

## Eritropoyetina: estudio de utilización en oncohematología

J. M. FERNÁNDEZ MARTÍN, A. VILLA RUBIO, M. CAMEÁN FERNÁNDEZ, J. M. BORRERO RUBIO, C. MARTÍNEZ DÍAZ, J. DÍAZ NAVARRO, F. C. MORENO SÁNCHEZ, F. J. SERRANO RUIZ

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz*

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar efectividad de eritropoyetina (EPO) en la Unidad de Oncohematología clínica de un hospital general y propuesta de algoritmo de tratamiento con EPO basado en las recomendaciones de la ASCO.

**Material y método:** Se realiza un estudio descriptivo, retrospectivo, de los pacientes pertenecientes a la Unidad de Oncohematología que durante el año 2001 han precisado tratamiento de soporte con EPO. La recogida de datos se fundamentó en la consulta de la historia clínica del paciente. Se definió tratamiento eficaz como incremento de hemoglobina (Hb) basal igual o superior a 2 g/dL en un periodo de 4-8 semanas, y no se precisaron transfusiones o disminuyeron las necesidades transfusionales. Se analizaron las Hb basales, su distribución por diagnósticos y la implicación de los esquemas quimioterápicos que contienen platinos.

**Resultados:** El número de pacientes bajo tratamiento quimioterápico fue de 353 pacientes, de los cuales el 87% se correspondían con diagnósticos oncológicos y el resto a neoplasias hematológicas. Se evaluaron 54 pacientes, el 83% de los cuales se correspondían con el área oncológica. Los diagnósticos oncológicos que más demandaron el empleo de EPO fueron: cabeza-cuello 53%, genitourinario 39% y pulmón 39%. La efectividad global fue de un 57% (60% en oncología y 44% en hematología). El valor de la Hb que motivó la prescripción inicial (Hb basal) en el área hematológica fue siempre inferior a 10 g/dl, no así en oncología que inició tratamiento mayoritariamente a niveles superiores.

### Conclusiones:

1. El porcentaje de fracaso, 40% en oncología y 56% en hematología, unido a su alto coste, demuestra que es preciso

incrementar la búsqueda de factores pronósticos que favorezcan la selección de los individuos que se pueden beneficiar de esta terapéutica.

2. El porcentaje de pacientes oncológicos con Hb basal < 10 es reducido, sólo del 29%. Se debe consensuar la Hb basal de inicio y la Hb techo de interrupción del tratamiento. Sería razonable comenzar a tratar cuando los niveles de Hb empiezan a bajar de 10 g/dl, reservándose la decisión de tratar con EPO por encima de 10 g/dl en los pacientes con anemia menos severa (10-12 g/dl) cuando las circunstancias clínicas del paciente así lo aconsejaran.

3. En los protocolos de uso deben quedar claros los conceptos de tratamiento, profilaxis primaria y secundaria, los cuales ayudarán en la elaboración de algoritmos de tratamiento.

**Palabras clave:** Anemia. Eritropoyetina. Oncología. Tratamiento de soporte.

### Summary

**Objective:** To assess the effectiveness of erythropoietin (EPO) in a Clinical Oncohematology Unit within a general hospital, and to propose a therapeutic algorithm with EPO based on recommendations by ASCO.

**Material and methods:** A descriptive, retrospective study was carried out on patients who required support treatment with EPO while in the Oncohematology Unit during the year 2001. Data were collected by reviewing patient medical records. An effective treatment was defined as an increase in baseline hemoglobin (Hb) equal to or higher than 2 g/dL over 4-8 weeks, with no transfusion requirements or decreased transfusion needs. Baseline Hb values, their distribution per diagnosis, and the involvement of platinum-containing chemotherapy regimens were analyzed.

**Results:** Of the 353 patients in chemotherapy, 87% corresponded to oncologic diagnoses while the rest had hematological neoplasms. A total of 54 patients were assessed, with 83% of these corresponding to the oncologic area. Oncologic diagnoses that most required the use of EPO included: head-neck 53%, genitourinary 39%, and lung 39%. Overall effectiveness was 57% (60% in oncology and 44% in hematology). The Hb value leading to initial prescription (baseline Hb) was always below 10 g/dL for the hematology area, whereas most oncology patients exhibited higher levels at therapy onset.

Recibido: 12-03-2003  
Aceptado: 13-10-2003

**Correspondencia:** Jesús María Fernández Martín. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real. Carretera Nacional IV, km 665. 11510 Puerto Real. Cádiz. Tel.: 956005179. Fax: 956005179. e-mail: losyosos@yahoo.es

Este trabajo ha sido expuesto parcialmente como comunicación tipo póster en el XLVII Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria, celebrado en Barcelona el 17, 18, 19 y 20 de septiembre de 2002.

**Conclusions:**

1. Its percentage of failure: 40% for oncology and 56% for hematology patients, together with its high cost, shows that a further search for predictive factors is warranted in order to more precisely select individuals who may benefit from this therapy.

2. The percentage of oncology patients with baseline Hb < 10 is only 29%. Baseline Hb values for treatment onset and peak Hb values for therapy discontinuation should be agreed upon. Treatment initiation when Hb values fall below 10 g/dL would be a reasonable option, and a decision to use EPO above 10 g/dL should be made in patients with less severe anemia (10-12 g/dL) only if clinical circumstances render it advisable.

3. Use protocols must include clear concept definitions for treatment, and for primary and secondary prophylaxis, which will help in the establishment of therapeutic algorithms.

**Key words:** Anemia. Erythropoietin. Oncology. Support-therapy.

**INTRODUCCIÓN**

La aparición de nuevos agentes antineoplásicos y sus combinaciones han transformado la enfermedad cancerosa en un proceso crónico, por lo que el control del nivel de hemoglobina juega un papel muy importante en su manejo, ya que la calidad de vida está directamente relacionada con dichos niveles y no sólo con la respuesta tumoral (1).

Las anemias tumorales poseen un origen múltiple, ya que además de ocasionarlas un déficit endógeno de eritropoyetina, pueden desencadenarse también por (2,3): hemorragias, supresión de la médula ósea inducida por la quimioterapia, deficiencias nutricionales, anemia por enfermedad crónica, infiltración de células de la médula ósea por células cancerosas de forma directa, aplasia pura de células rojas y anemias hemolíticas.

