

ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ERITROPOYETINA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Sevilla Azzati, E., *Doctora en Farmacia, Farmacéutico Adjunto, Servicio de Farmacia;*
Del Hoyo Gil, L., *Licenciado en Farmacia, Becario, Servicio de Farmacia.*

Hospital 12 de Octubre. Madrid. En representación del Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO), zona Centro y Canarias.

Palabras clave:

Eritropoyetina. Anemia. Cáncer. Estudio de utilización.

Resumen:

El presente trabajo tiene como objetivo el conocer el perfil de utilización de eritropoyetina en pacientes oncológicos en 15 hospitales que forman parte de un grupo de trabajo. Se recogieron los datos de los pacientes que utilizaron eritropoyetina desde el 1 de enero al 30 de junio de 1999. Noventa y dos pacientes fueron valorables. El perfil de utilización de eritropoyetina se ajustó a las indicaciones aprobadas en España en el momento del estudio en un 52% de los casos. Los niveles de hemoglobina a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento se comportaron como un factor predictivo de la respuesta a la EPO (116% en los pacientes respondedores frente al 101% en los no respondedores), resultando de un 59,1% en anemia. La duración de los tratamientos fue similar en ambos casos (cincuenta y cuatro frente a cincuenta y dos días). En los pacientes en los que se utilizó la EPO de forma profiláctica la hemoglobina final fue el 96% de la inicial, pero la duración del tratamiento fue mucho mayor (ciento catorce días). Es necesario establecer criterios de selección de pacientes y monitorizar estrechamente los resultados.

UTILIZATION STUDY OF ERYTHROPOIETIN IN CANCER PATIENTS

Key words:

Erythropoietin. Anemia. Cancer. Utilization study.

Summary:

The aim of the present study was to determine the utilization profile of erythropoietin in cancer patients in 15 hospitals forming part of a study group. Data were collected from patients administered erythropoietin from January 1 to June 30, 1999. Ninety-two patients were suitable for evaluation. In 52% of the patients, the utilization profile of erythropoietin was in line with approved indications in Spain at the time of the study. Hemoglobin levels four weeks after the start of treatment were a predictive factor for response to erythropoietin (116% in responders compared with 101% in non-responders) and was 59% in patients with anemia. Treatment duration was similar in both cases (54 versus 52 days). In patients in whom erythropoietin was administered as prophylactic treatment, final hemoglobin was 96% of the initial level but treatment duration was much longer (114 days). Patient selection criteria should be established and results of treatment should be closely monitored.

Farm Hosp 2000;24(6):398-405

Correspondencia: Esperanza Sevilla. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid.

Fecha de recepción: 23-6-00

Este trabajo ha sido subvencionado, en parte, por una beca de laboratorios Amgen.

INTRODUCCIÓN

La anemia asociada al cáncer es una de las manifestaciones que más negativamente inciden en la calidad de vida del paciente oncológico. La etiología de la anemia en estos pacientes es multifactorial. Por una parte existen factores derivados de la evolución de la propia enfermedad (sangrado, alteración en la ingesta de ali-

mentos, pobre estado nutricional, infiltración tumoral de la médula ósea, etc.) que puede originar una disminución de la eritropoyesis. Por otra parte, la toxicidad hematológica por los tratamientos quimio y radioterápicos. Este problema afecta tanto la calidad de vida del paciente por la sintomatología asociada a la misma (fatiga, letargia, depresión) como al propio tratamiento quimioterápico al tener que reconsiderar las dosis de los fármacos citostáticos. La anemia crónica del cáncer se caracteriza por la presencia de niveles endógenos bajos de eritropoyetina y, como consecuencia, síntomas tales como la hipoxia generalizada y la fatiga (1). Diferentes factores tales como el tipo de neoplasia o el tipo e intensidad de la quimioterapia administrada influyen en la prevalencia de la anemia (2).

El tratamiento clásico de la anemia es la administración de concentrados de hemáties, pero este tratamiento presenta los riesgos asociados a los tratamientos con derivados de la sangre: posibilidad de infecciones por HIV, hepatitis B o C, citomegalovirus, etc., y la necesidad de vía i.v. y por tanto de atención hospitalaria. Por ello no se usa rutinariamente cuando el paciente sufre de anemia en grado leve o moderado. En estos casos la administración subcutánea de eritropoyetina se presenta como una alternativa terapéutica para elevar los niveles de hemoglobina, disminuir los síntomas asociados a la anemia y reducir los riesgos asociados a las transfusiones sanguíneas (3), con la ventaja de no requerir atención especializada para su administración.

