

Estudio de utilización de eritropoyetina en el síndrome mielodisplásico

E. MÁRQUEZ SAAVEDRA, S. ARTACHO CRIADO

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

Resumen

Objetivos: Evaluar la efectividad de eritropoyetina (EPO) y estudiar el grado de aplicación de las recomendaciones publicadas acerca de su utilización en la anemia de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD).

Material y método: Estudio observacional retrospectivo de pacientes con SMD que recibieron al menos una dosis de EPO. Los pacientes se seleccionaron de la base de datos de pacientes externos del servicio de farmacia y se recogieron de la historia clínica sus datos clínicos y farmacoterapéuticos. La efectividad clínica de EPO se evaluó a las 6, 12, 16 y 24 semanas de tratamiento aplicando dos criterios diferentes de respuesta eritroide. Con el fin de determinar el grado de aplicación de las recomendaciones publicadas sobre la utilización eficiente de EPO se definieron tres ítems que se evaluaron en cada enfermo.

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes. Tres de ellos presentaron respuesta a EPO en algún momento durante el seguimiento, coincidiendo en esto los dos criterios aplicados. Los tres ítems que evaluaron la utilización eficiente de EPO, mostraron unos porcentajes de inadecuación muy elevados.

Conclusiones: En nuestro estudio, la efectividad de EPO en el tratamiento de la anemia en los SMD es similar a la descrita en la literatura; sin embargo, al evaluar su utilización en nuestro hospital, se demuestra que este medicamento no se ha empleado conforme a las recomendaciones publicadas al respecto, las cuales promueven su utilización coste/efectiva.

Nos parece interesante la colaboración del servicio de farmacia en la elaboración de un protocolo de utilización de EPO en el SMD, para así contribuir a su utilización eficiente.

Palabras clave: Eritropoyetina. Síndrome mielodisplásico. Estudio de utilización de medicamentos. Anemia.

Summary

Objectives: To assess the effectiveness of erythropoietin (EPO) and to study the extent of application of published recommendations for use in treating anemia in patients with myelodysplastic syndrome (MDS).

Materials and methods: An observational retrospective study of patients with MDS receiving at least one dose of EPO. Patients were selected from the outpatient database at the Pharmacy Department, and the medical history as well as both clinical and pharmacotherapeutic data were collected. The clinical effectiveness of EPO was assessed at 6, 12, 16 and 24 weeks after treatment using two distinct criteria for erythroid response. Three items were defined and assessed for each patient in order to establish the extent of application of published recommendations on the efficient use of EPO.

Results: Eleven patients were enrolled. Three of them responded to EPO at some point during follow-up, according to pre-defined criteria. All three items used in the assessment of the efficient use of EPO showed significantly high inadequacy rates.

Conclusions: In our study, the effectiveness of EPO in the management of MDS-related anemia is similar to that described in the literature. However, upon the assessment of its use in our hospital, this drug was shown not to have been employed according to published recommendations, which promote its cost-effective use.

We believe that the cooperation of the Pharmacy Department in the design of a protocol for EPO use in MDS is of interest, and would contribute to EPO's efficient use.

Key words: Erythropoietin. Myelodysplastic syndrome. Drug use study. Anemia.

Recibido: 13-04-2004
Aceptado: 15-07-2004

Correspondencia: Esther Márquez Saavedra. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. Ctra. de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla. e-mail: far-saavedra@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) engloban a un grupo heterogéneo de desórdenes clonales de las células progenitoras hematopoyéticas, que se caracterizan por la presencia de una hematopoyesis ineficaz, una

o más citopenias en sangre periférica y un elevado riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) (1). Estos síndromes son propios de personas de edad avanzada y su incidencia es de 4/100.000 habitantes/año, aunque asciende a más de 30/100.000 habitantes/año en la población mayor de 70 años (2). Desde 1982 se utiliza una clasificación denominada *French-American-British* (FAB) que define cinco subgrupos de SMD: anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) (3). Estos subtipos tienen diferente grado de hematopoyesis desordenada, diferente frecuencia de transformación a LMA y diferente pronóstico (3). Asimismo, recientemente se ha desarrollado un sistema de pronóstico muy útil para poder determinar este de forma individualizada y decidir el tratamiento más adecuado, el *International Prognostic Scoring System* (IPSS), donde los pacientes son clasificados en cuatro grupos de riesgo (4).

