

Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones

Cabrera García L. Servicio de Farmacología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

Ruiz Antorán B. Servicio de Farmacología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

Sancho López A. Servicio de Farmacología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

RESUMEN

La eritropoyetina es una hormona producida primariamente a nivel renal que participa en la regulación de la eritropoyesis, por medio de su interacción específica con un receptor presente en las células progenitoras eritroides de la médula ósea. La producción de eritropoyetina endógena está afectada en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), y la causa primaria de su anemia es una deficiencia de esta hormona. En pacientes con cáncer, la anemia es de origen multifactorial; entre sus posibles causas están factores intrínsecos como trastornos crónicos, infiltración de la médula ósea o déficit nutricional; ciertos factores extrínsecos pueden ser responsables de la anemia como son la hemólisis, el sangrado o la quimioterapia. En los años 80, fueron desarrolladas dos formas de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO): epoetina alfa y epoetina beta; en el año 2002, se comercializó la darbepoetina alfa, factor estimulador de la eritropoyesis, análogo hiperglicosilado de las r-HuEPO, que estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la hormona endógena, y con una vida media hasta tres veces superior. Un nuevo agente se ha incorporado al arsenal terapéutico en 2007: la metoxi-polietilenglicol epoetina beta. Varios son los usos actualmente autorizados de estos agentes, entre los que destacan la anemia renal y el tratamiento de pacientes con anemia asociada a cáncer y quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Eritropoyetina, Anemia en pacientes renales y Anemia asociada a cáncer y quimioterapia

Inf Ter Sist Nac Salud 2009; 33:3-9.

Introducción

La eritropoyetina humana (EPO) es una hormona glucoproteica que participa en la regulación de la eritropoyesis. La eritropoyetina se une de forma específica con el receptor de la EPO presente en las células progenitoras eritroides de la médula ósea induciendo la producción de eritrocitos. Su producción y regulación ocurre principalmente a nivel renal, en respuesta a la hipoxia tisular.

Los pacientes con anemia presentan una reducción de los glóbulos rojos y de la hemoglobina, que se traduce en un descenso de la capacidad de transportar oxígeno. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia cuando las cifras de hemoglobina en adultos son menores de 13 g/100 ml (varones) ó 12 g/100 ml.

En los años 80, fueron desarrolladas dos formas de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO): epoetina alfa y epoetina beta, indicadas inicialmente en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal. En el año 2002, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó la comercialización de la epoetina delta (r-HuEPO) así como de la darbepoetina alfa, factor estimulador de la eritropoyesis, análogo hiperglicosilado de las r-HuE-

PO, que estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la hormona endógena, y con una vida media hasta tres veces superior a la de r-HuEPO. A finales del año 2007 se autorizó un nuevo agente estimulante de la eritropoyesis: metoxi-polietilenglicol epoetina beta; esta última es un activador continuo del receptor de la eritropoyetina que se caracteriza por una asociación más lenta y una disociación más rápida del receptor, y un aumento de la semivida.

En los últimos años, el uso de EPO se ha extendido a anemias asociadas a patologías no renales: anemia asociada a cáncer, pacientes HIV en tratamiento con zidovudina y niveles de EPO endógena < de 500mU/ml, pacientes prequirúrgicos, donantes autólogos de sangre y trasplante de médula alogénica.

Actualmente se encuentran disponibles distintos "Agentes estimulantes de la eritropoyesis", que pertenecen al subgrupo terapéutico ATC de los "Antianémicos (B03XA)": el Eprex[®], Epopen[®] (epoetina alfa), el Neorecormon[®] (epoetina beta), Aranesp[®] (darbepoetina), Dynepo[®] (epoetina delta)^(a) y Mircera[®] (metoxi-polieti-

(a) Recientemente retirada del mercado por la propia compañía.

lenglicol epoetina beta). Además de los agentes anteriores en los últimos se han autorizado mediante procedimiento centralizado en la Unión Europea varias eritropoyetinas “bioequivalentes” lo que significa que son bio-similares a un agente biológico, siendo en todos los casos la eritropoyetina alfa el agente de referencia: Binocrit®,

Abseamed^{®(b)}, Epoetina alfa Hexal^{®(b)} y Retacrit®, esta última presenta como principio activo la epoetina zeta.

