de índices eritrocitarios para el diagnóstico diferencial.<sup>39</sup>

#### IV.3.18. Sintomatología de anemia

La anemia no se detecta en muchas personas y los síntomas pueden ser menores. Los síntomas pueden estar relacionados con una causa subyacente o con la propia anemia. Más comúnmente, las personas con anemia reportan

sensación de debilidad o cansancio, y a veces mala concentración. También pueden reportar falta de aliento durante el esfuerzo.<sup>39, 40</sup>

En la anemia muy grave, el cuerpo puede compensar la falta de capacidad de transporte de oxígeno de la sangre mediante el aumento del gasto cardíaco. El paciente puede tener síntomas relacionados con esto, como palpitaciones, angina (si existe enfermedad cardíaca preexistente), claudicación intermitente de las piernas y síntomas de insuficiencia cardíaca.<sup>39, 40</sup>

En el examen, los signos expuestos pueden incluir palidez (piel pálida, mucosa de revestimiento, conjuntiva y camas de uñas), pero esto no es un signo confiable. Puede haber signos de causas específicas de anemia, por ejemplo, coiloniquia (en deficiencia de hierro), ictericia (cuando la anemia resulta de anormal descomposición de los glóbulos rojos en la anemia hemolítica), deformidades óseas (encontradas en talasemia mayor) o úlceras de pierna (en la enfermedad de células falciformes).<sup>39,40</sup>

En la anemia severa, puede haber signos de una circulación hiperdinámica: taquicardia (ritmo cardíaco rápido), pulso delimitador, soplos de flujo e hipertrofia ventricular cardíaca (agrandamiento). Puede haber signos de insuficiencia cardíaca. Pica, el consumo de artículos no alimentarios como el hielo, pero también el papel, la cera o el césped, e incluso el pelo o la suciedad, puede ser un síntoma de deficiencia de hierro, aunque se produce a menudo en aquellos que tienen niveles normales de hemoglobina.<sup>39, 40</sup>

La anemia crónica puede resultar en trastornos del comportamiento en los niños como resultado directo de un desarrollo neurológico deteriorado en los bebés y una reducción del rendimiento académico en niños en edad escolar. El síndrome de las piernas inquietas es más común en las personas con anemia por deficiencia de hierro.<sup>39, 40</sup>

#### IV.4. Anemia y cáncer

La anemia es una complicación frecuente en pacientes con cáncer. Puede ser signo de malignidad, o con mayor frecuencia a consecuencia de terapia antineoplásica. En el caso de este grupo especial de pacientes se debe estudiar la anemia en busca de 3 tipos específicos.<sup>41, 42</sup>

1. Pérdida de sangre: más frecuente en los tumores intraluminales, con pérdida aguda o crónica. Es frecuente en cánceres ginecológicos como los de cuello uterino y los cánceres de ovarios; también los Gastrointestinales, colon y estomago que al no ser detectados a tiempo llegan a producir anemia por deficiencia de hierro.<sup>41, 42</sup>
2. Hemolisis: se observa por el acortamiento en la vida media del GR que puede ser consecuencia de producción de auto-anticuerpo o microangioplastia.<sup>41, 42</sup>
3. Anemia hipoproliferativa: es un mecanismo común en las anemias de la enfermedad renal, los estados hipometabólicos o de deficiencia endocrina (p. ej., hipotiroidismo, hipopituitarismo) y la privación de proteínas. El mecanismo parece ser una disminución absoluta o relativa de la producción de EPO. En estados hipometabólicos, la médula ósea también puede no responder a la EPO. Abarca desde estado de deficiencia de hierro por cualquier causa, así como alteración en la absorción de nutrientes que se presenta en el caso de neoplasia que afectan mucosa de estómago, duodeno, yeyuno e íleon o en aquellos en que se requiera tratamiento quirúrgico que afecte a las regiones antes mencionadas. También es posible la secundaria a infiltración de médula ósea siendo las enfermedades hematológicas la causa más común en este caso. En menor proporción las metástasis de neoplasia no hematológicas.<sup>41, 42</sup>

La anemia en pacientes con cáncer se debe en su mayor proporción a consecuencia de antineoplásicos y radiación ionizante, siendo de mayor importancia la primera. Se atribuye la mielosupresión a aquellos antineoplásicos no ciclos dependientes o dosis dependientes como alquilantes o el uso prolongado

como en los inhibidores de la topoisomerasa, el cisplastino es uno de los agentes que con mayor frecuencia ocasiona anemia.<sup>41, 42</sup>

El mecanismo porque se presenta la anemia es supresión de síntesis de factores de crecimiento hematopoyético, daño oxidativo a células maduras, inducción de destrucción inmune o daño al estroma de la medula ósea. Los Mecanismos de compensación son fundamentalmente cardiovasculares con un aumento del gasto cardiaco y se reflejan en palpitaciones, disnea por aumento de la frecuencia respiratoria, y soplos cardiacos. En casos extremos, signos de insuficiencia cardiaca, angina de esfuerzo y posteriormente de reposo, síncope y shock hipovolémico.<sup>41, 42</sup>

En la exploración encontraremos taquicardia, palpitaciones y soplos por aumento del gasto cardiaco. Estos síntomas dependen fundamentalmente de la edad, de la rapidez en que se produce la anemia y del grado de descenso de la hemoglobina. La menor oxigenación tisular es el motivo del cansancio y la debilidad muscular por la menor oxigenación muscular. En el sistema nervioso produce cefalea, visión borrosa, sensación de mareo y acúfenos. El organismo produce una redistribución del flujo sanguíneo con vasoconstricción cutánea y la consiguiente palidez, también debida a la disminución de la hemoglobina. La vasoconstricción esplácnica causa anorexia y náuseas.<sup>41, 42</sup>

La vasoconstricción renal produce un aumento de la secreción de aldosterona con retención de líquidos y hemodilución. Esto ocurre en anemias crónicas y lo que es más importante, la disminución de la oxigenación renal conlleva un aumento de la producción de eritropoyetina para aumentar la producción de eritrocitos. En las mujeres puede presentarse amenorrea.<sup>41, 42</sup>

Otro mecanismo de compensación es aumentando el 2,3 difosfoglicerato intraeritrocitario que favorece la liberación de oxígeno a los tejidos. En algunas anemias, como en el déficit de piruvato quinasa que desde el principio tiene un aumento de 2,3-DPG, los síntomas son menores para el mismo descenso de la Hb y en algunas hemoglobinopatías, que tienen una Hb con disminución de la afinidad por el oxígeno, les ocurre lo mismo; en estos casos, porque la liberación de oxígeno es mayor y, por tanto, el síndrome anémico es más leve.<sup>41, 42</sup>

La expresividad clínica de la anemia va a poder acompañarse de otros síntomas secundarios al tipo de anemia, como ocurre con los neurológicos, en forma de parestesias y dificultad para la marcha, típicos de la anemia por déficit de vitamina B12; la pica y uñas excavadas de la ferropénica o la ictericia de las hemolíticas. También de los que acompañan a la causa que la produce, que, dada su gran variabilidad, pueden ser de todo tipo.<sup>41, 42</sup>

#### IV.4.1. Cáncer de mama

El cuerpo humano está constituido por millones de células, estas se renuevan cada día continuamente mediante la información genética, en ocasiones, esta puede verse afectada por lo que se altera la renovación celular; a lo que da lugar a células defectuosas provocando así un error genético, generando así células cancerosas.<sup>43</sup>

En el caso del cáncer de mama se forma un tumor, que, si no es detectado a tiempo, crece rápidamente y migra a otros órganos. Este es formado en las células que conforman el tejido mamario (células encargadas de la producción de leche materna). La mayoría de los cánceres de mama son carcinomas y se clasifican según su origen: <sup>43</sup>

- Ductal: en la superficie del conducto mamario. Es el tipo más frecuente.
- Lobulillar: en el lobulillo de una glándula mamaria.
- Otros: carcinoma inflamatorio, enfermedad de Paget, tumores linfoides.

El carcinoma se considera in situ, intraductal, no invasivo o preinvasivo, cuando las células malignas no han invadido a través del tejido que rodea la lesión, es decir, que las células se mantienen dentro del conducto sin romperlo.<sup>43</sup>

Cuando el carcinoma es invasivo las células se han propagado a través de las paredes del conducto, afectando al tejido mamario cercano y pueden llegar a la sangre o al conducto linfático, afectando así los ganglios linfáticos y/o desplazándose a otros órganos del cuerpo (metástasis). Cuando se disemina a ganglios linfáticos, generalmente lo hace a los más próximos (los axilares), en otras ocasiones, las células pueden migrar a los ganglios que se encuentran

debajo de las costillas (mamaria interna) o alrededor de la clavícula (Infra y supraclavicular).<sup>43</sup>

#### IV.4.2. Tipos de células y tumores en cáncer de mama

Es bueno conocerlas para tener un mejor manejo. Las células sanas tienen receptores que favorecen su crecimiento al ser estimuladas por diferentes sustancias. Las células tumorales pueden utilizar estos receptores para acelerar su crecimiento. Si la célula aún conserva los receptores, y no los pierde en su proceso de malignización, se puede enviar fármacos que actúen contra ellos. Los receptores, que en estos momentos tenemos como diana contra los que dirigir el tratamiento en cáncer de mama son: <sup>43</sup>

- Receptores hormonales, son dos tipos:
  - Progesterona
  - Estrógeno

El receptor HER2: solo lo poseen 1 de cada 5 tumores de mama. Si las células del tumor tienen muchos más receptores HER2 de los que son habituales en una célula normal, esta célula maligna crecerá más rápido que las demás. Los tratamientos anti-HER2 bloquean este receptor e impiden el crecimiento del tumor.

#### IV.4.3. Clasificación del cáncer de mama

Además de la clasificación en función de donde se ha originado el tumor y la presencia de los receptores, es importante saber el tamaño, la afectación ganglionar, y la presencia de metástasis (clasificación TNM, por sus siglas en inglés: tamaño del tumor, nódulos/ganglios linfáticos y metástasis).<sup>43</sup>

El cáncer de mama de acuerdo a TNM se clasifica en estadios que van del I-IV.<sup>43</sup>

- I. Estadio I: tumor es menor o igual a 2 cm, sin afectación ganglionar.
- II. Estadio II: se divide en IIA, tumor menor o igual a 2 cm y existe afectación ganglionar axilar o tumor mide 2-5 cm sin afectación ganglionar. IIB, tumor mide de 2-5 cm con afectación ganglionar axilar o tumor mide 2-5 cm sin afectación ganglionar.<sup>43</sup>
- III. Estadio III: tumor mide más de 5 cm o presenta afectación cutánea y/o de la pared torácica o presenta importante afectación ganglionar (en forma de mazacote o masa no móvil o afectación de ganglios infra-claviculares o supraclaviculares).<sup>43</sup>
- IV. Estadio IV: existe afectación de otros órganos a distancia (metástasis).<sup>43</sup>

#### IV.4.4. Tipos de anemia en pacientes con cáncer

Más del 30% de los pacientes con cáncer experimentan anemia y su efecto secundario, la fatiga. Sus causas pueden ser numerosas, pero la anemia suele ser secundaria a un desequilibrio de citocinas. Entre ellos, el factor de necrosis tumoral alfa parece ser el principal culpable, creando anemia por embotamiento del efecto fisiológico de la eritropoyetina. El aumento farmacológico del nivel de eritropoyetina corrige la anemia en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados. Varios estudios han demostrado que la calidad de vida se mejora sustancialmente a través de dicha terapia.<sup>44</sup>

La anemia, comúnmente definida como un nivel de hemoglobina <12 g / dL, se produce en más del 30% de los pacientes de cáncer en cualquier momento, y su incidencia aumenta con el tratamiento y la enfermedad progresiva.<sup>44</sup> Esta anemia puede tener muchas causas:

- Relacionados con el paciente (hemoglobinopatías, talasemia, problemas gastrointestinales, etc.).<sup>44</sup>
- Relacionados con la enfermedad (infiltración de médula ósea, resección intestinal, hiperesplenismo, estado nutricional disminuido, etc.).<sup>44</sup>

- Relacionados con la terapia (hipoplasia de las áreas de la médula ósea, como la pelvis secundaria a la radioterapia, la médula ósea y la toxicidad renal secundaria a la quimioterapia y, ocasionalmente, la hemólisis inducida por fármacos, etc.).<sup>44</sup>

En la anemia de cáncer, como en la anemia de enfermedad crónica, múltiples mecanismos pueden interferir con la producción normal de eritrocitos.<sup>44</sup>