Los pacientes con SMD suelen desarrollar anemia moderada-severa (en más del 80% de los casos), trombocitopenia y neutropenia, por lo que, con frecuencia se convierten en dependientes de transfusiones sanguíneas y adquieren numerosas infecciones (5). Excepto el trasplante alogénico de médula ósea -único tratamiento curativo hasta la fecha-, la mayoría de las opciones terapéuticas de las que se dispone actualmente son insatisfactorias (1,6). Se han publicado guías para el diagnóstico y tratamiento del SMD que facilitan la elección del tratamiento más adecuado para cada enfermo y en general, recomiendan que la elección del tratamiento se base en el pronóstico individual según el IPSS, la edad y el estado general del paciente (2,5,6).

La *eritropoyetina humana recombinante* (EPO) es el factor de crecimiento hematopoyético más ampliamente utilizado en el tratamiento del SMD. Se emplea con el propósito de estimular una eritropoyesis eficaz que supere la proliferación y maduración defectuosa de los progenitores hematopoyéticos propia de estos síndromes (2). Así, el tratamiento con EPO, asociado o no a factores estimulantes de granulocitos (G-CSF), ha sido empleado en pacientes de bajo e intermedio riesgo -según la escala IPSS- con el fin de elevar los niveles de hemoglobina (Hb) y/o disminuir las necesidades transfusionales y mejorar la neutropenia (5-7). Sin embargo, los resultados obtenidos con este tratamiento muestran porcentajes de respuesta a EPO variables y no siempre satisfactorios (6,8). En los últimos años se han descrito tres factores predictivos de respuesta eritroide, con los que se han elaborado modelos de pronóstico que permiten determinar la probabilidad de respuesta a EPO de forma individualizada. Dichos modelos facilitan al clínico la utilización de EPO de una forma eficiente. Los factores predictivos descritos son: el nivel basal de eritropoyetina endógena

(s-EPO), los requerimientos de transfusiones de hemáties previos al comienzo del tratamiento y el tipo de SMD según FAB (2,5,8-13).

El tratamiento con EPO de la anemia en pacientes con SMD no es una indicación autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo (14). Por tanto, en España, es necesaria la tramitación de la autorización a dicho Ministerio por la vía del *uso compasivo*.

Ante el aumento creciente en nuestro hospital de la prescripción de EPO para los pacientes diagnosticados de SMD, la baja eficacia demostrada en los ensayos clínicos publicados y el elevado coste que este tratamiento supone para el hospital, el servicio de farmacia dentro de las actividades destinadas al uso racional del medicamento, planteó la realización de este estudio de utilización de EPO en los pacientes con SMD con dos objetivos: por un lado, evaluar la efectividad clínica de EPO en este grupo de enfermos, y por otro, comprobar si este medicamento se estaba utilizando de acuerdo a las recomendaciones de las guías de diagnóstico y tratamiento y de los modelos de pronóstico publicados para el tratamiento del SMD (2,5,7,13).

MÉTODOS

Población de estudio y seguimiento

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de SMD, que recibieron al menos una dosis de EPO durante el periodo comprendido entre mayo de 2002 y julio de 2003, ambos inclusive. La selección de los pacientes se llevó a cabo a partir de las solicitudes de los medicamentos tramitados por la vía del *uso compasivo* y la base de datos del servicio de farmacia para la dispensación a pacientes externos. El seguimiento se realizó durante el tiempo que duró su tratamiento hasta la fecha final de la recogida de datos en octubre de 2003.

Variables clínicas y hematológicas

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de la historia clínica.

Las variables clínicas recogidas fueron: edad, sexo, fecha del diagnóstico, tipo de SMD según la clasificación FAB, IPSS determinado, nivel basal de s-EPO, fecha de inicio de tratamiento con EPO, necesidades transfusionales en el mes anterior al inicio y durante todo el tratamiento, pauta posológica de EPO, tratamiento concomitante con G-CSF y reacciones adversas a EPO.

Los datos hematológicos de cada paciente se recogieron al inicio del tratamiento con EPO y en cada una de sus visitas a la unidad de día de hematología durante todo el seguimiento: nivel de Hb, recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y nivel de plaquetas.