De todas estas causas citaremos las más frecuentes:

—Presencia de metástasis óseas que destruyen células progenitoras e interrumpen la maduración de las líneas eritroides (4).

—Anemia de la enfermedad crónica (AEC), que es la anemia más común en los pacientes con cáncer (5,6).

La infiltración del tumor en la médula ósea conduce a la sustitución del tejido sano por células cancerosas, que provocan una producción defectuosa de todos los componentes de la sangre, incluidos los glóbulos rojos. La quimioterapia produce un efecto similar, ya que actúa frenando la multiplicación tanto de células tumorales como de médula ósea intacta. La mielosupresión suele ser el mecanismo principal responsable de la anemia debida a la quimioterapia.

En algunos casos coexiste toxicidad renal que conduce a un déficit de la producción renal de eritropoyetina, como es el caso de los derivados del platino (7,8), lo que ayudaría a explicar la frecuencia de anemia en pacientes con cáncer de pulmón, ovario y cabeza-cuello que regularmente reciben este tratamiento.

Los rasgos clínicos más importantes que caracterizan la AEC son: hipoplasia eritroide de la médula ósea, niveles de reticulocitos, hematocrito y hemoglobina bajos, disminución de la vida media de los eritrocitos y anomalías en el uso del hierro y en la producción de EPO sérica endógena.

Aunque se desconoce la etiología exacta de la AEC, hay estudios que sugieren que algunas citoquinas inflamatorias como la interleukina-1 y el factor de necrosis tumoral-alfa pueden inhibir la producción de eritropoyetina (9,10).

En cuanto a la incidencia de la anemia crónica en pacientes oncológicos, esta depende fundamentalmente del tipo de tumor, del estadije, de la duración del crecimiento celular, del tipo e intensidad de la quimioterapia y/o radioterapia empleada y de las complicaciones del tratamiento tales como las infecciones o sepsis (11,12).

Hasta los años 90 la anemia asociada a los tratamientos quimioterápicos se trató con transfusiones sanguíneas, muy útiles en los casos más urgentes y graves, pero con algunas desventajas; por un lado la inmunosupresión que pueden producir, con el riesgo que conlleva de estimular el crecimiento tumoral además de propensión a desarrollar infecciones en el paciente oncológico, y por otra parte su condición de recurso limitado, sin olvidar el rechazo que producen en algunos pacientes debido a factores culturales o a su credo religioso.

De todos estos problemas, el más importante es la relación entre los efectos inmunosupresores de las transfusiones y el aumento de las complicaciones infecciosas, a veces en ausencia de transmisión de virus inmunosupresores.

Las causas parecen ser descensos en la relación linfocitos T *helper*/linfocitos T supresores, disminución en la actividad de las células *natural killer* y disminución de la función fagocítica (13). Podemos citar algunos de los riesgos de complicaciones de transfusiones sanguíneas que han sucedido en los EE.UU. durante el periodo 1994-1995 y el grado de su frecuencia (3): daño pulmonar agudo (1:500.000), *shock* anafiláctico (1:500.000), infección bacteriana (1:2.500), errores administrativos (1:12.000), reacción hemolítica fatal (1:600.000), infección por VIH (1:40.000-400.000), anafilaxis relacionada con Ig A (1:100.000), reacción alérgica menor (1:100), hepatitis virus C (1:3.300), hepatitis virus B (1:200.000).

La alternativa más usada en la actualidad es la eritropoyetina recombinante humana (EPO-rh), que puede reducir o eliminar las transfusiones sanguíneas a más largo plazo, pero no está recomendada como sustituto de la transfusión en casos de emergencia. Actúa aumentando la producción endógena de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina, demostrando su efectividad primero en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (80-95% de respuestas) (14) y, posteriormente, en los enfermos oncológicos (50-60% de respuestas) (15,16).

El origen multifactorial de la anemia cancerosa y la ausencia de criterios uniformes de uso de EPO, derivados

de la falta de homogeneidad en la metodología y a la disparidad de resultados de los estudios realizados hasta la fecha, podrían explicar la diferencia de respuesta observada entre la enfermedad renal y la oncológica.

Admitiendo que el empleo de EPO puede ofrecer beneficio como terapia de soporte en los pacientes oncológicos, las preguntas más importantes que debemos plantearnos son: a) cuándo instaurar la terapia con EPO, es decir, determinar la hemoglobina basal a partir de la cual se debe empezar a tratar; b) cuándo interrumpir el tratamiento o qué nivel de hemoglobina vamos a considerar como techo; c) definir qué se entiende por efectividad del tratamiento; y d) la existencia de factores pronósticos de respuesta.

En respuesta a estas cuestiones, la ASCO (Sociedad Americana de Oncología Clínica) y la ASH (Sociedad Americana de Hematología), propusieron a la AHRQ (Agencia para la Investigación en Cuidados Sanitarios y Calidad), realizar una revisión del uso de la EPO en pacientes oncológicos mediante una red de 12 centros de práctica basada en la evidencia. El documento final (17) que se redactó es el resultado de una revisión de 22 ensayos clínicos controlados con 1.927 pacientes con anemia inducida por quimioterapia en los que se comparaba el tratamiento con EPO (más transfusión si fuera necesario) con los que usaban sólo transfusiones sanguíneas. Una de sus principales recomendaciones es administrar EPO a aquellos pacientes con anemia bajo tratamiento quimioterápico a partir de niveles menores o iguales a 10 g/dl de hemoglobina, ya que existe una mayor evidencia (nivel de evidencia II: se obtiene de al menos un estudio experimental bien diseñado o de ensayos clínicos) en su efecto elevador de los niveles de hemoglobina y en la disminución de transfusiones que en la mejora de la calidad de vida.

A pesar de ello existen estudios como el de Demetri (1), Glaspy (15) y Gabrilove (16) (estos dos últimos son estudios naturalísticos que en teoría serían más representativos del uso de EPO en la práctica real que un ensayo clínico controlado), que demuestran asociaciones estadísticamente significativas entre calidad de vida e incremento de niveles de hemoglobina, pero la carencia de grupo control y otras cuestiones metodológicas y estadísticas llevan a una disminución en el peso específico de sus conclusiones. Los trabajos de Glaspy y Gabrilove coinciden en definir a los pacientes como respondedores a todos los que experimentan un aumento de 1 g/dl en las primeras 4 semanas. Demetri refiere un valor de hemoglobina basal  $\leq 11$  g/dl y propone como valor techo 13 g/dl, recomendando en caso de superar este nivel la suspensión del tratamiento hasta que se alcancen valores próximos a los 12 g/dl y la consiguiente reducción de la dosis de EPO de un 25% en caso de que fuera conveniente prolongar el tratamiento.