En esta revisión se exponen algunos aspectos de sus dos usos más extendidos: la anemia en pacientes renales y la anemia en pacientes oncohematológicos. Las indicaciones autorizadas se resumen en la tabla I.

Tabla I
Indicaciones autorizadas de las eritropoyetinas disponibles en nuestro país

Indicaciones ^{1,2}	Eprex® / Epopen®	Neorecormon®	Aranesp®	Mircera®
Tto de la anemia asociada a IRC (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis	✓	✓	✓	✓
Tto de la anemia renal sintomática en pacientes que aún no están sometidos a diálisis	✓	✓	✓	✓
Tto de la anemia en adultos con que reciben QT para el tto de tumores sólidos	✓	✓	✓	
Tto de la anemia en adultos con que reciben QT para el tto de tumores hematológicos ³	✓	✓	✓	
Aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación	✓	✓		
Disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en adultos sin déficit de hierro antes de la Cx mayor ortopédica electiva	✓			
Prevención de la anemia en prematuros con un peso al nacer de 750-1500 mg y edad gestacional de <34 semanas		✓		

1. Las indicaciones que recoge la tabla no están redactadas literalmente de las fichas técnicas de cada una de las EPO (diferencias en matices particulares).

2. Las eritropoyetinas biosimilares comparten indicaciones con su medicamento de referencia, la eritropoyetina alfa

3. **Neorecormon®:** Mieloma múltiple, Linfoma no-Hodgkin, y Leucemia linfocítica

Eprex®: Mieloma múltiple, Linfoma maligno

Aranesp® sólo en tumores no mieloides

EPO en pacientes renales

La enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por una reducción progresiva de la función renal. De acuerdo a la clasificación ampliamente aceptada de la “National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes

Quality Initiative (NKF-K/DOQI) la ERC se presenta en cinco estadios evolutivos en función de la tasa de filtrado glomerular (Tabla II).

La anemia constituye una complicación frecuente en estos pacientes y aunque su patogénesis es multifactorial, el descenso en la producción de EPO endógena constituye la causa primaria de la anemia asociada a enfermedad renal crónica. La anemia aparece en estadios precoces de la enfermedad, con descenso de la hemoglobina cuando la tasa de filtrado glomerular se sitúa alrededor de 70 ml/min (hombres) y 50 ml/min (mujeres). En estadios más tardíos, en pacientes en diálisis, alrededor del 90% de los pacientes presenta anemia.

El principal impacto de la anemia es la disminución de la liberación de oxígeno a los tejidos con el consiguiente aumento de la fatiga e intolerancia al esfuerzo.

Tabla II
Estadios de la enfermedad renal crónica (NKF-K/DOQI)

Estadios	Descripción	Tasa FG (mL/min/1.73 m ²)
1	Daño renal con FG normal o elevado	> 90
2	Leve ↓ FG	60-89
3	Moderada ↓ FG	30-59
4	Severa ↓ FG	15-29
5	Fallo renal	< 15 (o diálisis)

(b) No autorizado en España.

Otras importantes consecuencias son el deterioro de la función cognitiva y de la función cardíaca, trastornos del sueño, hemostasis alterada, e inmunosupresión.

Por tanto un manejo adecuado de estos pacientes puede mejorar los síntomas y reducir las complicaciones asociadas a la anemia, mejorando su calidad de vida. La EPO exógena (r-HuEPO), introducida en 1985, constituye un tratamiento bien aceptado en el manejo de estos pacientes. Así quedó recogido en las guías de práctica clínica para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC en diálisis publicada en 1997 y en 1999 en Estados Unidos y en Europa respectivamente. No obstante, el reconocimiento de que la enfermedad cardiovascular era una importante causa de morbilidad en estos pacientes y la mejora de la función cardíaca con el tratamiento de la anemia, pusieron de manifiesto la importancia de comenzar el tratamiento en estadios precoces de la enfermedad.