El principal inconveniente del uso de la eritropoyetina es su coste, por lo que resulta necesario identificar qué grupos de pacientes se beneficiarán potencialmente del tratamiento con ella, conocer factores predictivos de la respuesta y realizar el seguimiento de los resultados de su utilización en los pacientes.

En este contexto, dentro de las actividades de trabajo del Grupo GEDEFO (Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica), nos planteamos la necesidad de conocer el perfil real de utilización de la eritropoyetina (EPO) en pacientes oncológicos tratados en nuestros hospitales y al mismo tiempo determinar, si es posible, los resultados terapéuticos que se derivan de su utilización.

MÉTODO

El estudio se diseñó como un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo y concurrente entre hospitales pertenecientes al grupo de trabajo (GEDEFO) de la zona Centro y Canarias que voluntariamente desearon participar. El estudio se coordinó desde el servicio de farmacia del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Los datos de los pacientes oncológicos en tratamiento con eritropoyetina se recogieron en una hoja de datos diseñada al efecto y que todos los participantes en el estudio consensuaron previamente (anexo 1).

La muestra del estudio consistió en aquellos pacientes oncohematológicos que recibieron EPO durante el

período comprendido entre el 1 de enero al 30 de junio de 1999. El seguimiento se realizó durante el tiempo que duró su tratamiento: de forma retrospectiva en aquellos pacientes que ya se encontraban en tratamiento al inicio del estudio y concurrente en aquellos que lo iniciaron posteriormente. El período de seguimiento abarcó idealmente la totalidad del tratamiento, siendo como mínimo de un mes en los pacientes reclutados más tardíamente. El plazo para el seguimiento de los pacientes concluyó en noviembre de 1999.

Las fuentes de información utilizadas para la realización del estudio fueron los registros de dispensación de EPO a pacientes externos (por ser la EPO un fármaco de uso hospitalario), los registros de quimioterapia administrada (unidad de citostáticos) y las historias clínicas de los pacientes.

Los resultados obtenidos se evaluaron siguiendo criterios preestablecidos en cuanto a la calidad de la prescripción, teniendo en cuenta, como criterio de evaluación, las indicaciones autorizadas en España para pacientes oncohematológicos (tratamiento de la anemia inducida por cisplatino o sus derivados) (4). El valor límite para considerar anemia en estos pacientes se situó en 10,5 g/dl. Por otra parte se intentó valorar la efectividad de dichos tratamientos en cuanto a criterios objetivos. Estos criterios fueron los siguientes: se consideró que el tratamiento fue eficaz si los niveles de hemoglobina/reticulocitos aumentan más de 1 g/dl o 40.000 células/ μ l, respectivamente, tras cuatro semanas de tratamiento o después de ocho semanas tras cambio de dosis, siempre y cuando estos niveles no se deban a transfusión sanguínea. En el caso de que se hubiera administrado sangre, la eficacia se valoró por el perfil analítico en los períodos de tiempo entre transfusiones.

RESULTADOS

Participaron en el estudio un total de 15 hospitales que aportaron 97 pacientes (anexo 2) de los que 92 resultaron valorables para la eficacia. En un paciente se utilizó EPO como tratamiento compasivo para un síndrome mielodisplásico y en otro el origen de la prescripción fue insuficiencia renal, aunque el paciente también tenía un cáncer. En los demás casos las hojas de recogida de datos estaban incompletas.

Las características de los pacientes aparecen en la tabla 1.

La indicación del uso de EPO fue principalmente el tratamiento de la anemia (66 pacientes). En 27 pacientes la EPO se utilizó como profilaxis para evitar la anemia inducida por la quimioterapia. La distribución de pacientes y las indicaciones recogidas en cada hospital se muestra en la figura 1.