Gabrilove (16) realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, no controlado y no randomizado con 2.964 pacientes susceptibles de iniciar tratamiento con EPO a un valor basal de hemoglobina  $< 11$  g/dl, pero con

unas dosis de 40.000 U/semana que pasaban a 60.000 U/semana si no había respuesta ( $\geq 2$  g/dl) y considerando como hemoglobina techo 12 g/dl.

El estudio de Littlewood (18), posterior a la revisión realizada por la ASCO y la ASH, con 375 pacientes, estratifica su análisis por intervalos de hemoglobina: inferior a 10 g/dl, entre 10-12 g/dl y mayor de 12 g/dl, observándose que los aumentos de hemoglobina asociados a la administración de EPO estaban relacionados con los mejores resultados en la calidad de vida por cada cambio de 1 g/dl de hemoglobina para el intervalo de 11-12 g/dl (rango de 11 a 13) y propugna mantener niveles medios de 12,5 g/dl.

Por último, citar otros dos estudios que aunque de menor tamaño, 54 y 102 pacientes, se inició tratamiento en ambos a niveles de hemoglobina basales  $< 11$  g/dl (19,20).

No debemos olvidar el componente económico de la terapia con EPO en oncología y también en nefrología, que se traduce en que este fármaco suele encabezar los primeros puestos, si no el primero, de la distribución de Pareto del gasto anual en nuestros hospitales.

Nuestra misión va a ser lograr el uso más eficiente posible de EPO, y la forma de llevarlo a cabo es hallando el equilibrio entre el beneficio personal de los pacientes tratados y el uso responsable de los recursos sanitarios que, como sabemos, son limitados.

## OBJETIVOS

Descripción de la utilización de EPO y evaluación de su efectividad en las Unidades clínicas de Oncología y Hematología de un hospital general y propuesta de algoritmo de tratamiento con EPO basado en las recomendaciones de la ASCO.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes que precisaron tratamiento de soporte con EPO pertenecientes a las Unidades de Oncología y Hematología del Hospital Universitario de Puerto Real en Cádiz (HUPR), hospital general de especialidades de 411 camas, durante el año 2001.

Se emplearon las bases de datos de oncohematología y de pacientes externos para conocer a qué pacientes se les administró EPO. La recogida de datos se realizó por medio de la consulta de la historia clínica del paciente y, cuando fue necesario, se revisó el Banco de Sangre para determinar si precisaron transfusiones durante el periodo en estudio.

Se analizaron las hemoglobinas basales atendiendo a su distribución por diagnósticos y la implicación de los derivados de platino en los esquemas terapéuticos empleados.

El indicador de efectividad del tratamiento con EPO se definió como un incremento de la hemoglobina basal igual o superior a 2 g/dl en un periodo de 4-8 semanas, y que no se precisaran o al menos disminuyeran las transfusiones sanguíneas.

Se estudió la relación entre los valores de efectividad de EPO y la hemoglobina basal que originó el inicio del tratamiento, estratificando los niveles de hemoglobina en: < 10 g/dl, 10-11 g/dl, > 11-12 g/dl y > 12 g/dl. Se propuso un algoritmo o árbol de decisión para la utilización de EPO en pacientes oncohematológicos con quimioterapia basándose en las recomendaciones de la ASCO, ASH y de la NCCN.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático EPI info v.6 y el estadístico de elección empleado fue  $\chi^2$ . La variable independiente se identificó con los niveles de hemoglobina y la variable dependiente con la respuesta o ausencia de la misma a EPO.

De los cuatro intervalos de niveles de hemoglobina iniciales se tuvo que pasar a sólo dos, debido a que el pequeño número de pacientes (en algún caso inferior a 5 por intervalo de hemoglobina) nos impedía aplicar dicho estimador.

El primer intervalo incluyó a los pacientes que iniciaron tratamiento con EPO con niveles de hemoglobina  $\leq 11$  g/dl, y el segundo intervalo recogió a los que iniciaron tratamiento con niveles  $>11$  g/dl. De esta manera aseguramos una mayor potencia en el análisis para determinar si existe relación entre niveles de hemoglobina con los que se comienza el tratamiento y efectividad.

## RESULTADOS

El número de pacientes en tratamiento quimioterápico fue de 353 pacientes (Tabla I), de los cuales 307 (87%) se correspondían con diagnósticos oncológicos y el resto a neoplasias hematológicas. En oncología los pacientes tratados con EPO fueron 67 (22%) y los diagnósticos que más demandaron su uso fueron: cabeza-cuello 17 (53%), genitourinario 7 (39%), pulmón 17 (39%), ginecológico 6 (35%) y colorrectal 8 (17%).

En hematología los pacientes que recibieron EPO fueron 12 (26%) de los cuales 10 (53%) estaban diagnosticados de mieloma múltiple.

La falta de seguimiento y la dificultad de acceder a las historias clínicas de algunos de los 79 pacientes que inicialmente se trataron con EPO fueron los motivos por los que se evaluaron solamente a 54 pacientes. Los datos demográficos de los pacientes evaluados se corresponden con un 65% de hombres (71% en oncología y 29% en hematología) y 35% de mujeres (29% en oncología y 71% en hematología). La mediana de edad se sitúa en los 59 años. La distribución por origen del diagnóstico fue del 83% en el área oncológica (Tabla II). Los resultados de efectividad global fueron de un 57% (60% en oncología y 44% en hematología), en cuanto a la distribución de la prescripción de EPO según la hemoglobina basal