Las guías actuales (*European Best Practice Guidelines* and *National Kidney Foundation*) recomiendan el inicio del tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal estén o no en diálisis. La *European Best Practice Guidelines (EBPG)* establece que los pacientes con ERC (estadios 1-5) y que desarrollen anemia ($Hb < 11 \text{ g/dL}$) deben ser tratados con agentes estimulantes de eritropoyetina. Estos pacientes deben recibir además suplementos de hierro con objeto de asegurar un depósito de hierro adecuado (ferritina $> 100 \text{ ng/ml}$).

De acuerdo a estas guías, el objetivo de concentración de hemoglobina, por encima de 11 g/dl , debe ser definido de forma individual, teniendo en cuenta factores tales como la edad, el sexo, la situación basal del paciente y las enfermedades concomitantes; así en pacientes con enfermedad cardiovascular severa la concentración de hemoglobina no debe ser superior a 12 g/dl .

En todos los pacientes cifras de hemoglobina por encima de 14 g/dl deben ser evitadas, debido a los riesgos asociados. Entre estos se encuentran el aumento de la presión arterial o un agravamiento de una hipertensión existente, y la aparición de fenómenos trombóticos (del shunt, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, y embolismo pulmonar).

Así los resultados de dos estudios (CHOIR y CREATE), fracasaron en demostrar que la corrección de la anemia, con cifras de hemoglobina $\geq 13.5 \text{ g/dl}$, en pacientes con ERC no dializados reducía el riesgo de eventos cardiovasculares (ie. muerte súbita, el infarto de miocardio, el fallo cardíaco agudo, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica).

En el estudio CHOIR todos los pacientes recibían epo alfa y eran aleatorizados a dos grupos de tratamiento: un grupo con cifras de hemoglobina $\geq 13.5 \text{ g/dl}$ y otro grupo de tratamiento con cifras de hemoglobina de 11.3 g/dl . El diseño del estudio CREATE fue similar, con li-

geras variaciones en los objetivos de hemoglobina, los pacientes recibieron epoetina beta y se asignaron a dos grupos de tratamiento: uno los que presentaban cifras de hemoglobina entre $13.0\text{-}15.0 \text{ g/dl}$ y el segundo grupo de pacientes con cifras de hemoglobina entre $10.5\text{-}11.5 \text{ g/dl}$.

Estos datos junto con los resultados de un meta-análisis publicado en el año 2007, pusieron de manifiesto que el tratamiento con eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica para obtener una alta concentración de hemoglobina podría asociarse con un incremento de riesgo de la morbilidad cardiovascular. Los resultados de ambos estudios sugieren por tanto precaución en el manejo de la anemia de estos pacientes, y apuntan la necesidad de revisar las guías de manejo. En base a estos resultados, la EMEA revisó e instó a las compañías a modificar las fichas técnicas de los tres compuestos, reflejando los nuevos objetivos de cifras de hemoglobina. Así y de acuerdo a una nota publicada en octubre del 2007, se modificaron entre otras secciones la indicación y posología. Se estableció que las eritropoyetinas *sólo deben utilizarse* en casos de anemia "sintomática"; y se define un nuevo rango de hemoglobina (para todos las eritropoyetinas), situando este entre 10 y 12 g/dl no debiendo exceder la concentración de 12 g/dl .

Además se añade información de interés sobre el resultado de los estudios antes mencionados en las secciones de precaución y advertencias de uso así como en la de propiedades farmacodinámicas. Estos cambios fueron aplicables de forma general a todas las epoetinas disponibles en la Unión Europea, y afectan a las dos poblaciones de pacientes que se benefician del uso de estos agentes: los renales y los pacientes de oncohematología (que se describen más adelante).

Por último es importante tener en cuenta la posible aparición de la aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina. Esta última puede aparecer tras meses o años de tratamiento con estos agentes. Los pacientes desarrollan de forma repentina una pérdida de eficacia (disminución de la Hb en $1\text{-}2 \text{ g/dL}$ al mes, con aumento en la necesidad de transfusiones).