No se registró ningún efecto adverso grave. Sólo un caso de náuseas y astenia intensa que se atribuyó a EPO y originó la suspensión del tratamiento. Por otra parte son muy escasas las referencias en las historias de los

Anexo 1. Estudio de utilización de eritropoyetina en pacientes oncológicos

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	
Hospital (código):	Iniciales paciente:
N.º historia:	Diagnóstico:
Sexo:	Edad:
Servicio:	
¿Recibe el paciente, EPO junto con tratamiento quimioterápico?	
<input type="checkbox"/> Sí	¿Con CDDP o derivados?: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> No	¿Ha recibido quimioterapia? <input type="checkbox"/> Sí. Fecha último tratamiento <input type="checkbox"/> No
¿Ha recibido transfusiones de sangre previamente al tratamiento con EPO?	
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí ¿Cuántas?
TRATAMIENTO CON EPO	
Inicio:	
Fecha:	Dosis:
Pauta:	
Niveles hemoglobina iniciales	
Hematócrito	Reticulocitos:
Transferrina (*):	
Niveles EPO endógena (*):	
(*) Si se encuentran disponibles.	
Motivo de inicio: <input type="checkbox"/> Profilaxis.	
<input type="checkbox"/> Anemia (hemoglobina < 10 g/dl).	
¿Recibe algún compuesto de hierro?	
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí ¿Cuál?
Dosis	
Pauta	
SEGUIMIENTO (revisar cada cuatro semanas después de iniciado el tratamiento) (**)	
Fecha:	Niveles de hemoglobina:
Hematócrito:	
Reticulocitos:	
Dosis EPO. Igual: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No:	Nuevas dosis
Suplementos de hierro: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No:	Dosis
Fecha:	Niveles de hemoglobina:
Hematócrito:	
Reticulocitos:	
Dosis EPO. Igual: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No:	Nuevas dosis
Suplementos de hierro: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No:	Dosis
Fecha:	Niveles de hemoglobina:
Hematócrito:	
Reticulocitos:	
Dosis EPO. Igual: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No:	Nuevas dosis
Suplementos de hierro: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No:	Dosis
Fecha:	Niveles de hemoglobina:
Hematócrito:	
Reticulocitos:	
Dosis EPO. Igual: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No:	Nuevas dosis
Suplementos de hierro: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No:	Dosis
(**) Consignar otros valores relacionados con el tratamiento si se disponen de ellos (transferrina, niveles de EPO, albúmina, etc.).	

Anexo 1. Estudio de utilización de eritropoyetina en pacientes oncológicos (continuación)

¿Ha necesitado transfusión de sangre en este período?

- No Sí Fecha:
- Fecha:
- Fecha:
- Fecha:

EFFECTOS ADVERSOS***

¿Se registra en la historia algún efecto adverso achacable al uso de eritropoyetina?

- No Sí ¿Cuál?

***NOTA: Sólo si existen datos en la historia del paciente.

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

- Normalización niveles de hemoglobina (alrededor de 12 g/dl).
- Fracaso terapéutico.
- Exitus.
- Otras.

pacientes a mejora de la sintomatología asociada a la anemia.

En la valoración de los resultados de eficacia hemos considerado de forma independiente ambas indicaciones de utilización por ser los objetivos terapéuticos distintos.

Anexo 2. Relación de autores por hospitales participantes

Hospital Insular. Las Palmas de Gran Canaria. Doctoras Arancha Vélaz Suárez y Sonia González Ponsjoan.

Hospital 12 de Octubre. Doctores Esperanza Sevilla y Luis del Hoyo Gil.

Hospital General Gregorio Marañón. Doctoras M.ª Norberta Sánchez Fresneda, Ana Herranz Alonso y M.ª Luisa Martín Barbero.

Hospital La Paz. Doctora Alicia Herrero Ambrosio.

Hospital del Río-Hortega (Valladolid). Doctor Tomás Caro-Patón Carmona.

Hospital Fundación Alcorcón. Doctoras Enriqueta González González y Soledad González del Tánago.

Hospital Virgen de la Concha (Zamora). Doctoras Carmen Eiris Aradas y Carmen Gil Valiño.

Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid). Doctora Rosario Luque Infantes.

Hospital Alarcos. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. Doctora Otilia Santos Hernández.

Hospital de Móstoles. Doctora María Segura Bedmar.

Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Doctor Javier Merino Alonso.

Hospital Virgen de la Salud (Toledo). Doctoras Sagrario Perea y Ana Rosa Rubio Salvador.

Hospital General Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real). Doctor Juan Carlos Valenzuela Gámez.

Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo). Doctora M.ª Antonio Berrocal Jabato.

Fundación Jiménez Díaz. Doctor Fernando Piedra Sánchez.