**Tabla I.** Distribución de pacientes con EPO entre tipos de tumor

| Tumor                       | Pacientes | Pacientes con EPO | %  |
|-----------------------------|-----------|-------------------|----|
| Mama                        | 130       | 10                | 8  |
| Colorrectal                 | 47        | 8                 | 17 |
| Pulmón                      | 44        | 17                | 39 |
| Cabeza-cuello               | 32        | 17                | 53 |
| Genitourinario              | 18        | 7                 | 39 |
| Ginecológico                | 17        | 6                 | 35 |
| Gástrico                    | 5         | 0                 | –  |
| Suprarrenal                 | 4         | 0                 | –  |
| Partes blandas              | 4         | 0                 | –  |
| Desconocido                 | 2         | 1                 | 50 |
| Mediastino                  | 2         | 1                 | 50 |
| Páncreas                    | 2         | 0                 | –  |
| <i>Subtotal oncología</i>   | 307       | 67                | 22 |
| Mieloma                     | 19        | 10                | 53 |
| Linfoma no Hodgkin          | 18        | 0                 | –  |
| Linfoma de Hodgkin          | 7         | 1                 | 14 |
| LMC                         | 2         | 1                 | 50 |
| <i>Subtotal hematología</i> | 46        | 12                | 26 |
| <i>Total</i>                | 353       | 79                | 22 |

(Fig. 1), que es la que motivó dicha prescripción, el 41% de todos los pacientes evaluados iniciaron tratamiento con EPO en valores de hemoglobina menores a 10 g/dl, el 28% se movió entre valores de 10-11 g/dl, un 20% estuvo en el rango  $>11-12$  g/dl y finalmente hubo un 11% con valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl.

Al realizar este análisis por unidades clínicas, la distribución de la prescripción de EPO en hematología estuvo siempre por debajo de 10 g/dl, no así en el caso de la unidad oncológica que inició tratamiento en todos los intervalos de hemoglobina (Fig. 2).

**Tabla II.** Efectividad de EPO según diagnóstico en pacientes evaluados

| Tumor                     | Pacientes | Efectivo | No efectivo | % efectividad |
|---------------------------|-----------|----------|-------------|---------------|
| Mama                      | 5         | 4        | 1           | 80            |
| Colorrectal               | 4         | 4        | 0           | 100           |
| Pulmón                    | 10        | 6        | 4           | 60            |
| Cabeza-cuello             | 16        | 8        | 8           | 50            |
| Genitourinario            | 4         | 2        | 2           | 50            |
| Ginecológico              | 3         | 2        | 1           | 66            |
| Gástrico                  | 1         | 0        | 1           | 0             |
| O. desconocido            | 1         | 1        | 0           | 100           |
| Mediastino                | 1         | 0        | 1           | 0             |
| <i>Total oncología</i>    | 45        | 27       | 18          | 60            |
| Mieloma                   | 7         | 4        | 3           | 57            |
| Linfoma de Hodgkin        | 1         | 0        | 1           | 0             |
| Leucemia mieloide crónica | 1         | 0        | 1           | 0             |
| <i>Total hematología</i>  | 9         | 4        | 5           | 44            |
| <i>Total</i>              | 54        | 31       | 23          | 57            |

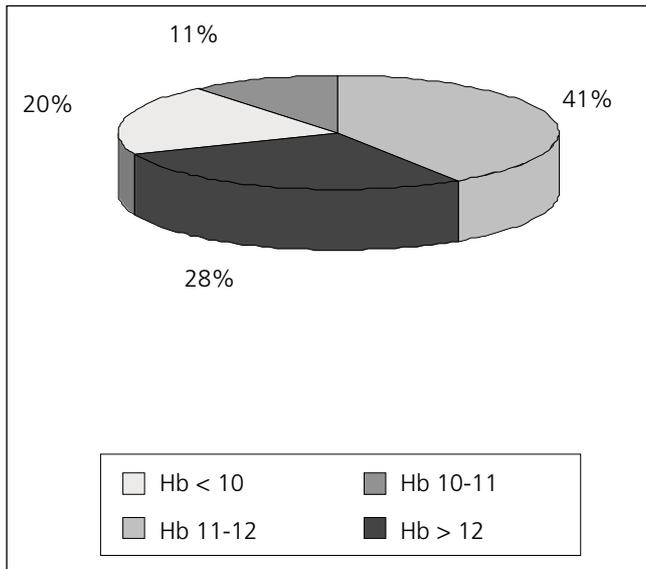


Fig. 1.- Distribución EPO según hemoglobina basal.

En la tabla III se describen los resultados de efectividad alcanzados en oncología, y encontramos un rango de valores de efectividad similar, 61-72%, en los tramos de hemoglobina < 10 g/dl, > 10-11 g/dl y > 12 g/dl pero un valor mucho menor, 17%, a niveles de hemoglobina > 12 g/dl.

En el análisis estadístico, la estimación de la prueba de  $\chi^2$  se obtuvo una OR= 1,60 (IC 95% 0,40-6,53) (p = 0,4513) con lo que se determinó que la diferencia de efectividad de EPO por tramos de niveles de hemoglobina no fue estadísticamente significativa.

Respecto a la presencia de platinos en la quimioterapia, se observó que de los 307 pacientes oncológicos, 82

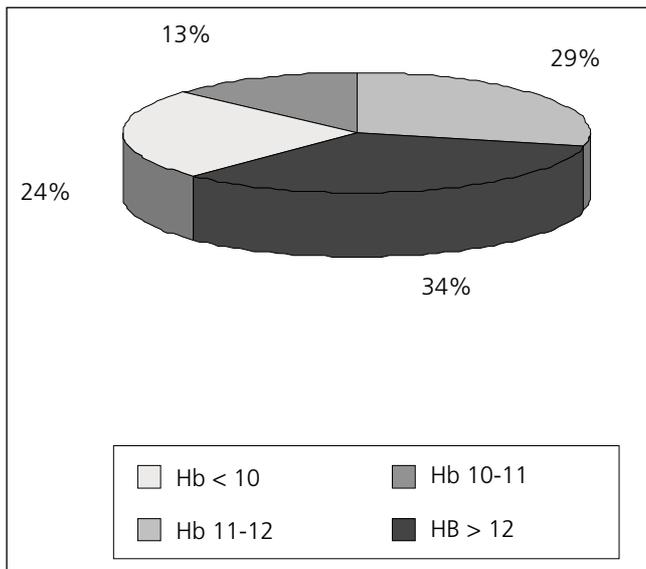


Fig. 2.- Distribución EPO según hemoglobina basal en oncología.