En estos casos se debe determinar el recuento de reticulocitos y descartar otras posibles causas de falta de respuesta a la EPO. Ante la sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, se debe suspender el tratamiento con la EPO exógena, estando posteriormente contraindicado su uso o el de cualquiera de ellas.

Indicaciones y posología en pacientes con anemia renal

Los cuatro agentes estimulantes de la eritropoyesis disponibles en nuestro país (epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina y la metoxi-poli-etilenglicol epoeti-

na) están indicados en el tratamiento de la “anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica en pacientes dializados o no”.

El tratamiento con eritropoyetina en estos pacientes se divide en dos etapas: una fase de corrección (o de inicio) y una fase de mantenimiento, una vez alcanzado el objetivo de hemoglobina. Con cualquiera de los tres agentes utilizados, se recomienda evitar aumentos de la hemoglobina > 2 g/dl al mes o cifras de hemoglobina por encima de 12 g/dl, con ajustes cada 4 semanas del 25-50% de la dosis.

Estos agentes pueden administrarse por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC) siendo preferible la administración IV en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía SC al resto de pacientes (diálisis peritoneal o pacientes en pre-diálisis).

En relación a la indicación de EPO en la anemia asociada a ERC, las diferencias entre los distintos fármacos se refieren fundamentalmente a la posología, concretamente a la diferente frecuencia de administración (tabla III).

Es importante reseñar que entre los años 1998-2002, el número de casos de APCR tras tratamiento con epoetina alfa (Eprex®) aumentó bruscamente con una mayor incidencia tras la administración SC respecto a la IV. Esta situación motivó una alerta de seguridad por

parte de las autoridades sanitarias, que determinaron contraindicar la vía SC de epoetina alfa en pacientes con fallo renal crónico. Recientemente (2006) y tras una reevaluación de la situación teniendo en cuenta nuevos datos de seguridad del producto, el uso de epoetina alfa por vía SC en pacientes con insuficiencia renal con difícil acceso vascular está autorizado. En cualquier caso y con el uso de cualquiera de estos agentes, ante la sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-EPO, el tratamiento debe suspenderse de forma inmediata

En **conclusión**, los pacientes con IRC presentan de forma habitual una anemia normocítica normocrómica producida fundamentalmente por el déficit de eritropoyetina. La administración exógena de eritropoyetina (EPO) está indicada en pacientes con “anemia sintomática”, que deben iniciar el tratamiento de forma precoz, estén o no en diálisis. El nivel óptimo de hemoglobina debe ser definido de forma individual, teniendo en cuenta factores como la edad y la patología basal asociada, *no debiendo nunca superar los 12 g/dl*. El exceso de hemoglobina se ha relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular en esta población, por tanto resulta indispensable la monitorización estricta del tratamiento, ajustando las dosis en función de las cifras de hemoglobina.

Tabla III. Posología de las eritropoyetinas en el tratamiento de la anemia renal

Fármaco	Posología
<i>TTº de la anemia en pacientes adultos con IRC</i>	
EPREX® / EOPEN® (epoetina alfa)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corrección</i> = HD/pre-diálisis 50 UI/kg 3v/sem. En DP 50 UI/kg 2v/sem • <i>Mantenimiento</i> = HD dosis semanal total 75-300 UI/kg. Pre-diálisis 17-33 UI/kg 3v/sem, dosis máxima 200 UI/kg 3v/sem. En DP, 25-50 UI/kg 2v/sem
NEORECORMON® (epoetina beta)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corrección</i> = 3 x 20UI/kg /sem (SC) o 3 x 40UI/kg/sem (IV). Dosis máxima es 720 UI/kg/sem • <i>Mantenimiento</i> = de inicio la mitad de la anterior. Ajustes post, cuando esté estable admón. cada 2 sem
ARANESP® (darbepoetina)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corrección</i> = HD/DP, 0.45 mcg/kg/sem. En pre-diálisis 0.75 mcg/kg 1v/2sem. • <i>Mantenimiento</i> = HD/DP, admón. 1v/sem o 1v/ 2sem. En pre-diálisis: 1v/mes
MIRCERA® (metoxipolietilenglicol epoetina beta)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pacientes no tratados</i>: Dosis inicial 0.6 mcg/kg 1v/2sem IV-SC. Tras Hb>11, 1v/4sem • <i>Pacientes tratados</i>: administración 1v/4sem. (dosis calculada en función de la epoetina que estuvieran utilizando)