El factor de necrosis tumoral alfa de las citoquinas (TNF- $\alpha$ ), el factor de crecimiento transformante beta, la interleucina (IL) -1, la IL-6 y el interferón-gamma son probablemente los más prevalentes como mecanismos inhibidores. Esta red de citoquinas modula probablemente el metabolismo del hierro, y el efecto de la eritropoyetina puede ser atenuado por el TNF- $\alpha$ , entre otros.<sup>44</sup>

Un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  puede anular este efecto, como se ha demostrado en la artritis reumatoide. La anemia perjudica prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo y provoca múltiples trastornos funcionales, disminuyendo la capacidad de rendimiento mental y físico. Uno de los principales síntomas de la alteración de los órganos es la fatiga. En oncología, este síntoma ocupa el primer lugar entre las quejas del paciente, y es paralelo al nivel de hemoglobina. En promedio, más de un tercio de los pacientes se convierten en anémicos después de tres ciclos de quimioterapia.<sup>44</sup>

## IV.5. Epidemiología

### IV.5.1 Presentación en los Estados Unidos

La prevalencia de la anemia en los estudios de población de personas sanas no embarazadas, depende de la concentración de Hb elegido para el límite inferior de los valores normales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) eligió a 12,5 g / dl para los hombres y mujeres adultos. En los Estados Unidos, los límites de 13,5 g / dl para los hombres y 12,5 g / dl para las mujeres son probablemente más realista. Utilizando estos valores, aproximadamente el 4% de los hombres y el 8% de las mujeres tienen valores inferiores a los citados. A significativamente mayor prevalencia se observa en las poblaciones de pacientes menos información disponible acerca de los estudios que utilizan RBC o Hct.<sup>45</sup>

#### IV.6. Ocurrencia internacional

La prevalencia de la anemia en Canadá y el norte de Europa se cree que es similar a la de los Estados Unidos. En los países en vías de desarrollo, estudios limitados de sujetos supuestamente sanos muestran la prevalencia de la anemia ser 2-5 veces mayor que en los Estados Unidos. Aunque las enfermedades geográficas, como la anemia de células falciformes, la talasemia, la malaria, la anquilostomiasis, y las infecciones crónicas, son responsables de una parte del aumento, los factores nutricionales con deficiencia de hierro y, en menor medida, la deficiencia de ácido fólico juega un papel importante en el aumento de la prevalencia de anemia.<sup>45</sup>

Las poblaciones con poca carne en la dieta tienen una alta incidencia de anemia por deficiencia de hierro, porque el hierro hemo se absorbe mejor de los alimentos que el hierro inorgánico. Enfermedad de células falciformes es común en las regiones de África, India, Arabia Saudita, y la cuenca mediterránea. Las talasemias son las enfermedades de la sangre genéticas más comunes y se encuentran en el sudeste de Asia y en las zonas donde la enfermedad de células falciformes es común.<sup>45</sup>

#### IV.7. Datos demográficos relacionados a la raza

Ciertas razas y grupos étnicos tienen una mayor prevalencia de factores genéticos asociados con ciertas anemias. Las enfermedades tales como las hemoglobinopatías, la talasemia, y la deficiencia de G-6-PD tienen diferente morbilidad y la mortalidad en poblaciones diferentes debido a diferencias en la anomalía genética que producen la enfermedad. Por ejemplo, la deficiencia de G-6-PD y la talasemia tienen una menor morbilidad en los afroamericanos que en los sicilianos debido a las diferencias en la falla genética. Por el contrario, la anemia de células falciformes tiene una mayor morbilidad y mortalidad en los afroamericanos que en saudíes.<sup>45</sup>

La raza es un factor en las anemias nutricionales y anemia asociada con enfermedades crónicas no tratadas en la medida en que las ventajas socioeconómicas se distribuyen a lo largo de líneas raciales en una zona

determinada; ventajas socioeconómicas que influyan positivamente en la dieta y la disponibilidad de plomo cuidado de la salud a una disminución de la prevalencia de estos tipos de anemia.<sup>45</sup>

Por ejemplo, la anemia por deficiencia de hierro es mucho más frecuente en las poblaciones de los países en vías desarrollo, que tienden a tener poca carne en sus dietas, que en las poblaciones de los Estados Unidos y Norte de Europa. Del mismo modo, la anemia de trastornos crónicos es un lugar común en las poblaciones con una alta incidencia de la enfermedad infecciosa crónica (por ejemplo, la malaria, la tuberculosis, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]), y esto es al menos en parte agravada por la condición socioeconómica de estas poblaciones y su el acceso limitado a la atención médica adecuada.<sup>45</sup>

#### IV.8. Datos demográficos relacionados al sexo

En general, la anemia es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia es significativamente mayor durante la edad fértil, debido a los embarazos y la menstruación. Aproximadamente el 65% de hierro en el cuerpo se incorpora en circulación. Un gramo de Hb contiene 3,46 mg de hierro (1 ml de sangre con una concentración de Hb de 15 g / dl = 0,5 mg de hierro). Cada embarazo saludable agota la madre de aproximadamente 500 mg de hierro.<sup>45</sup>

Mientras que un hombre debe absorber alrededor de 1 mg de hierro para mantener el equilibrio, una mujer premenopáusica debe absorber un promedio de 2 mg diarios. Además, dado que las mujeres comen menos comida que los hombres, tienen que ser más de dos veces más eficientes que los hombres en la absorción de hierro para evitar la deficiencia de hierro. Las mujeres tienen una incidencia marcadamente inferior de las anemias ligadas al cromosoma X, tales como la deficiencia de G-6-PD y anemia sideroblástica ligada al sexo, que los hombres. Además, en los grupos de edad más jóvenes, los hombres tienen una mayor incidencia de anemia aguda por causas traumáticas.<sup>45</sup>

#### IV.9. Datos demográficos relacionados a la edad

Anteriormente, anemias severas, adquiridas genéticamente (por ejemplo, enfermedad de células falciformes, talasemia, síndrome de Fanconi) se encuentra más comúnmente en niños, ya que no sobrevivieron a la edad adulta. Sin embargo, con la mejora en la atención médica y los avances en la transfusión y terapia de quelación del hierro, además de los modificadores de hemoglobina fetal, la esperanza de vida de las personas con estas enfermedades se ha prolongado significativamente. Anemia aguda tiene una distribución bimodal de frecuencia, que afecta principalmente a adultos jóvenes y personas en sus finales de los cincuenta.<sup>45</sup>

Causas entre los adultos jóvenes son los traumatismos, sangrado menstrual y embarazo ectópico, y los problemas de hemólisis aguda. Durante sus años de fertilidad, las mujeres son más propensas a tener deficiencia de hierro. En personas de 50-65 años, la anemia aguda suele ser el resultado de la pérdida aguda de sangre, además de un estado anémico crónico. Este es el caso de sangrado intrauterino y hemorragia gastrointestinal. Aumentos en la prevalencia de neoplasia con cada década de la vida y pueden producir anemia por hemorragia, desde la invasión de la médula ósea por el tumor, o desde el desarrollo de la anemia asociada a trastornos crónicos. El uso de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y la warfarina también aumenta con la edad y puede producir sangrado gastrointestinal.<sup>45</sup>

#### IV.10. Diagnostico

La anemia, o disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre, puede deberse a diversas causas, y la más común es la falta de hierro, pero también puede ser un síntoma de un trastorno subyacente. Para alcanzar un diagnóstico de la anemia el médico se fijará tanto en los signos que presente el paciente y la forma de presentación de la anemia, y podrá recurrir a diversas pruebas de laboratorio para confirmar sus sospechas.<sup>46, 47</sup>

Para confirmar el diagnóstico de anemia es preciso demostrar primero el descenso de la concentración de hemoglobina en sangre. Para ello se realiza

un análisis de sangre, llamado hemograma, que determina los niveles de hemoglobina en la sangre junto con otros parámetros que indican la morfología y tamaño de los hematíes. Además, el hemograma nos informa de posibles alteraciones en otras células sanguíneas como son los glóbulos blancos y las plaquetas. Además del hemograma, se suele solicitar un frotis sanguíneo en el que se ve la sangre directamente al microscopio. Esta prueba puede dar mucha información sobre la causa de la anemia.<sup>46, 47</sup>

Según la sospecha diagnóstica se pueden solicitar otras muchas pruebas, como los niveles de hierro y ferritina (depósitos de hierro del organismo), niveles de vitamina B12 y ácido fólico, niveles de reticulocitos (células precursoras de los hematíes), distintos auto anticuerpos, etcétera. En anemias regenerativas, en las que la causa de la anemia está dentro de la médula ósea, muchas veces es necesario solicitar un estudio de la médula ósea por medio de un aspirado o de una biopsia de médula ósea.<sup>46, 47</sup>

El aspirado es una punción en la que se toman células de la médula ósea, y que se suele realizar en el esternón. La biopsia es una punción con una aguja más gruesa, en la que se toma un cilindro de hueso, lo que permite un estudio más exhaustivo de la médula ósea. Se suele realizar en la cresta iliaca, que es el reborde de hueso que tenemos por encima de la cadera.<sup>46, 47</sup>

## IV.11. Diagnóstico diferencial

Tabla 1-3. Diagnóstico diferencial de la anemia de enfermedades crónicas con la anemia por déficit de hierro

Característica	Anemia	
	Enfermedades crónicas	Déficit de hierro
Gravedad de la anemia	Hb en general $\geq 9$ g/dl	Variada
Síntomas dependientes de la anemia	Pocos	Pueden ser graves
Enfermedad crónica concomitante	Sí	Posible
Eritrocitos	En general normocrómicos y normocíticos. En anemia grave y prolongada pueden ser microcíticos e hipocrómicos	Microcíticas, hipocrómicas
Leucocitos y plaquetas	Puede presentarse leucocitosis y trombocitosis (en el curso de la enfermedad de base)	A veces trombocitosis
HCM	N o ↓	↓
CHCM	N o ↓	↓
Hierro sérico	↓	↓↓
TIBC	↓	↑
Saturación de hierro de la transferrina	N o ↓	↓
Ferritina sérica	↑ o raras veces N	↓ <sup>a</sup>
Receptor soluble de la transferrina sérica	N	↑
Reservas de hierro en médula ósea	N o ↑	↓ o ausente

<sup>a</sup> Sin estado inflamatorio concomitante.

↑ aumentado, ↓ disminuido, N – normal, CHCM – concentración de hemoglobina corpuscular media, HCM – hemoglobina corpuscular media, TIBC – capacidad total de fijación de hierro

48

## IV.12. Tipos de tratamiento

El tratamiento debe ser combinado con otras especialidades y específico para cada paciente, dependiendo su padecimiento.

En la anemia es vital tratar la parte nutricional, dar medicamentos e ir en conjunto con los tratamientos de otros padecimientos. El tratamiento para cáncer de mama es bien amplio, va a depender en qué condiciones llega el paciente y en qué estadio esta.