**Tabla III.** Efectividad de EPO según hemoglobina basal en oncología en pacientes evaluados

| Hemoglobina basal (g/dl) | HB < 10 | HB > 10-11 | HB > 11-12 | HB > 12 |
|--------------------------|---------|------------|------------|---------|
| Nº pacientes (%)         | 13 (29) | 15 (33)    | 11 (24)    | 6 (13)  |
| Efectividad (%)          | 61      | 66         | 72         | 17      |

usaron platinos y 31 (38%) de estos necesitaron tratamiento de soporte con EPO, destacando la neoplasia de cabeza-cuello en la que 17 (59%) de los pacientes que tenían derivados de platinos en su quimioterapia se les prescribió EPO (Tabla IV).

**Tabla IV.** Distribución de pacientes con platinos y EPO

| Tumor          | Pacientes | Pacientes con platinos | %  | Pacientes con EPO | %  |
|----------------|-----------|------------------------|----|-------------------|----|
| Mama           | 130       | 11                     | 8  | 1                 | 9  |
| Colorrectal    | 47        | 3                      | 6  | 0                 | -  |
| Pulmón         | 44        | 15                     | 34 | 7                 | 47 |
| Cabeza-cuello  | 32        | 29                     | 90 | 17                | 59 |
| Genitourinario | 18        | 7                      | 39 | 3                 | 43 |
| Ginecológico   | 17        | 15                     | 88 | 3                 | 20 |
| Gástrico       | 5         | 0                      | -  | 0                 | -  |
| Suprarrenal    | 4         | 0                      | -  | 0                 | -  |
| Partes blandas | 4         | 0                      | -  | 0                 | -  |
| O. desconocido | 2         | 1                      | 50 | 0                 | -  |
| Mediastino     | 2         | 1                      | 50 | 0                 | -  |
| Páncreas       | 2         | 0                      | -  | 0                 | -  |
| Total          | 307       | 82                     | 27 | 31                | 38 |

Los esquemas que más precisaron EPO en este diagnóstico fueron carboplatino-vinorelbina (80%) y cisplatino-vinorelbina (56%), en tumores genitourinarios los esquemas que necesitaron EPO fueron carboplatino-metotrexate-vinblastina (50%) y cisplatino-etopósido-bleomicina (50%), seguidos de carboplatino-etopósido (67%) y cisplatino-gemcitabina (50%) en cáncer de pulmón (Tabla V).

Un dato a tener en cuenta es que solamente el 19% de los enfermos con diagnóstico de cabeza-cuello iniciaron tratamiento con EPO a un valor de hemoglobina inferior a 10 g/dl y en otro 19% este hecho ocurrió a niveles de hemoglobina superiores a 13 g/dl (Fig. 3).

Respecto a las transfusiones, de los 54 pacientes tratados con EPO evaluados sólo 9 (17%) las necesitaron, desglosándose en 5 (11%) para el área oncológica y 4 (44%) en hematología.

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo comprobamos que los valores de efectividad en los pacientes evaluados fueron del 57% en

**Tabla V.** Esquemas con platinos según diagnósticos más prevalentes

| Tumor           | Nº pac. | Tipos de esquema            | Nº pac. | Pacientes con EPO | %  |
|-----------------|---------|-----------------------------|---------|-------------------|----|
| Cabeza y cuello | 29      | Carboplatino-5-FU           | 2       | 1                 | 50 |
|                 |         | Carboplatino-vinorelbina    | 5       | 4                 | 80 |
|                 |         | Carboplatino                | 2       | 1                 | 50 |
|                 |         | Cisplatino-vinorelbina      | 16      | 9                 | 56 |
|                 |         | Cisplatino-5-FU             | 4       | 2                 | 50 |
| Genitourinario  | 7       | Carboplatino-MTX-vinblast   | 2       | 1                 | 50 |
|                 |         | Cisplatino-ETOP-bleomicina  | 2       | 1                 | 50 |
|                 |         | Carboplatino-gemcitabina    | 3       | 1                 | 33 |
| Pulmón          | 15      | Cisplatino-etopósido        | 5       | 2                 | 40 |
|                 |         | Cisplatino-gemcitabina      | 2       | 1                 | 50 |
|                 |         | Carboplatino-paclitaxel     | 5       | 2                 | 40 |
|                 |         | Carboplatino-etopósido      | 3       | 2                 | 67 |
| Ginecológico    | 15      | Paclitaxel-carboplatino     | 7       | 2                 | 28 |
|                 |         | Cisplatino                  | 2       | 1                 | 50 |
|                 |         | Paclitaxel-cisplatino       | 3       | –                 | –  |
|                 |         | Cisplatino-5-FU             | 2       | –                 | –  |
|                 |         | Carboplatino-ciclofosfamida | 1       | –                 | –  |

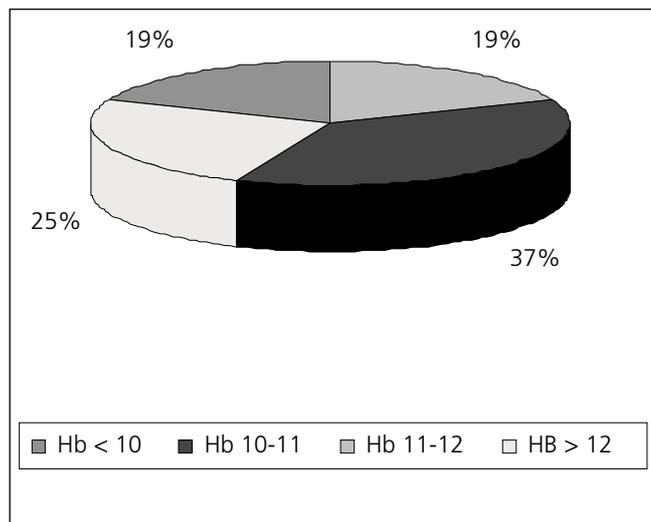


Fig. 3.- Distribución EPO por hemoglobina basal en cáncer de cabeza-cuello.

respuesta global, desglosándose en un 60% para tumores sólidos y un 44% para diagnósticos hematológicos. Estos valores se corresponden con los referenciados en la literatura (15,16), con excepción de los resultados en hematología donde algunos artículos detallan tasas de respuesta del 67% (21) y hasta del 75% (18).

Una posible explicación sería la menor tasa de respuesta a EPO en síndromes mielodisplásicos (sobre todo en aquellos pacientes que han sido transfundidos antes de administrar EPO), aunque la evidencia disponible es limitada (22).