SC: subcutánea; IV: intravenosa. HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal

EPO en oncohematología

La anemia crónica es una complicación frecuente de la enfermedad tumoral y su tratamiento. Su prevalencia varía con el tipo de tumor mientras que los pacientes con cáncer colorrectal o mama que reciben ciclos de quimioterapia presentan una incidencia del 10-20%, ésta es mayor del 50% en el caso de pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, linfoma No Hodgkin's, mieloma múltiple, y carcinomas de ovario y pulmón.

Esta anemia presenta un origen multifactorial. Entre sus posibles causas están factores intrínsecos como la anemia asociada a enfermedad crónica, la infiltración tumoral de la médula ósea o el déficit nutricional; ciertos factores extrínsecos pueden ser responsables de la anemia entre estos están la hemólisis, el sangrado o la mielosupresión secundaria a la quimio o radioterapia.

Los síntomas asociados a la anemia, tales como astenia, taquicardia y disnea, tienen un importante impacto negativo sobre la calidad de vida de estos pacientes. Además la anemia puede comprometer la tolerancia al tratamiento, por lo que en muchos casos es necesario reducir la dosis o duración de los mismos.

Hasta los años 90, las transfusiones fueron el tratamiento de elección en pacientes con anemia y cáncer y en general eran utilizadas cuando las cifras de hemoglobina descendían por debajo de 8-9 g/dl. Actualmente y aunque las

transfusiones continúan siendo adecuadas en situaciones agudas, la administración de eritropoyetinas constituye una importante alternativa en el manejo de estos pacientes.

La eficacia de la eritropoyetina ha sido evaluada en numerosos ensayos clínicos donde se ha demostrado que el tratamiento con EPO aumenta los eritrocitos y los niveles de Hb, disminuye la necesidad de transfusiones y mejora la calidad de vida en estos pacientes. Aunque no existe un consenso para definir la respuesta, se considera que ésta se produce cuando la hemoglobina aumenta en al menos 1g/dL respecto a las cifras basales o se produce un incremento del hematocrito del 6% (Hcto total > 30%), tras cuatro semanas de tratamiento. La repuesta al tratamiento varía entre seis y ocho semanas, en algunos hasta seis meses; la mayoría responden en las primeras 12 semanas. No obstante y a pesar de la demostrada eficacia y seguridad de la eritropoyetina en estos pacientes, la tasa de respuesta al tratamiento es variable y existe una proporción importante de pacientes (30-50%) que no responden, mantener el tratamiento durante 6-8 semanas en ausencia de respuesta no parece aportar beneficio y debe suspenderse.

Varios han sido los factores que se han relacionado con la respuesta a la EPO, en cualquiera de ellos existen ciertas controversias que no permiten establecer cuales son los factores predictores de respuesta al tratamiento con eritropoyetina en estos pacientes.

Las primeras guías sobre el tratamiento de la anemia relacionada con el cáncer fueron publicadas en el año 1998. Desde entonces distintas recomendaciones han sido desarrolladas por distintos grupos, así en el año 2002, las *Sociedades Americanas de Oncología* (ASCO) y *Hematología* (ASH) publicaron sus guías de práctica clínica sobre el uso de epoetina en pacientes con cáncer. En estas se recomendaba el uso de eritropoyetina en pacientes con anemia asociada a quimioterapia y concentraciones de hemoglobina iguales o inferiores a 10 g/dl; el objetivo del tratamiento era alcanzar unas cifras de hemoglobina de 12 g/dL, no existiendo datos de beneficio adicional con Hb >12 g/dL. En Europa, la *Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer* (EORTC) tras una revisión sistemática de los estudios publicados (n=78) con distintas eritropoyetinas, publicó una guía sobre su uso en pacientes anémicos con cáncer (2004). Posteriormente estas fueron revisadas teniendo en cuenta los datos publicados hasta noviembre del 2005 (Enero, 2007).