Existen diferentes tipos de tratamientos: <sup>49</sup>

- Cirugía: están indicadas cuando la enfermedad está localizada en la mama y no existe extensión a distancia. En caso de enfermedad avanzada se podría intervenir quirúrgicamente para optimizar el tratamiento o aportar más detalles al diagnóstico cuando este sea dudoso.<sup>49</sup> Existen dos tipos de tratamientos quirúrgicos, que va a depender sobretodo del tamaño del tumor, del tamaño del pecho o de los deseos del paciente, además de algunos otros factores que se deben valorar: <sup>49</sup>
- Tumorectomía: es la exeresis o resección del tumor, dejando tejido mamario sano. Es un tratamiento conservador de la mama que elimina el tumor con un margen de seguridad y mantiene el resto del pecho. La principal ventaja de este tratamiento es la conservación de la mama y la recuperación más rápida por ser una cirugía menos agresiva. Salvo excepciones, este tratamiento debe completarse con radioterapia para reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad.<sup>30</sup>
- Mastectomía: es la resección completa de la mama. Es una cirugía radical, más agresiva y el postoperatorio precisa de mayores cuidados. Al eliminar la mayor parte de tejido mamario, se reduce significativamente el riesgo de recurrencia y además se extraen posibles lesiones premalignas.<sup>49</sup>
- Radioterapia: es junto a la cirugía, un tratamiento local que busca la eliminación del tumor en el pecho y la zona axilar. Después de la cirugía pueden quedar células tumorales microscópicas, invisibles al ojo humano en la mamografía y ni siquiera visible en la resonancia. La radioterapia puede eliminar estas células al administrarse sobre el pecho o sobre la zona ganglionar de la axila y a veces, sobre la zona supraclavicular.<sup>49, 50</sup>
- Quimioterapia: como he hablado anteriormente, mata las células que crecen rápidamente, ya que ataca cuando la célula se está dividiendo, reproduciéndose. Como más rápido crezcan las células, cuanto más rápido se dividan, más útil es el tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, este tratamiento también destruye las células sanas como las de los folículos pilosos, las células de la sangre y de las defensas.<sup>49, 50</sup>

- Tratamiento dirigido: son fármacos que hacen menos danos a otras células del cuerpo porque van dirigidos a las células malignas. Dentro de estos están la hormonoterapia contra los receptores hormonales y los que bloquean el HER2 (los anti-HER2)<sup>49, 50</sup>

#### IV.13. Complicaciones

La realización de la historia clínica y la exploración física, constituyen siempre el primer paso en el estudio de una anemia. Descartada una hemorragia o enfermedad subyacente que justifique la anemia, su estudio debe iniciarse con la consideración del sexo, la edad y el origen étnico del paciente, así como su forma de presentación (aguda o crónica, tiempo de evolución y existencia de antecedentes).<sup>51, 52</sup>

Una anemia grave suele ser bien tolerada si se desarrolla gradualmente, pero en general con cifras inferiores a 7 g/dl suelen presentar síntomas.<sup>47, 48</sup>

A) Cardiovasculares y respiratorios: Los síntomas cardiológicos pueden extenderse desde disnea de esfuerzo, taquicardia, hipotensión postural, angina e infarto de miocardio. También claudicación, edemas, soplos sistólicos e incluso cuadros sincopales. Una dilatación cardiaca esta casi siempre presente en pacientes poli transfundidos, ya que a menos que se realice una quelación intensa del hierro estos enfermos están abocados a un a hemosiderosis miocárdica.<sup>51, 52</sup>

B) Neurológicos: Cefaleas, acúfenos, vértigo, mareo, pérdida de concentración, astenia, menor tolerancia al frío. Existen otros síntomas que son más específicos de la anemia por deficiencia de vitamina B12 los cuales comienzan con parestesias en dedos de manos y pies, junto con alteraciones en la sensibilidad vibratoria y propioceptiva, progresando sino se trata a ataxia espástica, por desmielinización de los cordones laterales y dorsales de la médula espinal. Pudiendo simular cuadros psiquiátricos: enfermedad de Alzheimer, depresiones psicóticas y esquizofrenia paranoide (síntomas psiquiátricos con potenciales evocados alterados). Los pacientes con anemia falciforme, presentan un alto riesgo de padecer ACV,

el origen trombótico ocurre a cualquier edad, y el origen hemorrágico se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta.<sup>47, 48</sup>

C) Cutáneos, mucosas y faneras: Es típica la palidez de piel y mucosas, siendo en los individuos muy pigmentados la observación de las conjuntivas, lechos ungueales y las líneas de la palma de la mano. La piel y mucosas tienen un alto requerimiento de hierro debido al alto recambio y crecimiento por lo que podemos observar.<sup>47, 48</sup>

- Glositis la cual se caracteriza por una lengua enrojecida, lisa, brillante y dolorosa debido al adelgazamiento del epitelio.
- Rágades (estomatitis angular).
- Estenosis o membrana esofágica postcricóidea.
- Atrofia gástrica.
- También piel seca, uñas frágiles y caída del cabello.

D) Gastro intestinales: Anorexia, náuseas, estreñimiento o diarrea. La atrofia gástrica estará también presente en la anemia perniciosa, e incluso en ancianos pueden coexistir la anemia ferropénica y perniciosa. En caso de coexistir la glositis, úlcera o inflamación de la boca, disfagia y déficit de hierro estaremos ante el llamado Síndrome de Plummer-Vinson o Patterson-Kelly. En pacientes con talasemia objetivaremos una hepato-esplenomegalía, por hematopoyesis extramedular. Las anemias hemolíticas inmunes y no inmunes pueden presentar litiasis vesicular por cálculos de bilirrubinato cálcico.<sup>47, 48</sup>

E) Genitourinarios: Puede presentar amenorrea. Pérdida de la libido, e impotencia.<sup>47, 48</sup>

F) Otros: Un síntoma peculiar y típico de la deficiencia de hierro severa es la Pica (ingestión de hierro, tierra, almidón, piedrecitas de hielo, etc.), coinoliquia (uñas en cuchara). También en caso de anemia ferropénica veremos escleras azules, por transparencia de las coroides, que parece estar relacionado con una síntesis anómala de colágeno. Ante anomalías óseas pensar en talasemia como resultado de la expansión e hipertrofia medular. Así como el cierre de suturas dando una fascies típica

y alteración en los huesos malares que determinan una mala oclusión. En estos enfermos una marcada osteoporosis y adelgazamiento de la cortical, puede predisponerles a fracturas patológicas. En la anemia falciforme es típico el dolor agudo que puede afectar a cualquier parte del cuerpo (espalda, tórax, extremidades y abdomen). Estas crisis de dolor pueden favorecerse con el frío, la deshidratación, por infecciones, stress, menstruación, o consumo de alcohol, ya que todo ello parece que favorezca la falciformación, produciendo la crisis vaso-oclusiva.<sup>47, 48</sup>

#### IV.14. Pronóstico y evolución

Por lo general, el pronóstico depende de la causa subyacente de la anemia. Sin embargo, la gravedad de la anemia, su etiología, y la rapidez con la que se desarrolla cada uno puede jugar un papel importante en el pronóstico. Del mismo modo, la edad del paciente y la existencia de otros trastornos comórbidos influyen en el resultado.<sup>50, 51</sup>

#### IV.15. Prevención

Hoy en día tenemos muchos métodos de prevención para evitar la anemia, desde lo nutricional hasta medicamento, siendo de última elección la transfusión de paquetes globulares.<sup>52, 53</sup>

En la parte nutricional podemos mencionar todos aquellos alimentos con alto contenido de hierro como son: hígado de pollo o vaca, morcilla (aunque no todo mundo la come), las carnes rojas, mariscos de concha, frutos secos, sésamo, chía, verduras de hojas verdes entre otras.<sup>52, 53</sup>

De los medicamentos se conjuga con los estimulantes de eritropoyesis (eritropoyetina, epoyetina alfa, beta entre otros) y sulfato ferroso, ácido fólico etc; siempre dependerá el tipo de anemia que este presentando el paciente, ya que puede tener una anemia de base no estudiada ni tratada.<sup>52, 53</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Anemia	Disminución de la concentración de hemoglobina en sangre, cuyos límites de la normalidad varían con la edad y el género.	Por debajo de: 13 mg/dL en hombres 12 mg/dL en mujeres	De razón
Quimioterapia	Se refiere al uso de agentes citotóxicos para destruir las células cancerígenas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agentes alquilantes</li> <li>• Antimetabolitos</li> <li>• Derivados de plantas o antimitótico</li> <li>• Antibióticos o intercaladores</li> <li>• Inhibidores de la topoisomerasa I</li> <li>• Inhibidores de la topoisomerasa II</li> <li>• Grupo de los metales</li> <li>• Misceláneos</li> </ul>	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta la fecha en años cumplidos.	Años cumplidos.	Numérica
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas que establece la diferenciación del sexo.	Masculino Femenino	Nominal
Procedencia	Origen donde nace o deriva una persona.	Urbano Rural	Nominal

Escolaridad	Tiempo durante el que un alumno asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza.	Básico Medio Intermedio Universitario	Ordinal
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Soltero Casado Viudo Divorciado	Nominal
Tipo de anemia	Se refiere a la clasificación de las anemias por sus características morfológicas.	Microcítica Normocítica Macroscítica	Nominal
Anemia de tipo funcional	Se refiere a la clasificación de las anemias según su estado de proliferación en médula ósea.	Regenerativa Arregenerativa	Nominal
Tipo de quimioterapia	Son las diferentes modalidades en la que se aplican los agentes citotóxicos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adyuvante: se da después de un tratamiento radical.</li> <li>• Neoadyuvante: se da antes de un tratamiento radical, para reducirlo.</li> <li>• Paliativa: se da antes de la cirugía, quita síntomas.</li> <li>• Intracavitaria: es intraperitoneal.</li> <li>• Intratecal: a través del LCR.</li> </ul>	Nominal

		<ul style="list-style-type: none"><li>• Intraarterial: va directamente al tumor.</li><li>• Concurrente: se le da tanto quimioterapia como radioterapia.</li></ul>	
--	--	---	--

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

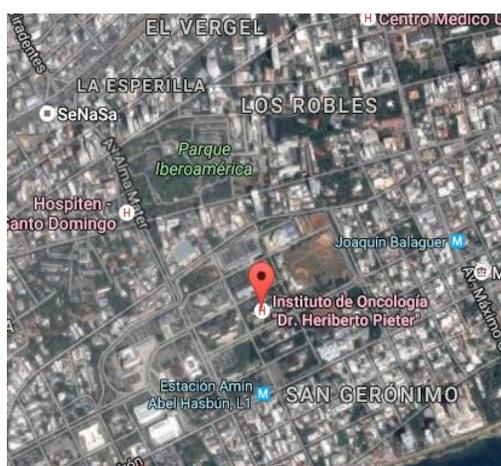
Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal con el objetivo de determinar las características de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero 2018, Octubre 2019. (Ver anexo. XII.1. Cronograma).

### VI.2. Demarcación geográfica

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Ubicado en la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón No. 1., Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana, Delimitado, al Norte, por la Av. José Contreras; al Este; por la Av. Santo Thomas de Aquino; al Oeste, por la Rafael A. Sánchez Ravelo, y al Sur, por la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



Vista aérea



Mapa cartográfico

### VI.3. Universo

El universo estuvo compuesto por todos los pacientes con cáncer de mama que están recibiendo quimioterapia y presenten o no anemia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero 2018, Octubre 2019. Este tuvo un total de 564 pacientes.

#### VI.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por los pacientes de cáncer de mama que reciben quimioterapia en el Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero 2018, Octubre 2019.

#### VI.5. Criterios

##### IV.5.1. De inclusión

1. Pacientes con anemia
2. Pacientes que presenten anemia después de la quimioterapia
3. Adultos ( $\geq 18$  años)
4. Ambos sexos

##### VI.5.2. De exclusión

1. Negarse a participar en el estudio
2. Barrera idiomática

#### VI.6. Instrumento de recolección de datos

La recolección de la información se realizó a través de un formulario integrado por 16 preguntas abiertas, este formulario contiene datos sociodemográficos y clínico de los pacientes. (Ver anexo. XII.3. Instrumento de recolección de datos)

#### VI.7. Procedimiento

Se solicitó la aprobación del tema de Investigación a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), luego se sometió a la Escuela Nacional de Oncología de la Liga Dominicana contra el Cáncer (LDCC) para la aprobación de dicho estudio y se iniciaron los trabajos de revisión del anteproyecto con los asesores clínicos y metodológicos. El diseño del estudio contempla la selección de los pacientes en consulta externa del departamento de oncología, que cumplan con los criterios de inclusión, obteniendo de ellos la firma del consentimiento informado para su participación según los acuerdos internacionales de Helsinki y Belmont. Se realizó la evaluación clínica de cada uno de los pacientes y captura

de los parámetros hematológicos según formularios diseñados para tal fin, se le dio seguimiento al paciente en los cuatro (4) ciclos de aplicación de quimioterapia y de igual modo se consignaron los parámetros hematológicos de cada uno de ellos, luego se procedió a la recopilación y análisis de los datos.

#### VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos en la presente investigación se tabularon mediante programas computarizados tales como Excel 2010, y analizamos las medidas estadísticas de tendencia central y de dispersión.