Uno de los factores más importantes causantes de anemia crónica en pacientes oncológicos es la quimioterapia, en concreto la presencia de derivados del platino. A pesar

de que existen trabajos en los que no se aprecian diferencias en la respuesta a EPO entre esquemas que contienen platinos y los que no los contienen (23), los pacientes tratados con platinos pueden responder de una forma más rápida que los tratados con otros tipos de quimioterapia, por lo que pueden verse beneficiados (24). El cáncer de cabeza-cuello es un buen ejemplo para observar cómo pueden influir la presencia de platinos además de los efectos de la radioterapia en el consumo de EPO en nuestros pacientes (53%), convirtiéndose en el diagnóstico oncológico en que más se usó. Se podría argumentar que este incremento del consumo de EPO respecto a otras neoplasias se produce para evitar los efectos negativos de la hipoxia sobre la radiosensibilidad del tejido tumoral, ya que existe evidencia sobre el impacto negativo de bajos niveles de hemoglobina sobre tasas de respuesta, control local y supervivencia (25).

Por tanto, la menor cantidad de pacientes que iniciaron tratamiento por debajo de 10 g/dl, sólo un 19%, y esa misma proporción registrada en los que se trataron con niveles superiores a 13 g/dl (en el límite de la normalidad) podría explicarse por la necesidad de conseguir niveles de hemoglobina lo más altos posibles por las razones expuestas anteriormente.

No obstante, para confirmar esto es imprescindible que se realicen estudios suficientemente grandes (ensayos clínicos en fase III) que demuestren la relación directa entre la asociación de radioterapia y los resultados obtenidos tras la administración de EPO, evaluados por estratos o subpoblaciones, expresando el beneficio obtenido en términos de supervivencia y calidad de vida, y hasta que no obtengamos dichos resultados, vemos una clara necesidad de implantar un protocolo de utilización de EPO, sobre todo en este diagnóstico.

Respecto al cáncer de pulmón, los esquemas con plati-

nos en los que porcentualmente se administró más EPO han sido carboplatino-etopósido (67%), cisplatino-gemcitabina (50%) y carboplatino-paclitaxel (49%) que se correspondían con los más frecuentes recogidos en bibliografía (1,26).

Los esquemas más empleados en los tumores ginecológicos subsidiarios de utilización de EPO fueron cisplatino (50%) y paclitaxel-carboplatino (28%), que si los comparamos con los resultados obtenidos en otros trabajos, concretamente en cáncer de ovario avanzado, el platino en monoterapia suele estar asociado a una menor incidencia de anemia grado 1 ó 2 (8-10,9 g/dl Hb) (8%) y grado 3 ó 4 (< 6,5 -7,9 g/dl Hb) (2%) (12) y la combinación entre el taxano y el carboplatino presenta una mayor incidencia de anemia grado 1 ó 2 (51%) y de grado 3 (2%) (12), por lo que observamos una tendencia inversa en el uso de EPO en nuestros pacientes respecto a bibliografía.

Solamente un 29% de los pacientes evaluados con tumores sólidos comenzó su tratamiento con EPO a un nivel de hemoglobina igual o inferior a 10 g/dl, porcentaje muy inferior al aparecido en los estudios en los que se basan las recomendaciones de práctica clínica de la ASCO y la ASH (17), que fue de un 62% (1.188) de los 1.927 pacientes evaluados.

Entre 10-12 g/dl se encontraron un 58% de nuestros pacientes oncológicos, comparado con un 22% (17) de dichas recomendaciones y por último, en el tramo de más de 12 g/dl iniciaron terapia con EPO un 13%, valor similar al de las propuestas de la ASCO, donde la iniciaron un 16% de la población de sus estudios (17).

Podemos observar que en la distribución de la efectividad por tramos de niveles de hemoglobina basal, los mejores resultados ocurrieron en niveles de hemoglobina < 12 g/dl. La aplicación del estadístico de contraste  $\chi^2$  no demostró significación estadística de efectividad entre los distintos tramos de hemoglobina, hecho atribuible mayormente al escaso número de pacientes evaluados (sólo 45 en oncología) que a una efectividad independiente del nivel basal de hemoglobina.

Hay que señalar que en el área hematológica todos los tratamientos con EPO se realizaron por debajo de 10 g/dl de hemoglobina, cumpliendo con las recomendaciones de práctica clínica de la ASCO y la ASH.

Todos los ensayos clínicos revisados (17) suspendieron EPO a partir de 12 g/dl de hemoglobina, y como se ha mencionado anteriormente, algunos estudios observacionales (1,15) sugerían que podía haber beneficios en la calidad de vida aumentando la hemoglobina por encima de dicho valor, pero no existe ningún ensayo clínico controlado randomizado que demuestre que dicho aumento rutinario por encima de 12 g/dl sea beneficioso, aparte de que no estaría exento de presentar efectos adversos derivados de la posible concentración sanguínea como coagulopatías e hipertensión. Por tanto, la duración del tratamiento con EPO se estimaría hasta que se alcanzara dicho nivel de 12 g/dl o valores próximos a él.

La calidad de vida asociada a niveles de Hb no se pudo evaluar debido fundamentalmente a la escasez de tiempo,

personal y a la dificultad inherente de validar los tests disponibles (FACT-an) para aplicarlos a nuestro entorno, lo que nos impidió deducir de nuestra muestra que el aumento del nivel de Hb se tradujera en una mejora de la calidad de vida.

La disminución de las necesidades transfusionales no se pudo determinar en nuestros pacientes evaluados, ya que no teníamos el histórico de sus transfusiones y en la mayoría de ellos se remontaban a varios años atrás. En cuanto a las transfusiones propiamente dichas, un 17% de nuestros pacientes evaluados tratados con EPO las necesitaron, siendo los tumores hematológicos los que porcentualmente tuvieron mayor necesidad de ellas (44%), lo cual puede deberse a que los pacientes hematológicos se encontraban siempre por debajo de 10 g/dl de hemoglobina al iniciar tratamiento como se ha mencionado anteriormente, por lo que se encontraban en peores condiciones que los pacientes oncológicos (71% comenzó EPO a niveles de Hb >10 g/dl).