De acuerdo a las mismas, en estos pacientes, antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetina se deben descartar otras causas como son el déficit de hierro, sangrados, hemólisis, etc. Tras la revisión de los artículos publicados, se concluye que los suplementos de hierro intravenosos mejoran la respuesta al tratamiento, no estando

definidos ni las dosis ni el esquema terapéutico; no se han encontrado evidencias de aumento de respuesta a la eritropoyetina con la administración de suplementos de hierro por vía oral.

Los objetivos fundamentales del tratamiento con eritropoyetina de estos pacientes son: mejorar la calidad de vida y disminuir el número de transfusiones; no existiendo evidencias que avalen el papel de estos agentes en la mejora de la supervivencia o de la respuesta al tratamiento. En pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y/o radioterapia y anemia sintomática el tratamiento con eritropoyetina debe iniciarse en niveles de Hb entre 9-11 g/dl; no estando recomendado su uso preventivo en pacientes con cifras normales de Hb al inicio del tratamiento con quimio y/o radioterapia. El objetivo de hemoglobina se sitúa en 12-13 g/dL, tras alcanzar este las dosis se deben individualizar.

En las guías, se señala la ausencia de factores predictivos de respuesta al tratamiento, de uso en la práctica clínica habitual, sólo el descenso de los niveles séricos de eritropoyetina (especialmente en tumores hematológicos) ha mostrado cierto valor; estos siempre deben interpretarse como un valor relativo en relación al grado de anemia. Los autores ya advierten que en las guías no se recogen las variaciones individuales y que son los clínicos los que deciden sobre las opciones de tratamiento.

En cualquier caso, actualmente el papel de la EPO en estos pacientes resulta controvertido. Algunos trabajos recientes apuntan sobre la posible asociación a un riesgo de progresión tumoral y posibles complicaciones tromboembólicas. Bohlius et al publicaron una revisión sistemática de 57 ensayos clínicos que incluyeron un total de 9.353 pacientes con cáncer y tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis más transfusiones o que recibían sólo estas últimas. Los resultados ponen de manifiesto que el uso de eritropoyetina (epoetina alfa, beta o darbepoetina) disminuye de forma significativa el riesgo de transfusiones, no obstante se asocian a un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos (riesgo relativo [RR] = 1.67, 95% CI = 1.35-2.06; 35 ensayos, y 6769 pacientes).

El aparente exceso de eventos tromboembólicos observado en varios ensayos podría relacionarse con la inclusión de pacientes no anémicos y/o con objetivos de hemoglobina por encima de las recomendaciones autorizadas; en cualquier caso el posible efecto trombogénico de las eritropoyetinas por un mecanismo independiente a las elevadas cifras de hemoglobina, no puede descartarse. Estos autores concluyen que el uso de EPO o darbepoetina debe hacerse con precaución en pacientes con cáncer que están a riesgo de eventos tromboembólicos.

Indicaciones y posología autorizadas de la eritropoyetina en pacientes con cáncer

Tres de los agentes mencionados (epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetina) están indicados en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer, tanto en tumores sólidos como hematológicos, que reciben quimioterapia. La indicación autorizada para cada uno de las tres eritropoyetinas se recoge en la tabla IV. En cualquier caso existen algunas diferencias entre ellos, fundamentalmente en relación a los tumores hematológicos.

Así la epoetina beta (Neorecormon®) está indicada en pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica y la epoetina alfa (Eprex®) en el mieloma múltiple y en el linfoma maligno. La darbepoetina alfa (Aranesp®) está indicada en el tratamiento de los tumores no mieloides.