Utilización de EPO en anemia

En 66 pacientes (44 hombres y 22 mujeres) se utilizó la EPO como tratamiento de la anemia. Cuarenta y ocho de estos pacientes estaban recibiendo quimioterapia con cisplatino o derivados, siete recibían quimioterapia sin derivados de platino y en 11 casos no recibían quimioterapia asociada, aunque la habían recibido previamente. Es decir, en sentido estricto, la adecuación de la utilización de EPO a las indicaciones autorizadas en España es del 52,2%. Sin embargo, en la figura 2 se muestran el porcentaje de cumplimiento de dicho criterio en cada hospital. Cabe destacar que en dos de ellos se produce una desviación importante de la utilización

Tabla 1. Características de los pacientes

	Respuesta	No respuesta	Profilaxis
Edad	63 (23,78)	66 (36,87)	51 (14,68)
Sexo:			
— Hombres	29	18	17
— Mujeres	10	9	10
Diagnósticos:			
— CNMP	9	6	5
— CMP	5	5	2
— Cáncer de ovario	4	5	3
— Cáncer de cabeza y cuello	5	0	4
— Linfoma	4	1	0
— Mieloma múltiple	2	2	0
— Sarcoma	0	0	4
— Otros	10	8	9

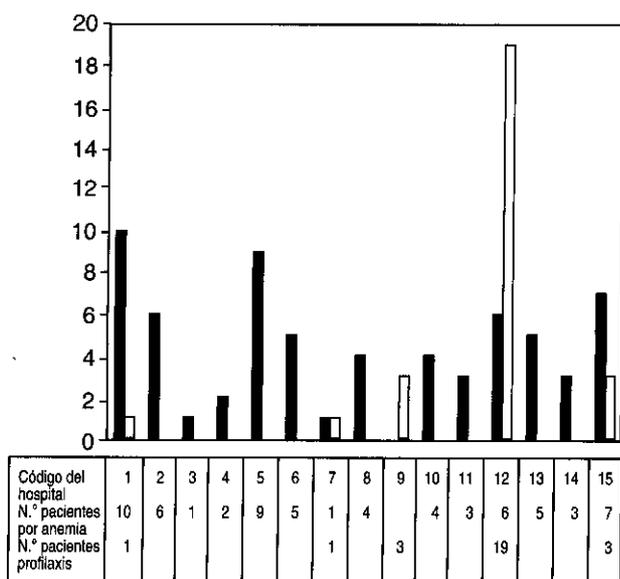


Figura 1.—Distribución de pacientes por indicaciones en los hospitales participantes en el estudio.

de la EPO hacia indicaciones no autorizadas. Sin contar con estos dos hospitales, el porcentaje de adecuación al criterio establecido es del 75%.

Los pacientes que recibieron EPO para la corrección de la anemia inducida por quimioterapia tenían una edad mediana de sesenta y cinco años (veintitrés-ochoenta y siete) y eran tratados fundamentalmente por servicios de oncología (82%). Los niveles de partida de hemoglobina fueron de $9,02 \pm 1,00$ g/dl.

Con respecto a la dosis inicial, en la mayoría de los casos fue de 10.000 UI tres veces/semana, lo que corresponde aproximadamente a 150 UI/kg de peso. En cinco pacientes fue necesario aumentar la dosis a 20.000 UI tres veces/semana para intentar obtener respuesta terapéutica.

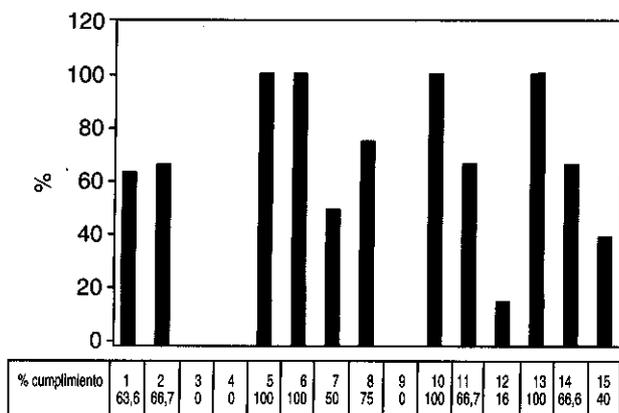


Figura 2.—Cumplimiento de los criterios de indicación de eritropoyetina por hospitales. Número total de pacientes: 92. Índice de cumplimiento global: 52,5%.

Aplicando los criterios de eficacia anteriormente definidos, en 39 pacientes se consiguió aumento de los niveles de hemoglobina (34 a las dosis inicialmente pautadas y cinco después de valoración y modificación de la dosis inicialmente prescritas). En 34 de estos pacientes, además, no fue necesaria la administración de sangre, aunque dos de ellos habían recibido previamente transfusión sanguínea. La eficacia global al tratamiento resulta ser del 59,1% de los pacientes.