En definitiva, para evitar su uso indiscriminado se hace inevitable la implementación de recomendaciones de práctica clínica que acoten perfectamente el empleo de la EPO y que nos indiquen:

1. Pacientes que sean subsidiarios de iniciar tratamiento (delimitando un nivel de hemoglobina basal de inicio y una hemoglobina techo de interrupción), teniendo en cuenta que la efectividad de EPO se ha definido como un aumento de al menos 2 g/dl en los niveles de hemoglobina tanto en las recomendaciones de práctica clínica de la ASCO y de la ASH (17) como en la valoración de la eritropoyetina en la anemia tumoral por parte del Instituto de Tecnología y Desarrollo de la Academia Austriaca de las Ciencias (27).

2. Dosis apropiadas (tanto en respondedores como en no respondedores) y duración del tratamiento. Aunque en este trabajo no se hayan recogido datos referentes a la posología, las recomendaciones clínicas del panel de expertos de la ASCO y la ASH proponen la administración de 150 U/kg 3 veces por semana durante un mínimo de 4 semanas, aumentándose a 300 U/kg en aquellos no respondedores en otras 4-8 semanas adicionales. La opción de una única administración semanal (40.000 U/semana) se puede considerar, pero los estudios reflejan menor evidencia que la anterior pauta (17).

3. Factores pronósticos de respuesta y evaluación de la respuesta.

Hasta la fecha no existen datos que soporten el uso de los niveles de EPO endógenos para ayudarnos a identificar pacientes respondedores, excepto en síndromes mielodisplásicos (17), aunque otros estudios, preferentemente en hematología (28,29) indican qué pacientes con elevados niveles de EPO antes del tratamiento son susceptibles de obtener tasas de respuesta inferiores, y en otros (24) se expone que la combinación de los niveles basales de EPO y el incremento en hemoglobina o en receptores de transferrina después de 2 semanas de tratamiento pueden ser buenos factores pronósticos.

Por todo lo anterior, y partiendo de los resultados en nuestra población de estudio, proponemos un algoritmo de tratamiento con EPO (Fig. 4) basándonos en las recomen-

daciones de la ASCO, ASH y de la NCCN que sirva como herramienta para un uso racional de la eritropoyetina.

Teniendo en cuenta que el factor limitante de respuesta a EPO más importante es la deficiencia funcional de hierro (desequilibrio entre las necesidades de hierro en la médula eritropoyética y su aporte exógeno), el cual depende del nivel de los almacenes de hierro y su grado de movilización (24), se recomienda que antes de tratar con estimulantes de la eritropoyesis se identifique claramente su origen para descartar anemias por déficit de hierro (o por déficit de folatos, vitamina B<sub>12</sub>, por hemorragias ocultas o por hemolisis) y se administre ya sea por vía oral o IV suplementos de hierro para evitar la falta de eficacia de la eritropoyetina.

En el caso de presentarse deficiencias de hierro con índice de saturación de transferrina inferior o igual al 20% y/o niveles de ferritina sérica inferiores a 100 ng/mL (30), se administrarían suplementos de hierro orales o parenterales.

La dosis de inicio sería de 10.000 U (150 U/kg para pacientes con peso de 70 kg) 3 veces/semana, que podría aumentarse a 20.000 U (300 U/kg para pacientes con peso de 70 kg) 3 veces/semana si el paciente no experimentara una subida de hemoglobina al menos de

2 g/dl después de 4 semanas de terapia. Si el paciente sigue sin responder a esta última dosis, podría considerarse como no respondedor y habría que suspender el tratamiento.

Otro aspecto importante en el uso de EPO en oncohematología es el económico. Los estudios que determinan su coste-efectividad ofrecen resultados variables: por un lado establecen que el uso de EPO conjuntamente con transfusiones es un 20% más coste-efectiva que la transfusión solamente (31) (refiriéndose al coste de lograr un determinado aumento de hemoglobina. No se tienen en cuenta gastos como el coste del fármaco, atención médica, pruebas de laboratorio, tiempo del paciente, etc.) y en otro estudio (32) el coste incremental de EPO por año de vida ganado ajustado por calidad podría ser mayor de 100.000 dólares en el tratamiento o prevención de la anemia relacionada con el cáncer con lo cual los autores concluyen que no es coste-efectiva.

Estas cifras económicas tan importantes podrían mejorar si el uso de EPO se centrara en aquellos pacientes que más pudieran beneficiarse del tratamiento, y esto sólo ocurrirá cuando se tengan resultados de más trabajos