Tabla IV. Indicaciones y posología autorizadas en pacientes con anemia y cáncer

Fármaco	Indicaciones y Posología
EPREX® / EPOPEN® (epoetina alfa)	Tratamiento de la anemia y disminución de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben QT para el tto de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general indique riesgo de transfusión. Dosis inicial: 150 UI/kg-3v/sem ó 450 UI/kg- sem. Vía admón.: SC
NEORECORMON® (epoetina beta)	a) Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores sólidos tratados con quimioterapia. b) Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfática crónica que tienen deficiencia relativa de eritropoyetina (niveles bajos en suero inadecuado al grado de anemia) y están recibiendo terapia antitumoral. Dosis inicial: 450 UI/kg-sem (pudiendo dividirse en 3-7 dosis individuales). Vía admón.: SC Dosis máxima: 900 UI/kg-sem
ARANESP® (darbepoetina)	Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con quimioterapia Dosis inicial: 6.75 µ/kg/3 sem ó 2.25 µ/kg/sem. Vía admón.: SC

En relación a la posología autorizada, existen algunas diferencias en la frecuencia de administración. Mientras la epoetina alfa y la beta se administran una vez a la semana, pudiendo dividir la dosis semanal en 3-7 dosis individuales, la darbepoetina puede administrarse una vez a la semana o cada tres.

Las tres se administran por vía subcutánea con dosis en función del peso corporal. Los ajustes de dosis, en función de las cifras de hemoglobina, se hacen cada 4 semanas; siendo la duración del tratamiento hasta 4 semanas tras el fin de la quimioterapia. En la tabla IV se recogen las dosis de inicio de las tres eritropoyetinas.

Tal y como se ha comentado previamente, los resultados negativos de varios estudios con eritropoyetinas en pacientes oncológicos, motivaron la revisión de las fichas técnicas por parte de las agencias reguladoras.

Varios son los estudios publicados en los últimos años (*Leyland-Jones, 2003, Henke M. et al 2003, Wrigth 2007*), además de un reciente metaanálisis (*Bennet, 2008*) donde se ha puesto de manifiesto el aumento en la incidencia del tromboembolismo venoso y la mortalidad en pacientes con cáncer tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis. A raíz de estos datos el Comité de Medicamentos de uso Humano de la EMEA (CHMP) y el grupo de farmacovigilancia de la mencionada agencia (PhVWP) evaluó el posible riesgo de progresión tumoral y tromboembolismo en pacientes con cáncer que recibían estos agentes.

Como resultado de esta revisión, se modificaron algunos aspectos fundamentales de la información autorizada de las eritropoyetinas: así el objetivo primario del tratamiento con epoetinas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia es el alivio de los síntomas más que la corrección de los niveles de hemoglobina, aspecto éste que ha quedado reflejado en la indicación de las mismas, además fijando que los niveles de hemoglobina no superaran los 12 g/dl. Además se incorporó información relevante de los posibles efectos sobre el crecimiento tumoral, se ha añadido un resumen de los datos disponibles sobre la supervivencia global y la libre de progresión. Según datos del estudio de *Leyland et al*, 939 mujeres con cáncer de mama metastásico fueron aleatorizadas a recibir epoetina alfa o placebo, para intentar mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. A los cuatro meses, la mortalidad atribuida a la progresión de la enfermedad fue superior (6 % vs. 3 %) en mujeres tratadas con epoetina alfa. La mortalidad global fue significativamente mayor en el brazo tratado con epoetina alfa. En el otro estudio referenciado (*Henke et al*) se administró epoetina beta o placebo a 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello para mantener los niveles de hemoglobina de 14 g/dl en mujeres y de 15 g/dl en varones. La supervivencia libre de progresión regional fue significativamente menor en los pacientes tratados con epoetina beta. Los

resultados del estudio fueron confusos por falta de equilibrio entre los grupos de tratamiento, especialmente en relación a la localización del tumor, estado de fumador y heterogeneidad de la población sometida al estudio.