Las características de la respuesta al tratamiento aparecen en la tabla 2. En ella se comparan los resultados obtenidos en los 39 pacientes en los que se obtuvo respuesta de los 27 pacientes en los que la utilización de EPO no consiguió aumentar los niveles de hemoglobina.

El origen de la indicación en ambos grupos (respondedor frente a no respondedor) fue prácticamente el mismo: quimioterapia asociada con platino o derivados (79 frente a 63%), quimioterapia asociada sin platino (cinco frente a 18%) y sin quimioterapia asociada (15 frente a 19%). A pesar de que los niveles iniciales de hemoglobina son prácticamente los mismos en ambos grupos, en el grupo de pacientes que no responde el hematocrito inicial es algo más bajo. Los niveles de hemoglobina a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento son claramente más bajos en el grupo de pacientes que no responde.

La suspensión del tratamiento con EPO fue fundamentalmente por la normalización de niveles de hemoglobina (alrededor de 12 g/dl) en el grupo de pacientes donde la EPO resultó eficaz (19 de 37), aunque no se normalizan niveles en cinco pacientes y por finalización de la quimioterapia en cinco. En todos estos casos los niveles de hemoglobina aumentaron con respecto al basal. Siete pacientes continuaban en tratamiento al final del período de recogida de datos y dos fueron *exitus*.

En el grupo de pacientes en los que no se obtuvo respuesta no llegan a normalizarse los niveles de hemoglobina (21 pacientes), tres fueron *exitus* y dos terminaron el tratamiento con quimioterapia sin haber aumentado los niveles basales. En dos pacientes se obtienen normalizaciones de hemoglobina por la administración de sangre.

Sólo en seis pacientes se administra junto con la EPO compuestos de hierro (cuatro de ellos pertenecían al grupo que responde y dos al que no responden).

Utilización en profilaxis

En 27 pacientes la administración de EPO se inició con niveles de Hb superiores a 10,5 g/dl con el fin de evitar la aparición de anemia por causa de tratamiento quimioterápico con derivados de cisplatino (19 pacientes) o sin ellos (ocho pacientes).

Esta indicación no se encuentra en las autorizadas en España (ver nota al final del trabajo). Los 27 pacientes proceden de cinco hospitales, pero es de destacar que sólo uno de ellos incluye a 19 pacientes. Esto es importante porque supone un sesgo importante en la valoración de los resultados globales.

Tabla 2. Características y evolución de los pacientes en tratamiento con EPO por anemia

	Duración (mediana)	Niveles iniciales de hemoglobina	Hematócrito inicial	Variación hemoglobina al primer mes (%)	Variación hemo- globina al final del tratamiento (%)
Eficaz (39 pacientes)	54,5 (19-147)	9,0 + 1,0	27,2 + 3,6	116,2 + 19,8	126,9 + 21,6
No eficaz (27 pacientes)	52 (12-161)	9,0 + 1,0	27,2 + 3,6	101,5 + 21,2	107 + 24,2

Las dosis iniciales de EPO son las habituales, 10.000 UI/tres veces por semana, pero es sorprendente que ya de entrada en nueve casos y sin factores de riesgo aparentes se inicia con dosis superiores (20.000 UI/tres veces por semana).

La edad mediana de estos pacientes es de cincuenta y un (catorce-sesenta y ocho) años y solamente tres de ellos habían necesitado transfusiones sanguíneas previas. En el transcurso del tratamiento quimioterápico y a pesar del uso de EPO, 10 pacientes necesitaron transfusiones para mantener los niveles de hemoglobina. Los niveles iniciales de hemoglobina fueron de 12,3 + 1,1 g/dl y el hematócrito de partida fue de 36,5 + 5,1.

La suspensión del tratamiento con EPO se asoció a normalización de niveles de hemoglobina (> 12 g/dl) en 13 casos, *exitus* en tres y a fin del tratamiento quimioterápico en ocho. A lo largo del tratamiento con EPO (mediana: ciento catorce días) los niveles de hemoglobina finales fueron el 96,4 + 17% de los iniciales.

DISCUSIÓN

La eritropoyetina es una alternativa válida para el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos, especialmente cuando este tratamiento incluye cisplatino. Su utilización se asocia a un aumento de los niveles de hemoglobina y una disminución en los requerimientos transfusionales de los pacientes. Ello se traduce en una mejor calidad de vida en el paciente oncológico (5). En nuestro estudio la respuesta a la EPO cuando se utiliza en el tratamiento de la anemia es del 59,1%, valor que coincide con datos publicados en la literatura (1, 3).