#### VI.9. Análisis

Se analizaron por medio de frecuencia simple

#### VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>54</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>55</sup>

Todos los datos que se recopilen en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de pacientes participantes será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

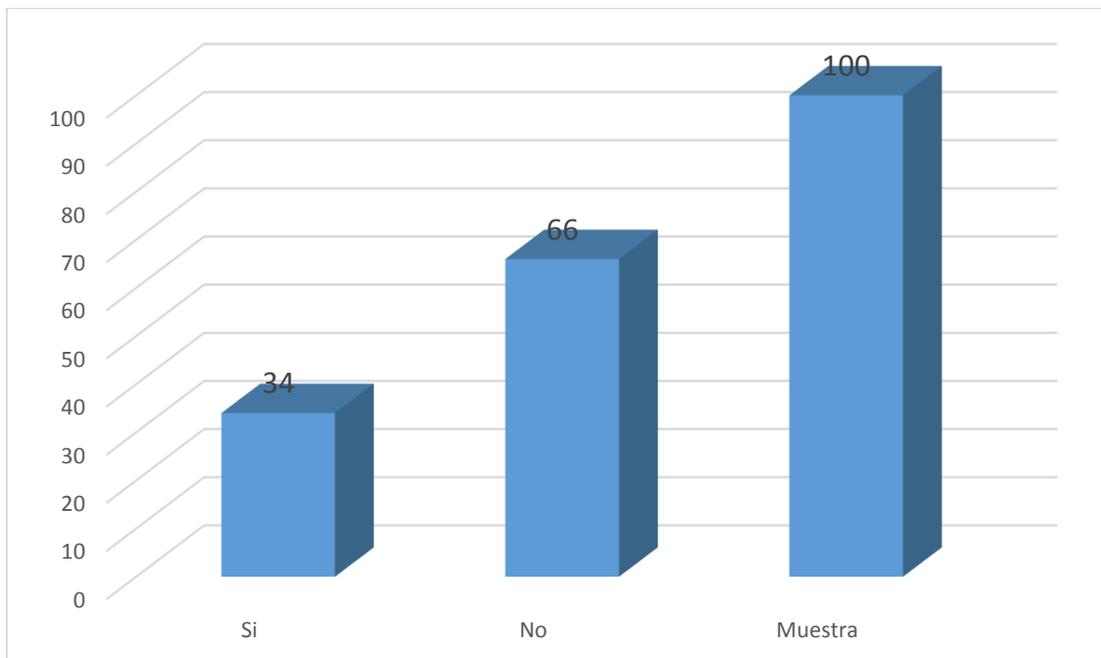
## VII. RESULTADOS

Cuadro 1. Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según anemia:

Anemia	Frecuencia	%
Si	78	34.0
No	151	66
Muestra	229	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 1: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según anemia:

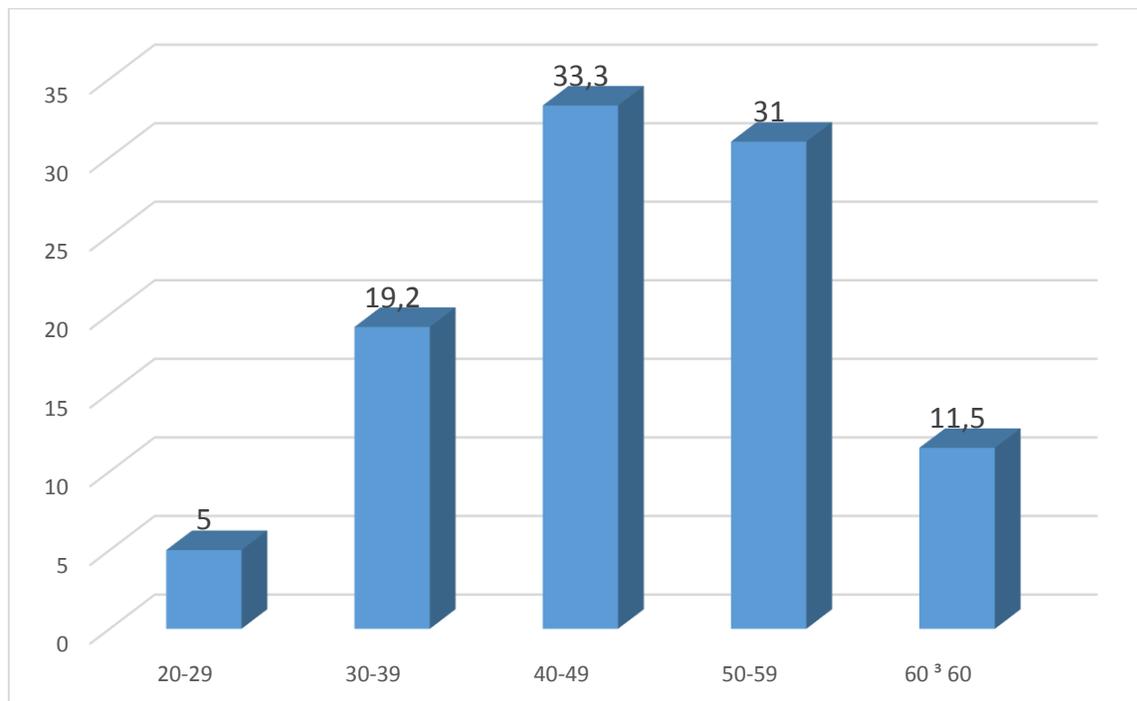


Cuadro 2: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según edad:

Edad (años)	Frecuencia	%
20-29	4	5
30-39	15	19.2
40-49	26	33.3
50-59	24	31.0
60 ≥ 60	9	11.5
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 2: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según edad:

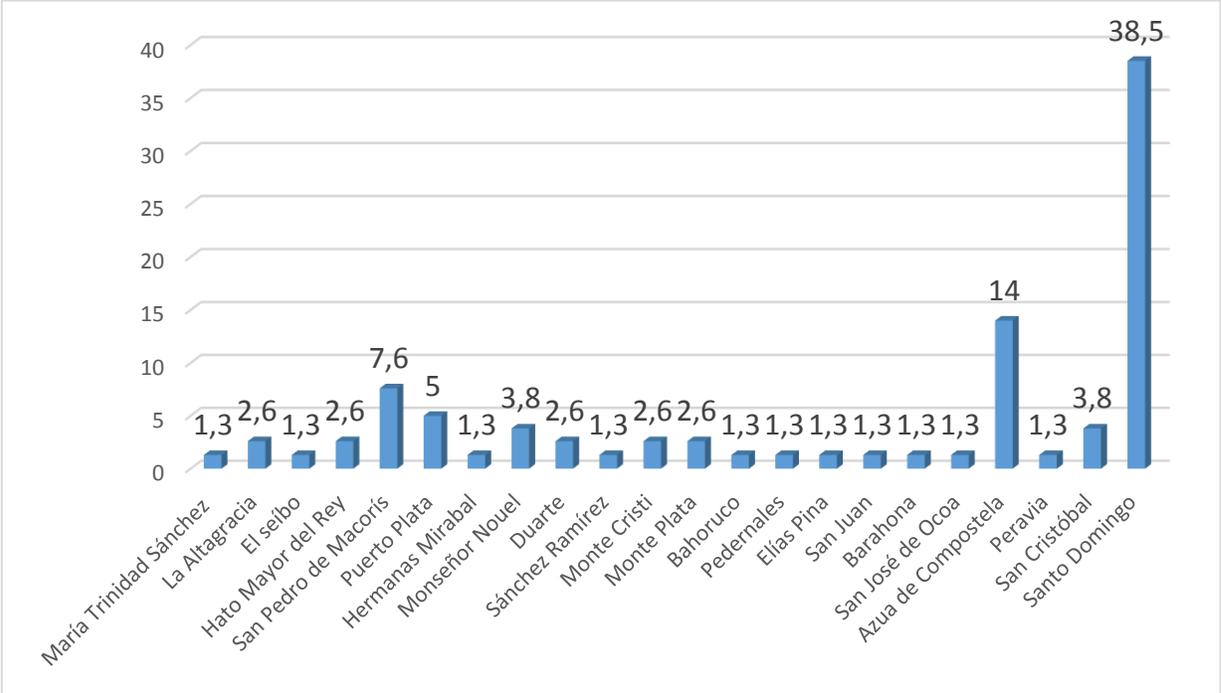


Cuadro 3: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según procedencia:

Procedencia (rural a urbana)	Frecuencia	%
María Trinidad Sánchez	1	1.3
La Altagracia	2	2.6
El seíbo	1	1.3
Hato Mayor del Rey	2	2.6
San Pedro de Macorís	6	7.6
Puerto Plata	4	5
Hermanas Mirabal	1	1.3
Monseñor Nouel	3	3.8
Duarte	2	2.6
Sánchez Ramírez	1	1.3
Monte Cristi	2	2.6
Monte Plata	2	2.6
Bahoruco	1	1.3
Pedernales	1	1.3
Elías Pina	1	1.3
San Juan	1	1.3
Barahona	1	1.3
San José de Ocoa	1	1.3
Azua de Compostela	11	14
Peravia	1	1.3
San Cristóbal	3	3.8
Santo Domingo	30	38.5
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 3: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según procedencia:

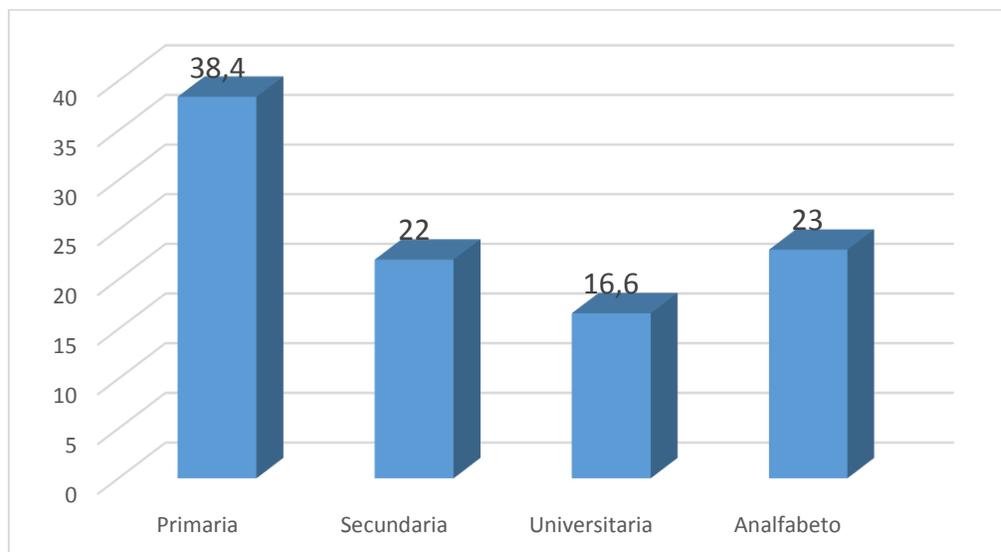


Cuadro 4: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según escolaridad:

Escolaridad	Frecuencia	%
Primaria	30	38.4
Secundaria	17	22.0
Universitaria	13	16.6
Analfabeto	18	23.0
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 4: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según escolaridad:

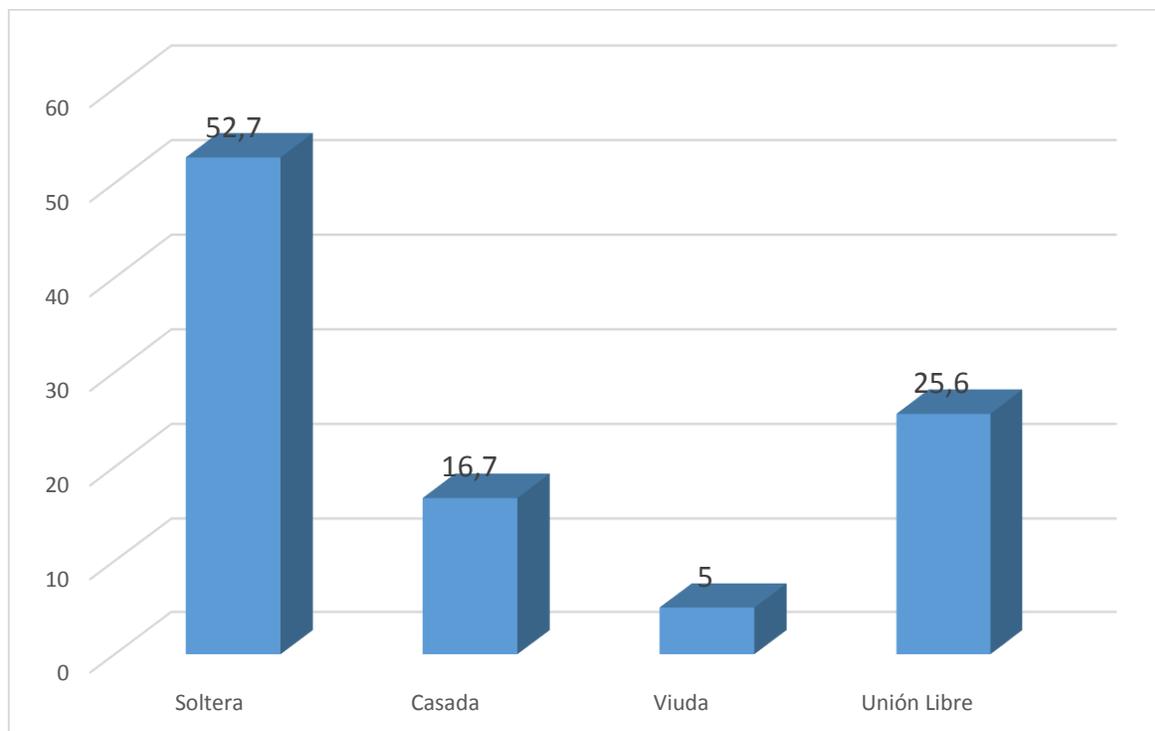


Cuadro 5: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según estado civil:

Estado civil	Frecuencia	%
Soltera	41	52.7
Casada	13	16.7
Viuda	4	5
Unión Libre	20	25.6
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Grafico 5: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según estado civil:

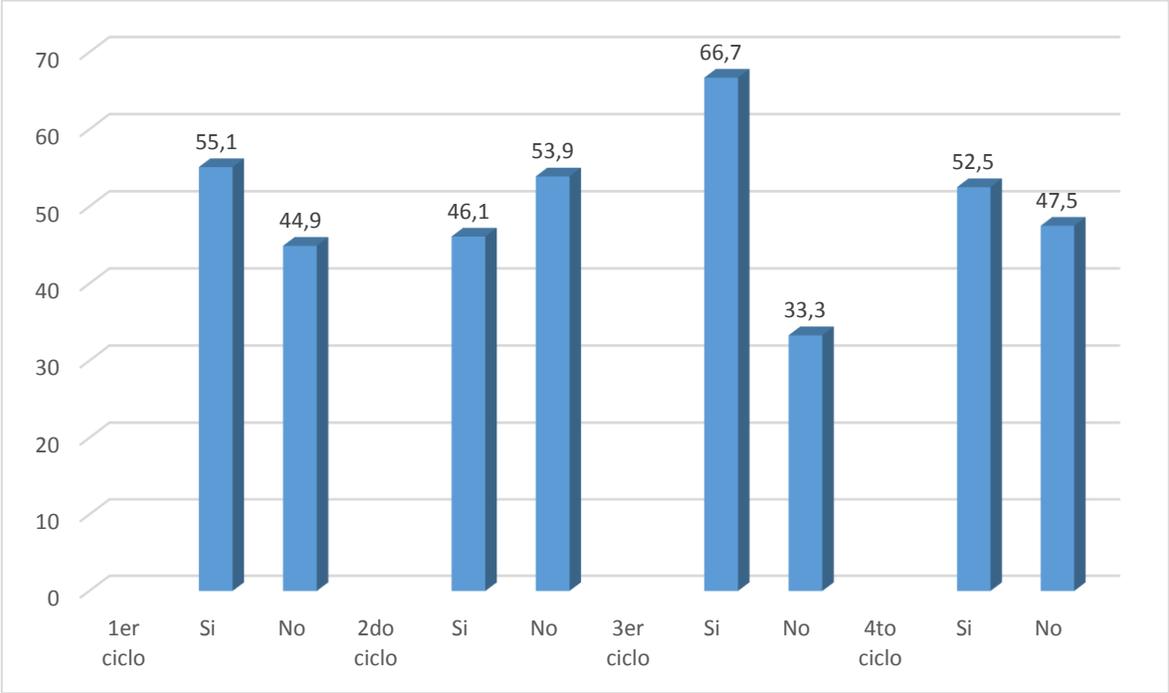


Cuadro 6: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según anemia después de la quimioterapia:

Después de la quimioterapia	Frecuencia	%
<b>1er ciclo</b>		
Si	43	55.1
No	35	44.9
Total	78	100.0
<b>2do ciclo</b>		
Si	36	46.1
No	42	53.9
Total	78	100.0
<b>3er ciclo</b>		
Si	52	66.7
No	26	33.3
Total	78	100.0
<b>4to ciclo</b>		
Si	41	52.5
No	37	47.5
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 6: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según anemia después de la quimioterapia:

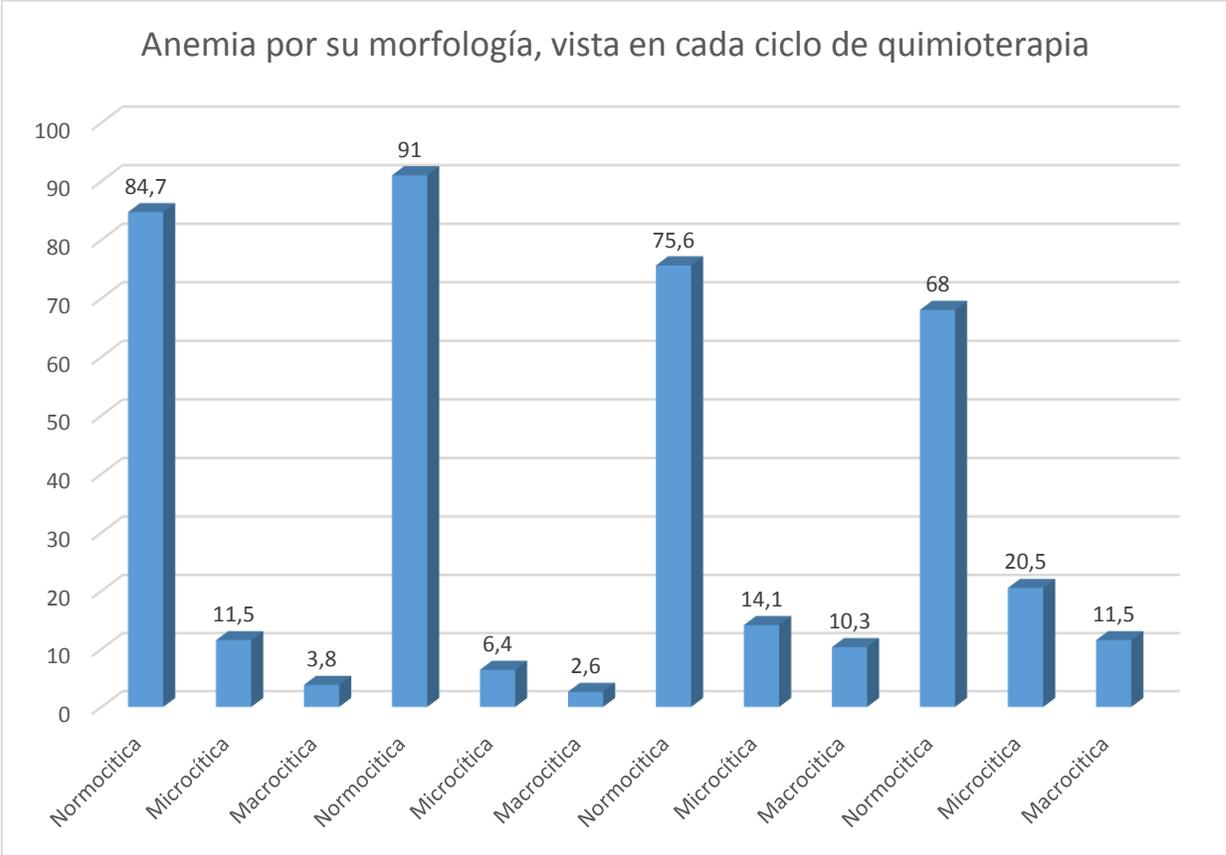


Cuadro 7: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según anemia por su morfología:

Anemia por su morfología, vista en cada ciclo de quimioterapia		Frecuencia	%
1er Ciclo	Normocítica	66	84.7
	Microcítica	9	11.5
	Macrocitica	3	3.8
	Total	78	100.0
2do Ciclo	Normocítica	71	91.0
	Microcítica	5	6.4
	Macrocitica	2	2.6
	Total	78	100.0
3er Ciclo	Normocítica	59	75.6
	Microcítica	11	14.1
	Macrocitica	8	10.3
	Total	78	100.0
4to Ciclo	Normocítica	53	68
	Microcítica	16	20.5
	Macrocitica	9	11.5
	Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 7: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según anemia por su morfología:

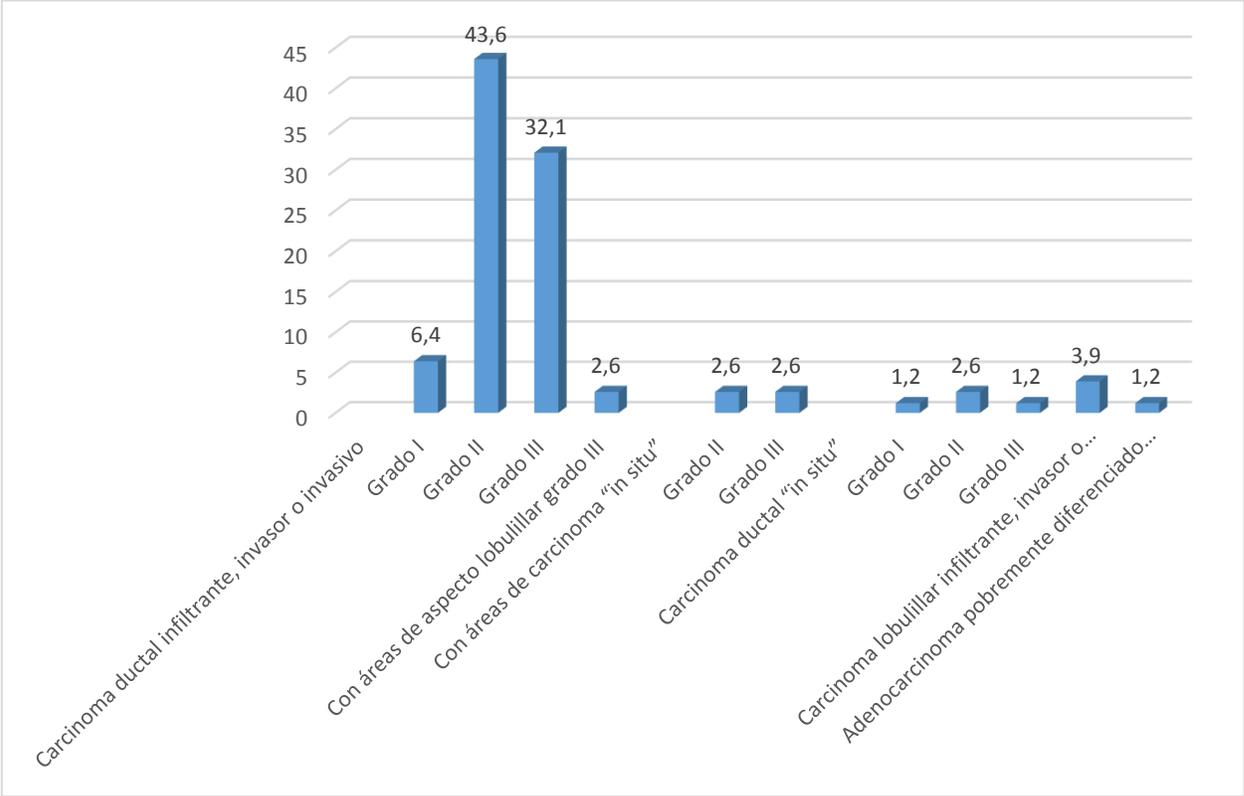


Cuadro 8: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según tipo de cáncer:

Tipo de cáncer	Frecuencia	%
Carcinoma ductal infiltrante, invasor o invasivo		
1. Grado I	5	6.4
2. Grado II	34	43.6
3. Grado III	25	32.1
1. Con áreas de aspecto lobulillar grado III	2	2.6
2. Con áreas de carcinoma "in situ"		
4. Grado II	2	2.6
5. Grado III	2	2.6
Carcinoma ductal "in situ"		
6. Grado I	1	1.2
7. Grado II	2	2.6
8. Grado III	1	1.2
Carcinoma lobulillar infiltrante, invasor o invasivo grado II	3	3.9
Adenocarcinoma pobremente diferenciado grado III	1	1.2
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 8: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según tipo de cáncer:

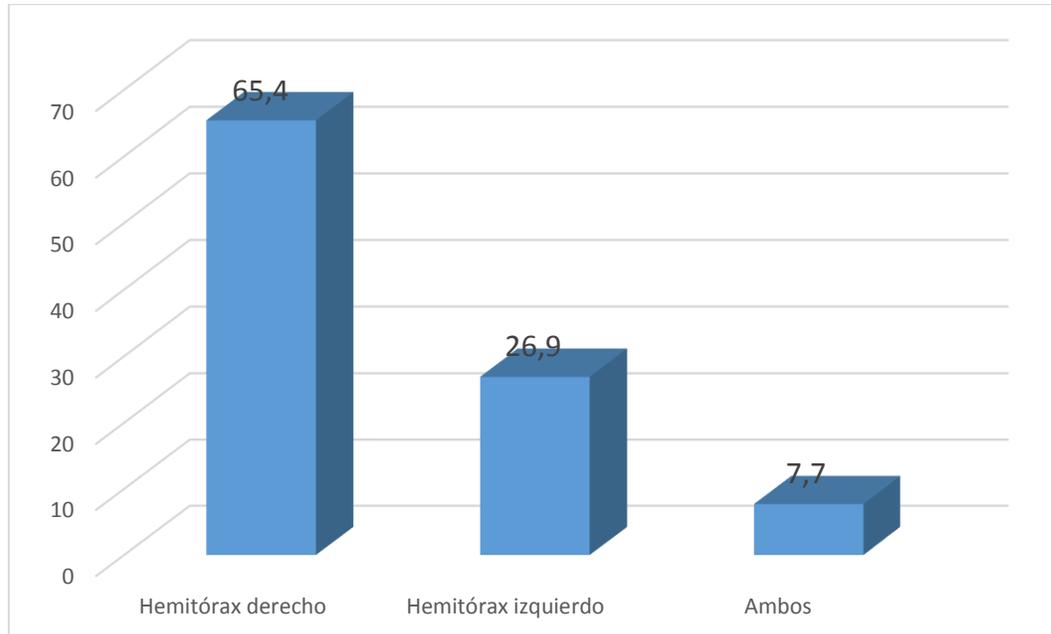


Cuadro 9: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según ubicación del cáncer:

Ubicación del cáncer	Frecuencia	%
Hemitórax derecho	51	65.4
Hemitórax izquierdo	21	26.9
Ambos	6	7.7
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 9: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según ubicación del cáncer:

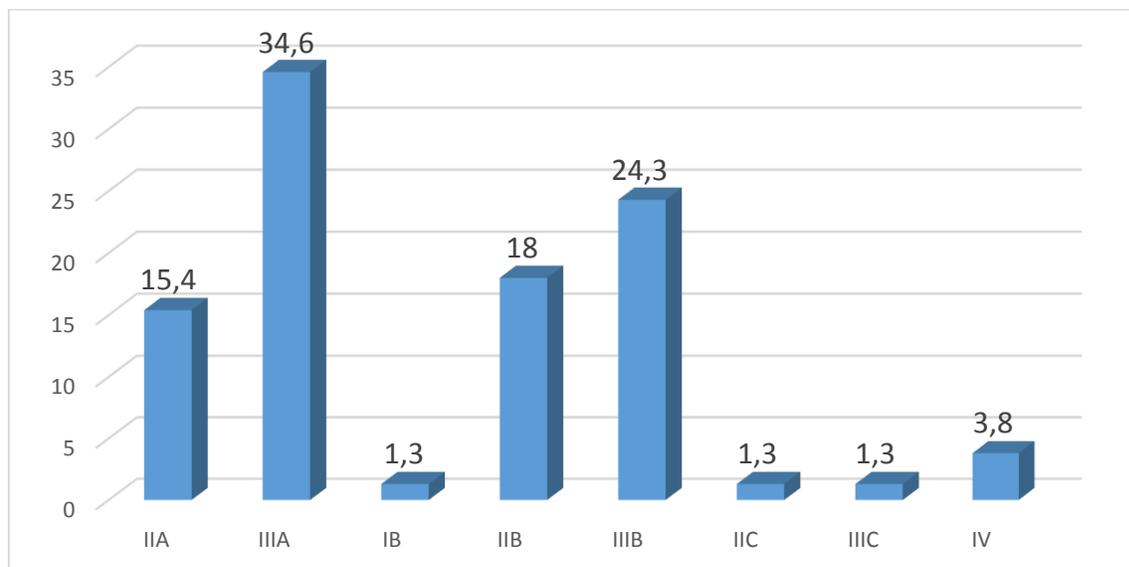


Cuadro 10: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según estadio:

Estadio	Frecuencia	%
IIA	12	15.4
IIIA	27	34.6
IB	1	1.3
IIB	14	18
IIIB	19	24.3
IIC	1	1.3
IIIC	1	1.3
IV	3	3.8
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 10: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según estadio:

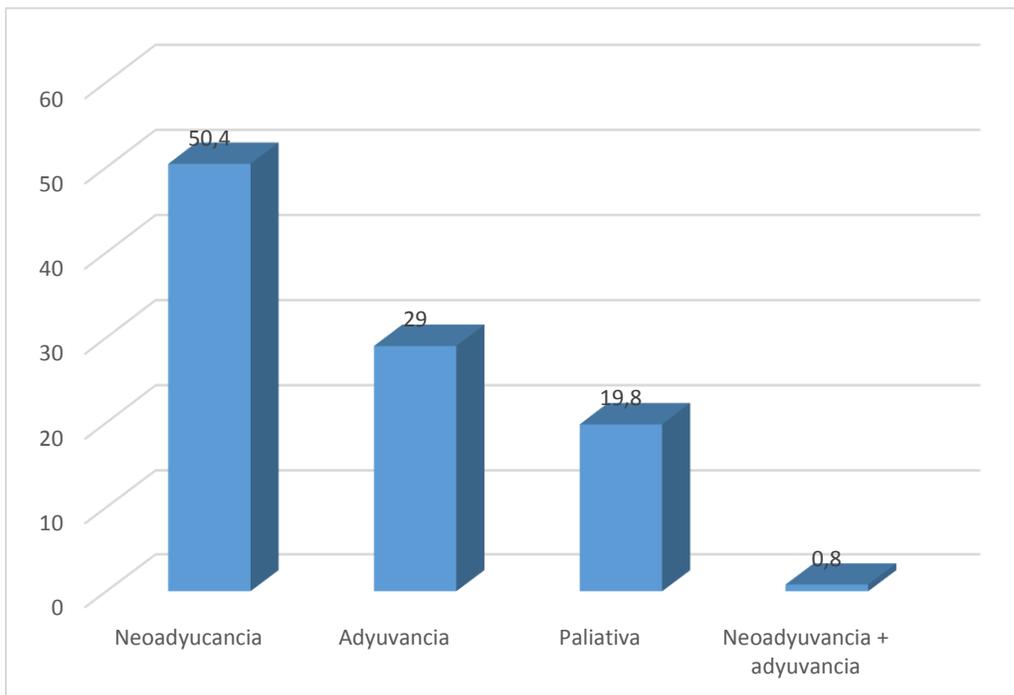


Cuadro 11: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según tipo de quimioterapia utilizada:

Tipo de quimioterapia utilizada	Frecuencia	%
Neoadyuvancia	38	48.7
Adyuvancia	25	32
Paliativa	14	18
Neoadyuvancia + adyuvancia	1	1.3
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 11: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según tipo de quimioterapia utilizada:

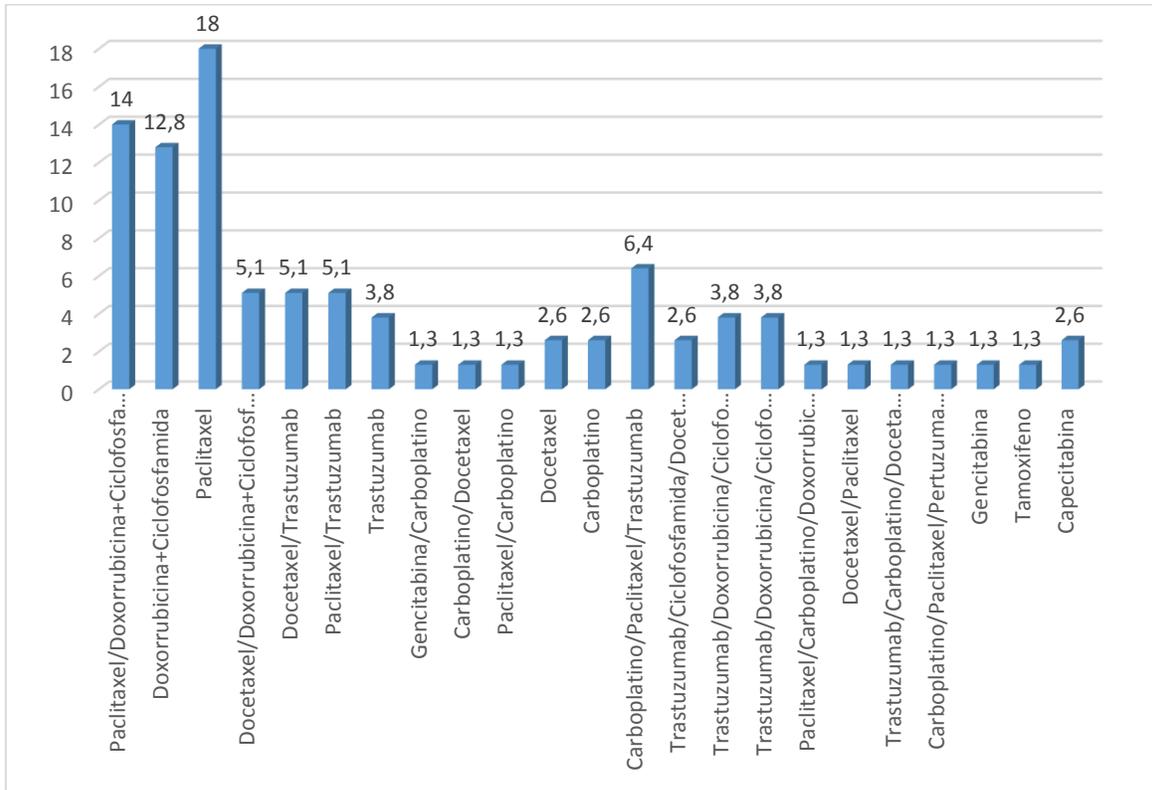


Cuadro 12: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según tipo de agente citotóxico:

Tipo de agente citotóxico	Frecuencia	%
Paclitaxel/Doxorrubicina+Ciclofosfamida	11	14
Doxorrubicina+Ciclofosfamida	10	12.8
Paclitaxel	14	18
Docetaxel/Doxorrubicina+Ciclofosfamida	4	5.1
Docetaxel/Trastuzumab	4	5.1
Paclitaxel/Trastuzumab	4	5.1
Trastuzumab	3	3.8
Gencitabina/Carboplatino	1	1.3
Carboplatino/Docetaxel	1	1.3
Paclitaxel/Carboplatino	1	1.3
Docetaxel	2	2.6
Carboplatino	2	2.6
Carboplatino/Paclitaxel/Trastuzumab	5	6.4
Trastuzumab/Ciclofosfamida/Docetaxel	2	2.6
Trastuzumab/Doxorrubicina/Ciclofosfamida	3	3.8
Trastuzumab/Doxorrubicina/Ciclofosfamida/Paclitaxel	3	3.8
Paclitaxel/Carboplatino/Doxorrubicina+Ciclofosfamida	1	1.3
Docetaxel/Paclitaxel	1	1.3
Trastuzumab/Carboplatino/Docetaxel	1	1.3
Carboplatino/Paclitaxel/Pertuzumab/Trastuzumab	1	1.3
Gencitabina	1	1.3
Tamoxifeno	1	1.3
Capecitabina	2	2.6
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Grafico 12: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según tipo de agente citotóxico:

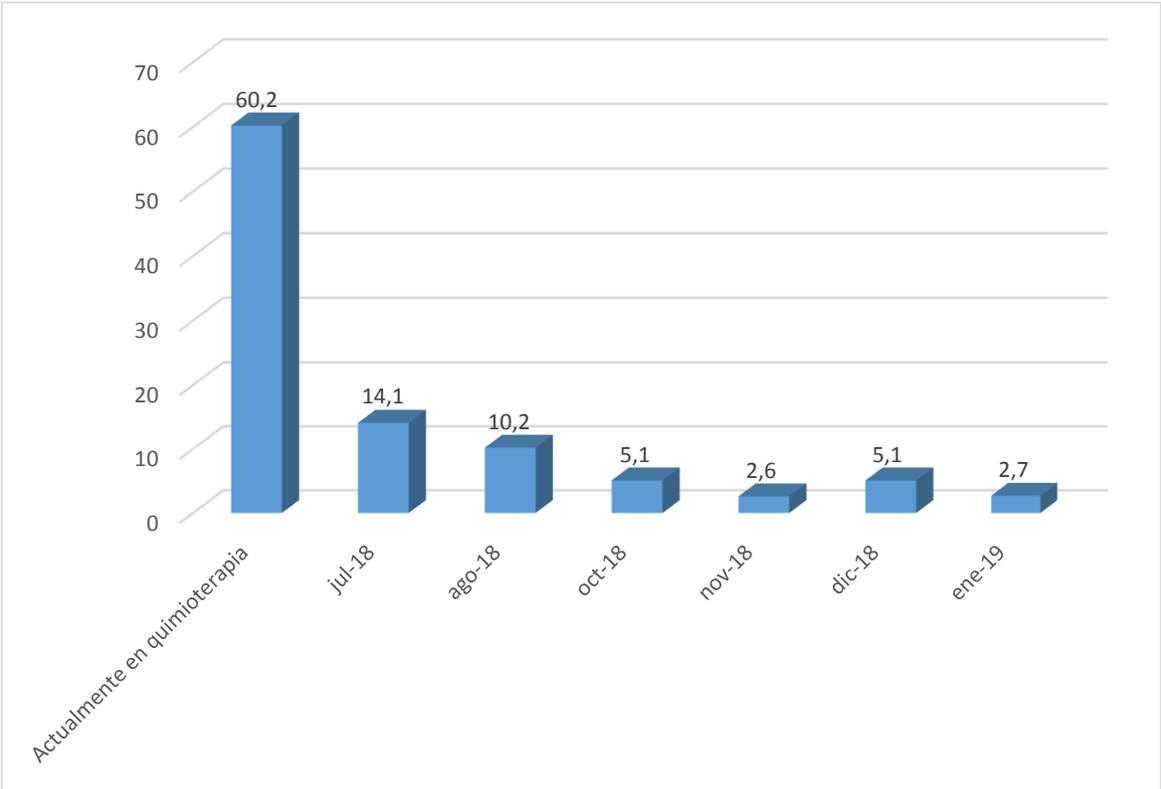


Cuadro 13: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según tiempo en el que recibió su último ciclo de quimioterapia:

Tiempo en el que recibió el su último ciclo de quimioterapia	Frecuencia	%
Actualmente en quimioterapia	47	60.2
7/2018	11	14.1
8/2018	8	10.2
10/2018	4	5.1
11/2018	2	2.6
12/2018	4	5.1
1/2019	2	2.7
Total	78	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafico 13: Distribución de pacientes con anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter. Enero 2018, Octubre 2019. Según tiempo en el que recibió su último ciclo de quimioterapia:



## VIII. DISCUSION

Según los resultados obtenidos, se encontró que solo el treinta y cuatro por ciento presentaron anemia después de haber recibido sus ciclos de quimioterapia, independientemente en que ciclo se halla presentado la anemia, se esperaba un por ciento mayor, pero debemos tener en cuenta la cantidad de la muestra para un estudio de esta magnitud; ya que mientras mayor número de muestra pues mejor margen de resultados para analizar se obtendrá. En esto influyo el factor tiempo ya que se necesitaría de por lo menos 2 a 3 años para dar un óptimo seguimiento a dichos pacientes.

Se debe tener en cuenta según Medicine-Programa de Formación Médica Continuada, vol. 12, Issue 33, mayo 2017, pag. 1990-1994 Elsevier., que aproximadamente el cuarenta por ciento de los pacientes con cáncer tienen anemia, y un setenta y cinco por ciento la van a desarrollar en un periodo de seis meses.

Según la edad de las pacientes, tenemos un predominio entre los 40 y 50 años de edad. Pero también se debe tener en cuenta que hay un incremento de cáncer en mujeres pre menopáusicas que se puede deber a un mayor diagnóstico a tiempo o mayor asistencia a sus chequeos regulares de cada paciente, esto va muy de la mano con el nivel educacional que tenga dicha paciente.

Esto es de beneficio ya que si se obtiene un diagnóstico a tiempo, pues la respuesta al tratamiento será mejor y prevenir complicaciones futuras sería un ahorro de gastos.

En el sexo no hubo ningún cambio, ya que no se encontraron hombres que padezcan dicha condición; se obtuvo un cien por ciento de mujeres con cáncer de mama.

En la procedencia se presenta un mayor flujo de paciente de las zonas rurales que de la urbana; pero algo que llama la atención es que de las zonas urbanas el mayor flujo proviene de las regiones sur.

Como dije antes el nivel educacional de un paciente va muy de la mano con la respuesta que tenga al tratamiento, es más fácil que una persona estudiada asista mucho más rápido a sus chequeos regulares que aquella que no fue o que se quedó en un nivel básico; se puede notar que el treinta y ocho por ciento de las pacientes con cáncer de mama solo llegaron a la primaria, implicando un menor entendimiento en las indicaciones del médico hacia las paciente, no obstante hasta dejan de seguir el tratamiento; mientras que dieciséis por ciento son universitarias, y esto puede ser debido a un diagnóstico a tiempo.

El cincuenta y dos por ciento de las pacientes son solteras, esto significa que tendrán menor apoyo emocional a las que tengan pareja; ya que no es lo mismo cursar una enfermedad sola que en pareja. El apoyo emocional es vital para la salud, e incluso se sobrelleva más fácil cualquier situación cuando se tiene una pareja que le de apoyo. Las mujeres solteras van a padecer más de depresión, ansiedad, abandono al tratamiento y por ende menor recuperación.

No obstante, después de la quimioterapia, solo en el 3er ciclo se visualiza una variación en su presentación, donde el sesenta y seis por ciento la presentan, frente a un treinta y tres por ciento que no. Pero tener en cuenta que al final en cualquiera de los ciclos va a presentar anemia.

Como era de esperarse la anemia por quimioterapia en cuanto a su morfología es de un sesenta y ocho por ciento a un noventa y uno por ciento normocítica, y es obvio ya que la es la más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas como lo es el cáncer. Se debe estudiar por separado los diferentes casos que se presentan de anemia antes de la quimioterapia y aquellas que permanecen aún con tratamiento.

El tipo de cáncer más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante grado II-III; su diagnóstico dependerá meramente de la etapa del cáncer y la evolución que este tenga a medida que pasa el tiempo. La gran mayoría no avanza si se trata adecuadamente y se siguen los protocolos de lugar.

No existe una diferencia significativa de acuerdo a la mama que presente el cáncer, ya sea derecha o izquierda, es decir, se puede presentar en cualquiera de las dos y pocas veces en las dos, cuando se ve es porque una ha invadido la otra.

El estadio del cáncer dependerá del tiempo en el que se diagnostique, pero los estadios más frecuentes son el IIIA con treinta y cuatro por ciento, IIIB con veinte cuatro por ciento, IIB con dieciocho por ciento y IIA con quince por ciento. Los estadios más favorables son hasta el IIIB, que con los tratamientos adecuados y siguiendo las guías correspondientes tienen una buena respuesta.

Todas las pacientes obtuvieron su tratamiento adecuado, siendo este la quimioterapia y completando sus ciclos.

Algo que me llama mucho la atención es que el sesenta y cuatro por ciento de las pacientes no recibieron otro tipo de terapia a pesar de que presentaban anemia, aun sabiendo que la presentara en alguna etapa durante sus ciclos de quimioterapia, u otra condición, si se previene a tiempo futuras complicaciones se tendría una mejor respuesta. Aquellas que recibieron estimulantes de eritropoyesis doce por ciento, tuvieron mejor respuesta y no volvieron a presentar anemia.

El tipo de quimioterapia utilizada va a depender de la etapa en que se diagnostique el cáncer, el cuarenta y ocho por ciento de las pacientes se beneficiaron de la neoadyuvancia para reducir el tamaño del cáncer y luego someterla a cirugía o radioterapia, eso va a depender de la presentación de cada paciente y de la conducta que quiera tomar el médico. Un treinta y dos por ciento se beneficiaron de la adyuvancia y un dieciocho por ciento de una terapia paliativa, donde buscamos darle calidad de vida a dichas pacientes.

El esquema de medicamentos más usado es el Paclitaxel con un dieciocho por ciento, luego Paclitaxel+Doxorrubicina+Ciclofosfamida con un catorce por ciento, y por ultimo esta la Doxorrubicina+Ciclofosfamida con un doce por ciento. Cada esquema es diferente para cada paciente, dependerá de la etapa, de su respuesta y de la decisión del médico.

Y por último tenemos que el sesenta por ciento de las pacientes aún estaban en quimioterapia, esto es debido, al cambio de los esquemas y la forma de presentación del cáncer o en su defecto la respuesta que tenga la paciente al tratamiento.

## **IX. CONCLUSIONES**

Las características que presentan la anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos son básicamente las siguientes:

El 78 % de los pacientes que estaban recibiendo quimioterapia desarrollaron anemia.

La anemia se observó durante los cuatro ciclos de quimioterapia en un rango inferior de 46% en el segundo ciclo y 67% en el tercer ciclo, como rango superior. En la neoadyuvancia fue que se desarrolló con más frecuencia la anemia (49%). El tipo morfológico de anemia más frecuente fue el normocítico en un rango de 68% a 91%.

La edad más frecuente en un tercio (33%) de los pacientes estudiados fue de 40 a 49 años.

La procedencia principal fue Santo Domingo. Un 38.4% de las pacientes tenían el nivel Primario de escolaridad. El estado civil soltero fue el hallazgo predominante (52.7%) en estas pacientes, seguido de unión libre en 25.6%.

## **X. RECOMENDACIONES**

Luego de haber tabulado, graficado, discutido, analizado y concluido los resultados obtenidos procedo hacerle las recomendaciones de lugar:

1. La nutrición tiene un papel fundamental en el tratamiento oncológico del paciente, ya que muchos pacientes llegan con cuadro de desnutrición y pérdida de peso antes de que se inicie la quimioterapia, es por ello que recomendamos una adecuada alimentación con productos que le aporten una dieta saludable y equilibrada para tener un mejor éxito al tratamiento.
2. Mantenerse de manera activa mejora la salud física y emocional. Pacientes pueden hacer actividades al aire libre, caminatas, montar bicibletas etc.
3. Tratar a tiempo las complicaciones que se presenten antes, durante y después de la quimioterapia para mejor respuesta al tratamiento.
4. Utilizar los EEA ya que se ha visto que mejoran la respuesta del tratamiento.

## XI. REFERENCIAS

1. De Vita T. Vincent. Categoría, Oncología. Editorial, Lippincott. Año, 2015. Edición, 10th. Cancer. Principles&Practice of oncology.
2. Cancer.net Editorial Board, 08/2015; American Society of ClinicalOncology (ASCO); 2015-2014.
3. Portal de Información-Medicamentos Esenciales y Productos de Salud; Organización Mundial de la Salud (OMS); Formulario Modelo de la OMS, 2014, pág. 543.
4. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment 2016. LNatlCancer Inst. 2013;15: 1616-1634
5. Incidencia y prevalencia de anemia en pacientes que reciben radioterapia, Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. 2015 E. Bayo J. L., Muñoz L. Errazquin, J. A. Sánchez Calzado E. Alonso, M. J. Ortiz, J. L. Romeo, J. A. González Ferreira, C. Mesa, L. Gutiérrez, M. Márquez R Carvajal. Oncología (Barc.) vol.27 no.9 sep. 2015.
6. Céspedes Quevedo María Cristina, León Barrios YerisLeydis, Céspedes Raiza Ana Margarita, Agüero MarténVincent, Anemia en pacientes con cáncer expuestos a quimioterapia, MEDISAN vol.20 no.8 Santiago de Cuba ago. 2016.
7. Oncología Medica, Hospital San Gerardo, Monza, Tumori 2013 Ene-Feb. Disponible en: [https://www.ilcittadinomb.it/stories/Homepage/155887\\_monza\\_san\\_gerardo\\_cura\\_tumori\\_ecco\\_lufficio\\_di\\_ricerca\\_clinica](https://www.ilcittadinomb.it/stories/Homepage/155887_monza_san_gerardo_cura_tumori_ecco_lufficio_di_ricerca_clinica).
8. Beguin Y. La predicción de respuesta y otras mejoras en las limitaciones de la terapia eritropoyetina humana recombinante en pacientes con cáncer y anemia. Hematológica 2014; 87: 1209-21.
9. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Beneficios de calidad de vida en pacientes tratados con quimioterapia epoetina alfa es independiente de la respuesta de la enfermedad o el tipo de tumor: resultados de un estudio prospectivo de oncología comunidad. Procrit de Grupos de Estudio. J ClinOncol 2012; 16: 3412-25.