En **conclusión** en pacientes oncológicos el uso de cualquiera de las tres eritropoyetinas, constituye una alternativa a las transfusiones para el manejo de los síntomas anémicos, debiendo utilizarse sólo en casos de anemia sintomática. El uso de cualquiera de los agentes debe hacerse de forma individualizada, manteniendo una hemoglobina entre 10-12 g/dL, no excediendo nunca los 12 g/dL. Varios estudios recientes han puesto de manifiesto un aumento de fenómenos tromboembólicos así como un posible crecimiento tumoral asociado al empleo de estos agentes.

Los resultados de dos ensayos clínicos controlados en los que se administraron epoetinas a pacientes con varios tipos de cáncer, incluido cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han revelado una mortalidad excesiva inexplicada. Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de nuevos estudios con objeto de definir el nivel ideal de Hb para iniciar el tratamiento así como el objetivo óptimo de Hb en esta población, además de intentar clarificar ciertos aspectos tales como la progresión del tumor y la supervivencia de estos pacientes.

Bibliografía

1. Adriaan L Goram. Factors and predictors of response with epoetin alfa for chemotherapy-related anemia. *J Pharm Technol* 2000; 16: 227-235 C.
2. Ajay K. Singh, Szczech L, Kezhen L. Tang, Huiman Barnhart, Shelly Sapp, Marsha Wolfson, and Donal Reddan, for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
3. Bennet C.L. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anaemia. *JAMA* 2008; 299:914-924.
4. Bokemeyer et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer*, 2004; 40: 2212-2216.
5. Bokemeyer et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update *Eur J Cancer* 2007 Jan; 43(2):258-270.
6. Douglas Rizzo et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 19: 4083-4107.
7. Egrie J, Browne JK. Development and Characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl. 3]: 3-13.
8. Aranesp®, Eprex®, Mircera®, Neorecormon®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Aranesp® (2004), Mircera® (2007), Neorecormon® (2004). Disponibles en: <http://www.emea.europa.eu/>
9. EMEA Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease London, 23 October 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

10. EMEA Press Release: EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients. London, 26 June 2008. Doc. Ref. EMEA/CHMP/333963/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
11. European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association. EBPG (Guidelines). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (suppl 5): 5-32.
12. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. EBPG (Guidelines). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2):1-47.
13. Henke M et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-1260.
14. Cameron JS. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure (EBPG). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (suppl 2): 61-65.
15. Bohlius J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated Meta-Analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(10):708-714.
16. Koeller JM. Clinical guidelines for the treatment of cancer related anaemia. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 156-169.
17. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncology* 2003; 4: 459-460.
18. Littlewood TJ. et al. Baseline and early treatment factors are not clinically useful for predicting individual response to erythropoietin in anemic cancer patients. *The Oncologist* 2003; 8: 99-107.
19. Macdougall-I. Novel Erythropoiesis stimulating protein. *Sem Nephrol* 2000; 20: 375-381.
20. Cazzola M. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 1997; 89 (12): 4248-4267.
21. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S182-S238 .
22. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. Disponible en: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemiaUP/guide1.htm.
23. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre "Modificación de la ficha técnica de la epoetina alfa". Ref: 2002/08; 18 de julio 2002. Disponible en: <http://www.agemed.es/>
24. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre "Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las epoetinas: nuevas recomendaciones de uso. Ref: 2008/10 26 de junio de 2008. Disponible en: <http://www.agemed.es/>
25. Pronzato P. Cancer-related anaemia management in the 21st century. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: S1- S3.
26. Phrommintikul A et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a Meta-Analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388.
27. Seidenfeld J et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (16): 1204-1214.
28. Stasi R. et al. Management of cancer-related anemia with erythropoietic agents: doubts, certainties, and concerns. *The Oncologist* 2005;10:539-554.
29. Thomas et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2):317-325.
30. Tilman B. Drüeke, Francesco Locatelli, Naomi Clyne, Kai-Uwe Eckardt, Iain C. Macdougall, Dimitrios Tsakiris, Hans-Ulrich Burger, and Armin Scherhag, M.D, for the CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 (20): 2071-2084.
31. Wright JR et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027-1032.
32. Beguin Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. *Haematologica* 2002; 87: 1209-1221.