Criterios de respuesta eritroide a la terapia con EPO

Para seleccionar el criterio de respuesta eritroide a utilizar en el estudio se realizó una búsqueda bibliográfica mediante las bases de datos Medline y el Índice Médico Español desde 1995 hasta 2003. Las palabras clave empleadas fueron: *eritropoyetina* y *síndrome mielodisplásico*. Las referencias citadas en los artículos seleccionados se revisaron para aumentar así la sensibilidad de la revisión bibliográfica. Ante la falta de uniformidad en la literatura en los criterios de respuesta eritroide se decidió seleccionar dos diferentes (15,16), para así disminuir los posibles sesgos que pudiera tener la elección de un único criterio. Los dos criterios seleccionados fueron los más frecuentemente citados en la bibliografía y aparecen descritos en la tabla I.

Tabla I. Criterios de respuesta eritroide

	<i>Hellström-Lindberg E (1998)</i>	<i>Cheson BD (2000)</i>
Respuesta eritroide completa	Alcanzar niveles de Hb de al menos 11,5 g/dl	Pacientes con Hb < 11 g/dl pre-tratamiento: aumento de Hb > 2 g/dl Pacientes con necesidades transfusionales: reducción del 100% en las necesidades
Respuesta eritroide parcial	Pacientes sin necesidades transfusionales: aumento de Hb ≥ 1,5 g/dl Pacientes con necesidades transfusionales: reducción 100% en las necesidades + niveles estables de Hb ≥ 4 semanas	Pacientes Hb < 11 g/dl pre-tratamiento: aumento de Hb entre 1-2 g/dl Pacientes con necesidades transfusionales: reducción del 50% en las necesidades

La evaluación de la respuesta eritroide se realizó a las 6, 12, 16 y 24 semanas desde el inicio del tratamiento con EPO. Por otro lado, en los pacientes que se añadió G-CSF al tratamiento, también se evaluó la posible influencia de este en la respuesta eritroide.

Grado de aplicación de las recomendaciones de utilización de EPO

Con el fin de comprobar el grado de aplicación de las recomendaciones de las guías publicadas para el tratamiento del SMD se eligió, tras la revisión bibliográfica, como guía de referencia, la publicada por Bowen y cols. (2). En la tabla II se detallan las recomendaciones

dadas en esta guía para el manejo de la anemia en SMD de buen pronóstico (bajo e intermedio riesgo según IPSS).

Se utilizaron dos ítems para evaluar el grado de aplicación de estas recomendaciones en nuestro hospital, definidos de la siguiente forma:

—*Adecuación del tratamiento inicial.* Se consideró “utilización adecuada de EPO” al inicio del tratamiento si este se ajustaba a la recomendación dada para ese tipo de paciente (Tabla II).

—*Adecuación del tratamiento a la respuesta obtenida tras 6 semanas.* En los pacientes *no respondedores* se consideró “utilización adecuada de EPO”, si se realizaba la modificación del tratamiento prescrito inicialmente como recomienda la guía: aumento de dosis de EPO y/o adición de G-CSF. En los pacientes *respondedores* si se realizaba un ajuste de dosis, tal y como aparece recomendado (Tabla II).

Nos pareció interesante introducir un tercer ítem que hiciera referencia a la posible retirada del medicamento en caso de ineficacia. Este criterio no se pudo definir a partir de la guía de referencia, puesto que en ella no se hacía referencia explícita a la retirada del tratamiento. Tras la revisión bibliográfica realizada, se decidió definir como “adecuada” la retirada de EPO a las 12 semanas porque, aunque ningún autor expresa de forma precisa la semana de tratamiento en la que esto se debe hacer, en la mayoría de los ensayos clínicos el esquema de tratamiento es de 8-12 semanas (5,8,10-13), constatándose además que casi todos los pacientes que responden lo hacen en las ocho primeras semanas (8).

—*Retirada del tratamiento por ineficacia tras 12 semanas.* Se consideró “utilización adecuada de EPO” si en los no respondedores se retiraba el medicamento tras 12 semanas de tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables continuas simétricas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar y las asimétricas como mediana (rango). Las variables categóricas se expresaron como número (porcentaje). El test de homogeneidad marginal se aplicó para comparar los porcentajes de respuesta eritroide obtenidos en cada semana de tratamiento según los dos criterios elegidos. En el estudio estadístico se realizó un análisis para evaluar las diferencias de diversas variables entre el grupo de pacientes respondedores y el grupo de no respondedores al tratamiento con EPO. Las variables continuas fueron comparadas usando el test de la U de Mann Whitney. Las frecuencias se compararon mediante el test de χ^2 con corrección de Yates o por el test de Fisher si la frecuencia esperada para alguna celda fue 5 o menor. Todos los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 11.05 (SPSS software, Chicago, Illinois, EE.UU.).