La EPO se ha utilizado también con éxito en la prevención de la anemia en pacientes que van a ser sometidos a tratamientos quimioterápicos intensivos y en radioterapia. Sin embargo, el coste que supone su uso hace necesario seleccionar aquellos pacientes susceptibles de beneficiarse del mismo, por lo que es imprescindible monitorizar periódicamente la respuesta al tratamiento y encontrar factores predictivos de la respuesta (6, 7). En nuestro estudio esta posibilidad se ha utilizado en un 29% de los pacientes.

Aunque existe cierta controversia en cuanto a la dosis inicial de EPO, lo más frecuente es comenzar el tratamiento con 150 UI/kg administrada tres veces por semana por vía subcutánea (8). Habitualmente esta dosis

se redondea a la presentación comercial de 10.000 UI. Sin embargo, algún estudio sugiere que pueden ser igualmente efectivas dosis inferiores (9). Llama la atención que en nueve pacientes procedentes de un mismo hospital se inicia el tratamiento con dosis superiores de 20.000 UI.

En nuestro estudio la primera conclusión es que en los hospitales participantes el cumplimiento del criterio de uso de EPO según las indicaciones autorizadas en España es sólo de un 52% debido a un gran número de pacientes en los que la utilización de EPO se realiza con fines preventivos. Analizando en detalle estos resultados nos encontramos que la inmensa mayoría de prescripciones de EPO como profilaxis proceden de dos hospitales. Excluidos éstos, la práctica habitual en el resto de hospitales participantes en el estudio se acerca más al criterio establecido (75%), siendo las desviaciones debidas a las diferencias encontradas en el uso de EPO junto con quimioterapia y si ésta contiene o no derivados de platino.

Los pacientes incluidos en el estudio son tratados fundamentalmente por servicios de oncología y hematología. Sólo cinco de ellos son tratados en un servicio de radioterapia, y en este caso de manera profiláctica. El uso en radioterapia se basa en que la EPO permitiría teóricamente mejorar la oxigenación del tejido tumoral y, por tanto, aumentar los resultados terapéuticos de la radioterapia sobre ellos, disminuyendo al mismo tiempo los efectos secundarios (10). Esta utilización, si bien avalada por algunos estudios, no puede considerarse como correcta atendiendo a los criterios establecidos en este estudio.

La duración mediana de los tratamientos con EPO entre los grupos de pacientes respondedores y no respondedores es parecida cuando el objetivo terapéutico que se persigue es la corrección de la anemia instaurada (54,2 frente a 52 días). Teóricamente si un paciente no responde durante las cuatro primeras semanas de tratamiento debe ser reevaluado (11), aumentar la dosis de EPO y si al cabo de otras cuatro semanas no se obtiene respuesta suspender el tratamiento (4). Esto significa que la duración máxima teórica de un tratamiento en el que no exista respuesta eficaz debe ser de cuarenta y ocho días. Aunque en términos generales la mediana coincide con este valor, hay que tener en cuenta que en el estudio ha habido pacientes con duraciones mucho más elevadas, incluso de ciento sesenta y un días. Es necesario evaluar periódicamente estos tratamientos

porque puede caerse en el error de mantener innecesariamente un tratamiento prolongado en el tiempo que no a va ser eficaz.

En el caso de los pacientes en los que la EPO se utiliza con fines profilácticos se observa que la duración mediana de los tratamientos es mucho mayor (ciento doce días de mediana). Esto es lógico puesto que en este caso la administración de EPO se mantiene a lo largo del tratamiento quimioterápico y sólo se suspende en caso de disminuciones importantes de la hemoglobina o necesidad de transfusiones frecuentes, lo que evidenciaría una falta de respuesta a la EPO. Es evidente que en estos pacientes no existe un parámetro claro de evaluación de la respuesta, por lo que lógicamente la duración del tratamiento resulta ser más del doble que cuando se utiliza para el tratamiento de la anemia.