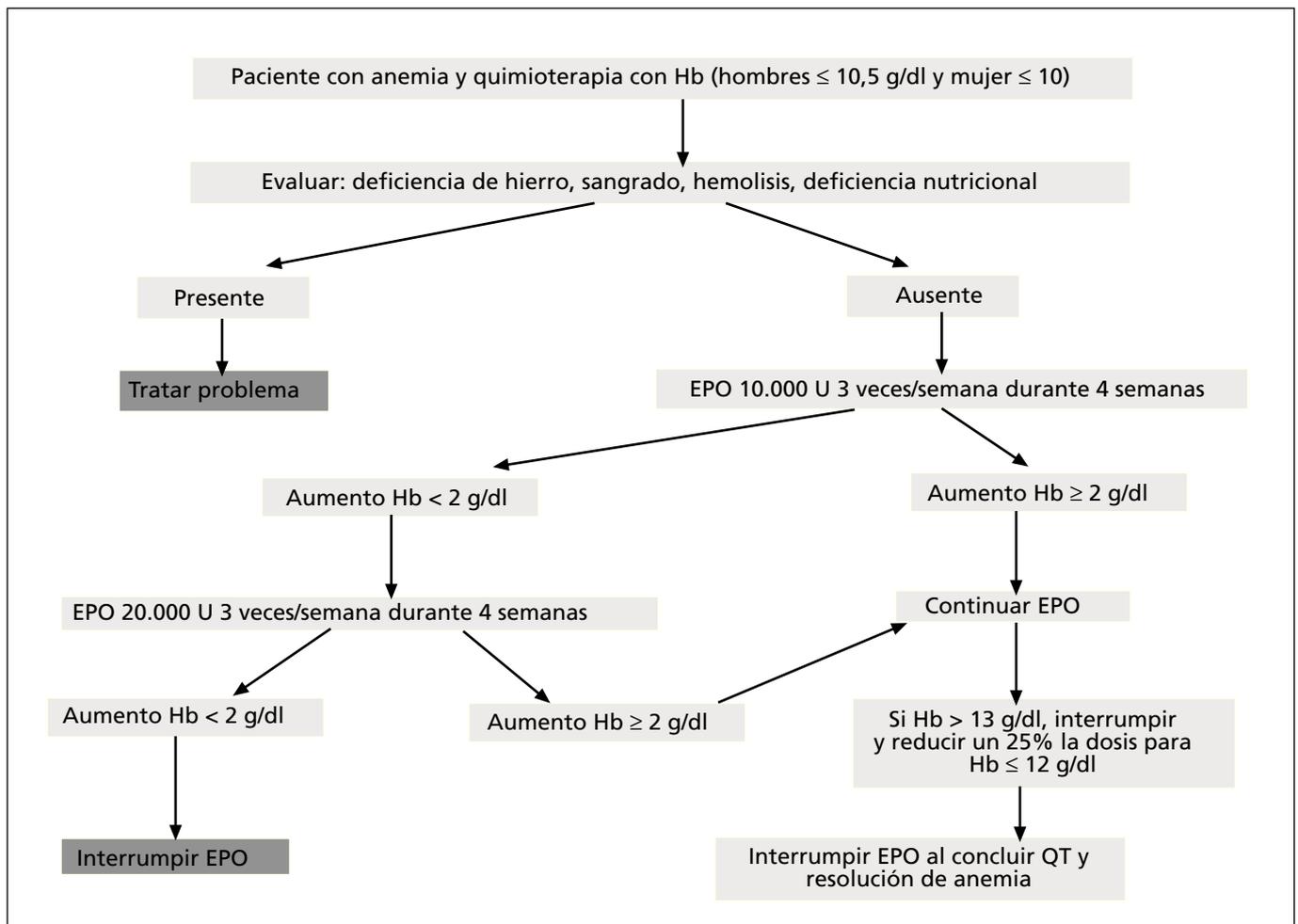


Fig. 4.- Algoritmo de tratamiento con EPO.

sobre factores pronósticos de respuesta tempranos, fiables y razonablemente factibles.

Las limitaciones de este trabajo, tales como su reducido tamaño, deben impulsarnos a realizar nuevos estudios donde se tengan en cuenta otros factores que normalmente en los demás trabajos revisados no aparecen, como es el caso de la diferencia fisiológica en los valores de hemoglobina entre hombres y mujeres u homogeneizar la forma de presentar los resultados o los criterios de inclusión.

## CONCLUSIONES

1. El porcentaje de fracaso, 40% en oncología y 56% en hematología, unido a su alto coste, demuestra que es preciso incrementar la búsqueda de factores pronósticos

que favorezcan la selección de los individuos beneficiarios de esta terapéutica.

2. El porcentaje de pacientes oncológicos con hemoglobina basal < 10 g/dL es reducido, sólo del 29%. Se debe consensuar la hemoglobina basal de inicio y la hemoglobina techo interrupción del tratamiento.

Sería razonable comenzar a tratar cuando los niveles de hemoglobina empiezan a bajar de 10 g/dl, reservándose la decisión de tratar con EPO por encima de 10 g/dl en los pacientes con anemia menos severa (10-12 g/dl) cuando las circunstancias clínicas del paciente así lo aconsejaran.

3. En los protocolos de uso deben quedar claros los conceptos de tratamiento, profilaxis primaria y secundaria, los cuales ayudarán a la elaboración de algoritmos de tratamiento.

## Bibliografía

- Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (10): 3412-25.
- Engert A. Recombinant human erythropoietin as an alternative to blood transfusion in cancer-related anemia. *Dis Manage Health Outcomes* 2000; 8 (5): 259-72.
- Koeller JM. Clinical guidelines for the treatment of cancer-related anemia. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (1): 156-9.
- Erslev AJ. Erythropoietin and anemia of cancer. *Eur J Haematol* 2000; 64: 353-58.
- Gastineau DA, Hoagland HC. Hematologic effects of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992; 19: 543-50.
- Sears DA. Anemia of chronic disease. *Med Clin North Am* 1992; 76: 567-9.
- Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II toxicity, response and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-70.
- Wood PA, Hrushesky WJM. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 1650.
- Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303-11.
- Means Jr RT. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol* 1999; 70: 7-12.
- Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998; 25 (Supl. 7): 2-6.
- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616-34.
- Klein HG. Immunologic aspects of blood transfusions. *Semin Oncol* 1994; 21 (Supl. 3): 16-20.
- Marsh WA, Rascati KL. Meta-Analyses of the effectiveness of Erythropoietin for End-Stage Renal disease and cancer. *Clinical Therapeutics* 1999 21 (9): 1443-55.
- Glaspy J, Bukowsky R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1218-34.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingstone RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-82.
- Rizzo D, Lichtin AE, Woolf SH, 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; 20 (19): 4083-107.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
- Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, et al. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer* 1994; 73: 2535-42.
- Ludwig H, Sundal E, Pecherstorfer, et al. Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anemia with and without concomitant cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 1995; 76: 2319-29.
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486-94.
- Rizzo JD, Seidenfeld J, Piper M, et al. Erythropoietin: a paradigm for the development of practice guidelines. *American Society of Hematology. Hematology* 2001: 10-30.
- Glaspy J, Degos L, Dicato M, et al. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum-and nonplatinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. *The Oncologist* 2002; 7: 126-35.
- Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin Oncol* 1998; 25 (3 Supl. 7): 27-34.
- Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *The Oncologist* 2000; 5 (Supl. 2): 13-8.
- Del Mastro L, Gennari A, Donati S. Chemotherapy of non-small cell lung cancer: role of erythropoietin in the management of anemia. *Ann Oncol* 1999; 10 (Supl 5): S91-4.
- Jonas S, Wild C. Eritropoyetina en anemia tumoral; una valoración. Instituto de tecnología y desarrollo de la academia austriaca de las ciencias. Viena, Junio de 2000.
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors. *Ann Oncol* 1993; 4: 161-7.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86: 4446-53.
- Cancer and treatment-related anemia. Practice guidelines in oncology. Version 1.2002. National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
- Cremaux P-Y, Finkelstein SN, Berndt ER, et al. Cost effectiveness, quality adjusted life-years and supportive care: recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anemia. *Pharmacoeconomics* 1999; 16 (5 Pt 1): 459-72.
- Barosi G, Marchetti M, Liberato NL, et al. Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy induced anemia. *Br J Cancer* 1998; 78 (6): 781-87.