10. Vincent De Vita. Idioma: Castellano Encuadernacion: Tapa dura, Tomo 1:1212 pags; Tomo 2: 1116 pags ISBN: 9789588950730 No. Edicion: Febrero 2017; CANCER, PRINCIPIOS Y PRACTICA EN ONCOLOGIA 2 VOL. 53.1.2: 1175
11. Alfonso Orta I, Alonso Carbonell L, Alonso Galván P, Broche Villareal L, Calvo Barbados DM, Cruz Barrios MA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014
12. Mendoza Hernández I, Cachimaille Benavides Y, Guerra Chaviano PP, Robaina García M, Damaso Fernández J, Wilford de León M, et al. Impacto en la asistencia médica cubana de la extensión nacional del ior® LeukoCIM a través de ensayos clínicos. Rev Cubana Farm. 2015 [citado 10 Ago 2015]; 44(Sup. 2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol44\\_sup2\\_10/Impacto%20en%20la%20asistencia%20medica%20cubana%20de%20la%20extension%20nacional%20del%20ior%20LeukoCIM%20a%20traves%20de%20EC.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol44_sup2_10/Impacto%20en%20la%20asistencia%20medica%20cubana%20de%20la%20extension%20nacional%20del%20ior%20LeukoCIM%20a%20traves%20de%20EC.pdf)
13. Kleinman L, Benjamin K, Viswanathan H, Mattera MS, Bosserman L, Blayney DW, et al. The anemia impactmeasure (AIM): development and contentvalidation of a patient-reportedoutcomemeasure of anemia symptoms and symptomimpacts in cancerpatientsreceivingchemotherapy. QualLife Res. 2012; 21: 1255-66.
14. Flores Balcázar C, Rosales Pérez S, Galván Salazar G, López Navarro O. Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos. ArchMed. 2015 [citado 7 Jul 2015]; 11(1). Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/anemia-inducida-por-quimioterapia-en-pacientes-oncolgicos-papel-de-los-agentes-eritropoyticos.pdf>
15. Bittner N, Cipkova A, Móciková H, Wojciechowska-Lampka E, Balázs M, Ocvirk J, et al. Currentmanagement of chemotherapy -induced anemia withdarbepoetin alfa- theAprioristudy. J ClinOncol. 2011; 29(Supl.): 19723.
16. Vincent De Vita. Idioma: Castellano Encuadernacion: Tapa dura, Tomo 1:1212 pags; Tomo 2: 1116 pags ISBN: 9789588950730 No. Edicion:

- Febrero 2017; CANCER, PRINCIPIOS Y PRACTICA EN ONCOLOGIA 2 VOL.; 53.1.2: 1714.
17. Sloas M, Flynn P, Kaste S, et al. Thrombocytopenia in children with cancer: a 30 year experience. Clin Infect Dis 2013; 17: 484.
  18. H. Cortes Funes, (Ed.). Oncología Médica. Ed. 2 Volumen 2. Aula Médica. Madrid. 2016. Cap. 20. 1. e: 1616.
  19. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. J Clin Invest 2013.
  20. Ewald GA, McKenzie CR (2011): Manual de terapéutica médica. 9ª Ed.
  21. Knight, K., Wade, S., Balducci, L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. Am J Med 2014; 116 (Suppl. 7A): 11-26.
  22. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. J Clin Invest 2014; 14:1650.
  23. Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP. La Anemia, capítulo 26. Libro de Salud del Hospital Clinic de Barcelona y la Fundación BBVA 2013; Disponible en: <https://books.google.com.do>
  24. Gregory, SA. Efficacy of darbepoetin alfa in the treatment of chemotherapy-induced anemia in non-Hodgkin's lymphoma. Support Cancer Ther 2016; 3: 232-39
  25. Cella, D., Kallich, J., McDermott, A. et al. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. Ann Oncol 2014; 15: 979-86.
  26. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D. Anemia of Chronic Disease. N Engl J Med 2015; 352:1011-23.
  27. Coiffier B. The impact and management of anemia in hematologic malignancies. Med Oncol 2013.
  28. Hoffman R. Benz E. Hematology Basic principles and practice. ELSEVIER. Seventh Edition 2012.
  29. Kaushansky K. Williams. Hematology. 8va ed 2016 McGraw-Hill.

30. Vives J.L (2011): Anemia ferropénica y otros trastornos hematológicos del metabolismo del hierro. Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives J.L. Hemtología clínica. 4ªEd. Pag 105-130.
31. Cella, D., Kallich, J., McDermott, A. et al. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 15: 979-86.
32. Hoffman R. Benz E. Hematology Basic principles ad practice. ELSEVIER. Seven Edition 2012.
33. Michak G. Leissinger R. Adquired underproduction anemias. Chapter 5, 2012. ASH Self-Assessment Program. American Society of Hematology.
34. J. L. Steegmann J. M. Sanchez Torres. Prevalence and management of anaemia in patients with non-myeloid cancer undergoing systemic therapy: a Spanish survey *Clin Transl Oncol* (2013) 15:477–483.
35. Marchand A, Galen RS, Van Lente F. (2013) The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. *JAMA*; 243:2013.
36. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D. Anemia of Chronic Disease. *New Engl J Med* 2015; 352:1011-23.
37. Vives J.L (2014): Anemias hemolíticas. Aspectos generales. Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives J.L. Hemtología clínica. 4ªEd. Pag 105-130.
38. Cantano Geral, Fundación Isys, Internet, Salud y Sociedad; Burdeos 22-24 Planta baja 4 Barcelona 11/5.2016, España. Cáncer de Mama. Sitio web: <https://xemio.org/es/informacion/que-es-el-cancer-de-mama>
39. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D. Anemia of Chronic Disease. *New Engl J Med* 2015; 352:1011-23.
40. Coiffier B. The impact and management of anemia in hematológica malignancies. *Med Oncol* 2013.
41. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D. Anemia of Chronic Disease. *New Engl J Med* 2015; 352:1011-23.
42. Vives J.L (2014): Anemias hemolíticas. Aspectos generales. Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives J.L. Hemtología clínica. 4ªEd. Pag 105-130.

43. CantañoGeraI, Fundación Isys, Internet, Salud y Sociedad; Burdeos 22-24 Planta baja 4 Barcelona 11/5.2016, España. Cáncer de Mama. Sitio web: <https://xemio.org/es/informacion/que-es-el-cancer-de-mama>
44. Ludwig, H., Van Belle, S., Barrett-Lee, P. et al. TheEuropeanCancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospectivesurveydefiningtheprevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancerpatients. *Eur J Cancer* 2013; 40: 2293-306.
45. Knight, K., Wade, S., Balducci, L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematicreview of theliterature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl. 7A): 11-26.
46. Lin, FK. Suggs, S., Lin, CH. et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *ProcNatIAcadSci USA* 2015; 82: 7580-4.
47. Hoffman R, et al (2012): Hematologybasicprinciples and practice. 3ª Ed
48. Vives J.L (2011): Anemia megaoblástica y otras causas de macrocitosis. Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives J.L. Hemtología clínica. 4ªEd. Pag 131-150.
49. Marik, PE. Corwin, HL. Efficacy of red bloodcelltransfusion in thecriticallyill: A systematicreview of theliterature. *CritCareMed* 2017; 36: 2667-74.
50. Županić-krmek Nada Lang. Analysis of TheInfluence of VariousFactorsOn Anemia in PatientswithLymphoidMalignancies *Acta ClinCroat* 2016; 50:495-500
51. Adamson JW. Anemia and Polycythemia, en: Kaasper DL, Braunwald E (Edit). *Harrison'sprinciples of internal medicine*. 16<sup>th</sup>.ed. Nwe Cork: McGraw-Hill; 2015.
52. Jerry L. Spivak, A. Perez Gascón, B Heinz Ludwigc Anemia Management in Oncology and Hematology. *TheOncologist* 2017; 14 (Suppl 1):43–56.
53. Piembmedycinaprakyczna. 1996-2019. <https://empendium.com/manualmibe/table/B34.15.1-3>.
54. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *ActaBioethica* 2018; VI (2): 321.

55. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Geneva, 2012.

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Actividades	Tiempo: 2018-2019	
Selección del tema	2018	Agosto (2016)
Búsqueda de referencias		Enero-Abril
Elaboración del anteproyecto		Mayo-Julio
Sometimientoy aprobación del anteproyecto		
Ejecución de las encuestas	2018	Agosto-October
Tabulación y análisis de la información	2018-2019	Noviembre-Julio
Redacción del informe		
Revisión del informe		
Encuadernación		Agosto-Septiembre
Presentación		October

## XII.2. Consentimiento informado

CARACTERÍSTICAS DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADOS EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER. ENERO 2018, OCTUBRE 2019.

Fecha:

Expediente:

Con el propósito de contabilizar, analizar, demostrar y aportar como contrarrestarla anemia en los pacientes con cáncer de mama, se realiza estudio, tiene como objetivo aportar en el tratamiento de dichos pacientes antes, durante y después de aplicar quimioterapia para mejorar la calidad de dicho tratamiento y evitar atrasos para su aplicación. Uno de los beneficios es identificar a tiempo los diferentes tipos de anemia que pueda o no presentar el paciente para dar un tratamiento objetivo y sin atrasos. Este estudio no representa ningún tipo de daño para el paciente, ni será sometido a ningún tipo de experimento físico; los datos obtenidos de cada paciente se obtendrán a medida que esta asista a sus consultas externas y se le esté dando su tratamiento correspondiente con el fin de valorar si presenta o no anemia durante su proceso.

Yo \_\_\_\_\_ autorizo a colaborar con dicho trabajo de grado, permitiendo que se utilicen mis datos para el tema Característica de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratados en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero 2018, Octubre 2019 Yo Glabel Santana, estudiante de medicina de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), me hago responsable de guardar la integridad de cada paciente de acuerdo con los tratados de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).

\_\_\_\_\_  
FIRMA PACIENTE

\_\_\_\_\_  
FIRMA MEDICO INTERNO

XII.3. Instrumento de recolección de datos

DETERMINAR LAS CARACTERÍSTICAS DE ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADOS EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER, ENERO 2018, OCTUBRE 2019.

1. No. Expediente: \_\_\_\_\_

2. Edad: \_\_\_\_\_ años.

3. Sexo: Masculino\_\_\_\_ Femenino\_\_\_\_

4. Procedencia: \_\_\_\_\_

5. Escolaridad: \_\_\_\_\_

6. Estado civil: \_\_\_\_\_

7. Anemia:

Antes de quimioterapia: Si\_\_\_\_ No\_\_\_\_

Después de quimioterapia: 1er ciclo: \_\_\_\_\_ 2do ciclo\_\_\_\_\_ 3er ciclo\_\_\_\_\_ 4to ciclo \_\_\_\_\_

8. Niveles hemáticos:

	Antes ciclo	1er ciclo	2do ciclo	3er ciclo	4to ciclo
	Hombre/ Mujer	Hombre/ Mujer	Hombre/ Mujer	Hombre/ Mujer	Hombre/ Mujer
Fecha					
Hemoglobina					
Hematocrito					
Hierro sérico					
Ferritina					
Vitamina B12					
% saturación transferrina					
TIBC					

9. Tipo de anemia por su morfología:  
VCM: \_\_\_\_\_  
HCM: \_\_\_\_\_
10. Tipo de cáncer: \_\_\_\_\_
11. Estadio: \_\_\_\_\_
12. Tratamiento: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
a. Tipo de tratamiento: \_\_\_\_\_
13. Otra terapia: \_\_\_\_\_
14. Tipo de quimioterapia utilizada: \_\_\_\_\_
15. Tipo de agente citotóxico utilizado: \_\_\_\_\_
16. Tiempo en el que se le dio el ciclo de Qx: \_\_\_\_\_

## XII.4. Costos y recursos

1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentantes</li> <li>• 2 asesores (1 metodológico y 1 clínico)</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 ½ x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	3 unidades	10.00	30.00
Sacapuntas	2 unidades	5.00	10.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Software: Microsoft Windows XP, Microsoft Office XP, MSN internet service			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data			
Projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D			
Calculadoras	2 unidades	600.00	1,200.00
	2 unidades	75.00	150.00
3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
4. Económicos*			
Papelería (copias)	1000 copias	1.00	1000.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			27,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos 10%			
Subtotal			
<b>Total</b>			<b>\$36,840.00</b>

## XII.5. Evaluación

### Sustentante

---

Glabel Naftali Santana Castro

### Asesores

---

Rubén Darío Pimentel  
(Metodológico)

---

Dra. Rosa Haydeé Vassallo Veras  
(Clínica)

### Jurado

---

### Autoridades

---

Dr. Eduardo García  
Director Escuela de Medicina

---

Dr. William Duke  
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de entrega: \_\_\_\_\_

Evaluación: \_\_\_\_\_