Aunque se ha visto la capacidad de la EPO para prevenir la anemia en pacientes oncológicos (12), en este caso la pregunta a responder sería la siguiente: ¿todos estos pacientes se encuentran en riesgo de sufrir una anemia por cáncer? Existen algunas revisiones en la literatura en las que se cuantifica este riesgo en función del tipo de tumor y del tipo de esquema terapéutico a utilizar. Entre los pacientes con tumores sólidos los pacientes con cáncer de pulmón u ovárico son los más propensos a desarrollar anemia (52 y 51%), respectivamente, y, por tanto, son candidatos a requerir un mayor número de transfusiones sanguíneas (28 y 25%) (2), aunque en otros estudios este porcentaje es significativamente menor (5%) (13). Otro grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar anemia son aquellos que parten de niveles bajos de hemoglobina (10-12 g/dl) al comienzo de la quimioterapia (7). Otro factor que influye en gran medida es el tipo de quimioterapia utilizado. El mecanismo por el que el cisplatino induce anemia parece relacionado, además de por la mielosupresión que se produce, por una disminución en la producción endógena de EPO relacionada con daño en los túbulos renales. Por ello, los pacientes que reciben cisplatino desarrollan frecuentemente anemia hasta el punto que las necesidades de transfusión en estos pacientes puede ser del 47 hasta el 100%, según la dosis acumulada de cisplatino y la presencia de otros factores de riesgo como niveles iniciales bajos de hemoglobina, descensos de 1-2 g/dl tras el primer ciclo de tratamiento, edad avanzada y enfermedad avanzada (14). En pacientes que no reciben cisplatino, niveles iniciales de hemoglobina inferiores a 10,5 g/dl o disminuciones superiores a 1,5 g/dl tras el primer ciclo parecen predictivos de la respuesta (15).

La eficacia global del uso de EPO en nuestro estudio es del 59,1% cuando se utiliza como tratamiento de la anemia por quimioterapia. Este dato coincide con el publicado en algunos estudios (14, 16) y refleja que a pesar de que teóricamente la EPO administrada debe aumentar los niveles endógenos de eritropoyetina, esto no siempre es así. Existe un número de pacientes en los que la administración de EPO no conseguirá corregir la anemia. Por ello es necesario responder a la siguiente pregunta: ¿resulta coste-efectivo tratar con EPO a todos

los pacientes sometidos a quimioterapia? La EPO resulta coste-efectiva cuando la efectividad se mide en función del nivel de hemoglobina o a la calidad de vida del paciente (12, 17). Sin embargo, cuando se utiliza como unidad de medida los años de vida ajustados a calidad no es así. Esto es lógico puesto que al tratarse de un tratamiento de soporte este parámetro no tiene mucho sentido (18). Sin embargo, es obvio que de la información disponible se desprende que el uso de la EPO no debe aconsejarse rutinariamente, al menos en pacientes que no presenten otros factores de riesgo añadidos, por lo que es aconsejable la elaboración de protocolos y guías de práctica clínica para la utilización racional de la EPO (5, 19).

Cuando la EPO se utiliza en profilaxis se consigue el objetivo terapéutico, ya que en nuestro estudio los niveles finales de hemoglobina resultan ser prácticamente los de partida, aunque no se evita la transfusión sanguínea que se utiliza en el 37% de estos pacientes.

Los efectos adversos relacionados con la EPO son mínimos. Sólo se recoge un caso de mala tolerancia con náuseas y astenia intensa. A pesar de que sabemos que los efectos adversos leves habitualmente no son registrados en las historias clínicas, la EPO se considera como un fármaco seguro incluso cuando se administra a pacientes ancianos (20, 21).

En cuanto al porcentaje de enfermos tratados con EPO en el contexto global de los pacientes oncológicos, no se ha cuantificado, ya que no era el objetivo inicial del estudio. Dadas las características de los hospitales participantes en el estudio, aquellos que aportan un mayor número de pacientes son también los de mayor nivel asistencial y desarrollo. Sin embargo, 92 pacientes en 15 hospitales a lo largo de nueve meses de estudio permite afirmar que son muy pocos con relación al número total de pacientes oncológicos atendidos en estos mismos hospitales. Es decir, existe una selección previa de los pacientes susceptibles de beneficiarse con el uso de la EPO, aunque se ha visto que los criterios de selección de pacientes no son homogéneos en todos ellos. Otros factores como la dosis inicial, el momento óptimo para iniciar el tratamiento con EPO y los mejores factores predictivos de la respuesta todavía no se encuentran establecidos.

Concluimos indicando lo siguiente:

- Los criterios de utilización en los hospitales según las indicaciones autorizadas en España se cumplen en un 52% de los casos. Sin embargo, estos criterios no son homogéneos en todos los hospitales, existiendo desviaciones importantes en alguno de ellos.
- La eritropoyetina es una alternativa a la transfusión sanguínea como tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos. La respuesta obtenida en estos pacientes es del 59,1%.
- Los niveles de hemoglobina a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento se comportan como un factor predictivo de la respuesta a la EPO cuando se utiliza en tratamiento de la anemia. Es impor-

tante establecer protocolos de utilización y evaluar periódicamente los resultados terapéuticos.

- El uso de la EPO en profilaxis no puede recomendarse como rutinario. Es necesario establecer criterios de selección de pacientes y monitorizar estrechamente los resultados.
- La realización de estudios como éste nos permite establecer los perfiles reales de uso de los medicamentos en los hospitales y detectar diferencias entre ellos. Estos estudios constituyen un punto de partida importante para que el farmacéutico de hospital colabore con los servicios clínicos para la mejora de la calidad asistencial y la racionalización de los recursos terapéuticos disponibles.

NOTA

Una vez concluida la redacción de este trabajo se ha conocido la aprobación en Europa (y después en España) de nuevas indicaciones de eritropoyetina, ampliando su uso para el tratamiento de la anemia y para disminuir los requerimientos transfusionales en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general indique riesgo de transfusión. Sin embargo, no hemos modificado las conclusiones y discusión del trabajo, puesto que cuando se recogieron los datos la indicación de uso de EPO era la descrita en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig H. Epoetin in cancer-related anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Supl 2):85-92.
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J. Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34.
3. Jilani SM, Glaspy JA. Impact of epoetin alfa in chemotherapy-associated anemia. *Semin Oncol* 1998; 25:571-6.
4. Eprex. Ficha técnica. Laboratorios Janssen-Cilag; 2000.
5. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative. Erythropoietin in the management of cancer patients with non-hematologic malignancies receiving chemotherapy. *Cancer prevention & control* 1997;1:241-8.
6. Adamson JW, Ludwig H. Predicting the hematopoietic response to recombinant human erythropoietin (epoetin alfa) in the treatment of the anemia of cancer. *Oncology* 1999;56:46-53.
7. Ray-Coquard IL, Le Cesne A, Rubio MT, Mermet J, Maugard C, Ravaud A, et al. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 1999;17:2840-6.
8. Mantovani G, Ghiani M, Curreli L, Maccio A, Massa D, Succu G, et al. Assessment of the efficacy of two dosages and schedules of human recombinant erythropoietin in the prevention and correction of cisplatin-induced anemia in cancer patients. *Oncol Rep* 1999; 6:421-6.
9. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Cisplatin-associated anaemia treated with subcutaneous erythropoietin. A pilot study. *Br. J Cancer* 1993;67: 156-8.
10. Trodella L, Balducci M, Gambacorta MA, Mantini G. Epoetin alfa in radiotherapy. *Tumori* 1998;84 (Supl 1): S15-9.
11. González-Barón M, Constenla M, Franquesa R, Montalar J, Gili F, Camps C, et al. Epoetin alfa in the treatment of anemia in cancer patients receiving platinum chemotherapy response predicting factors. XXIII Congress ESMO, Abstract núm. 695P; 1998.
12. Barosi G, Marchetti M, Liberato NL. Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998;78:781-7.
13. Locatelli MC, Tedeschi L, Clerici M, Romanelli A, D'Antona A, Labianca R, et al. Cisplatin-associated anaemia in patients with solid tumours. A retrospective evaluation and considerations relative to erythropoietin administration. *Support Care Cancer* 1996;4:218-9.
14. Nowrousian MR. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer related or chemotherapy-induced anaemia in patients with solid tumours. *Med Oncol* 1998;15(Supl 1):S19-28.
15. Bray GL, Reaman GH. Erythropoietin deficiency: a complication of cisplatin therapy and its treatment with recombinant human erythropoietin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:426-30.
16. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyan S, Vadhan-Raj S, 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.
17. Demetri GD, Kris M, Wada J, Degas L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of a disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-25.
18. Cremieux PY, Finkelstein SN, Berndt ER, Crawford J, Slavin MB. Cost effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anaemia. *Pharmacoeconomics* 1999;16:459-72.
19. Spaeth D, Marchal C, Bataillard A, Blanc-Vincent MP. Updating 1999 of standards, options and recommendations for the clinical use of erythropoietin in oncology. *Bull Cancer* 1999;86:631-9.
20. Henry DH, et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy. *Cancer J Sci Am* 1995;1:252.
21. Cascinu S, del Ferro E, Fedeli A, Ligi M, Alessandrini P, Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in elderly cancer patients with cisplatin associated anemia. *Oncology* 1993;52:422-6.