Tabla II. Recomendaciones de Bowen et al para el tratamiento de la anemia con EPO $\pm$ G-CSF en pacientes con SMD de buen pronóstico

Características de los pacientes	Recomendaciones
Pacientes con AR o AREB que presenten: Anemia sintomática Necesidades transfusionales < 2 CH/mes s-EPO < 200 UI	EPO sola, dosis 10.000 UI/día, hasta evaluación a las 6 semanas: No respondedores: adición de G-CSF diaria y/o doblar dosis de EPO, durante otras 6 semanas Respondedores: alcanzada máxima respuesta, disminuir dosis de EPO a intervalos de 4 semanas hasta la mínima dosis efectiva. Respondedores a EPO + G-CSF ir disminuyendo las dosis de ambos fármacos
Pacientes con ARS que presenten: Anemia sintomática Necesidades transfusionales < 2 CH/mes s-EPO < 500 UI	EPO + G-CSF, hasta evaluación a las 6 semanas. Las dosis serán las mismas que para el grupo anterior No respondedores: aumentar escalonadamente la dosis de EPO durante 6 semanas más Respondedores: alcanzada máxima respuesta, ir disminuyendo las dosis de ambos fármacos
Pacientes con AR, ARS o AREB que presenten: Necesidades transfusionales elevadas (> 2 CH/mes) Nivel basal de s-EPO alto	No administración de EPO. Dar tratamiento de soporte

AR: anemia refractaria; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; CH: concentrados de hematíes; s-EPO: eritropoyetina sérica.

Tabla III. Características basales de los pacientes

Características	Pacientes n = 11
Edad (años) ^a	76 $\pm$ 7
Sexo masculino, n° (%)	7 (63)
Tipo FAB, n° (%):	
AR	3 (30)
ARS	3 (30)
AREB	3 (30)
AREB-t	1 (10)
Desconocido	1
IPSS calculado, n° (%)	2 (18)
Duración de la enfermedad (meses) ^b	9 (0-72)
Pacientes con necesidades transfusionales, n° (%)	7 (63)
CH/mes en pacientes con necesidades transfusionales ^b	2,0 (1,5-8,0)
Niveles de hemoglobina (g/dl) ^a	8,0 $\pm$ 1,0
Niveles de ANC (x 10 ⁹ /l) ^b	3,3 (0,1-14,7)
Niveles de plaquetas (x 10 ⁹ /l) ^a	229 $\pm$ 187
s-EPO determinada, n° (%)	2 (18)

^aMedia $\pm$ desviación estándar; ^bmediana (rango); FAB: clasificación *French-American-British*; AR: anemia refractaria; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-t: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; CH: concentrados de hematíes; ANC: conteo absoluto de neutrófilos; s-EPO: eritropoyetina sérica.

RESULTADOS

Características basales de la población

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes, con una edad media de 76 $\pm$ 7 años. Las características basales de todos los enfermos se detallan en la tabla III. En cuanto a la pauta posológica inicial, siete pacientes (63,6%) recibieron

10.000 UI vía subcutánea tres veces en semana y cuatro (36,4%) comenzaron con 5.000 UI en idéntica frecuencia; estos últimos pasaron a recibir 10.000 UI tras 15-30 días de tratamiento. Al comienzo del tratamiento, tres enfermos (27,3%) recibieron de forma concomitante G-CSF, dos de ellos por presentar un bajo recuento de neutrófilos.

Valoración de la respuesta eritroide al tratamiento con EPO

En la valoración de la efectividad se excluyó a uno de los 11 pacientes debido al fallecimiento por una hemorragia cerebral -derivada de su enfermedad-, diez días después de recibir la primera dosis del medicamento.

Tres enfermos (30%) presentaron una respuesta parcial o completa en algún momento durante el seguimiento, coincidiendo esto en los dos criterios de respuesta aplicados. De estos tres pacientes *respondedores*, uno mostró *respuesta completa* a lo largo de todo el estudio y los otros dos respondieron con grado de respuesta variable durante el tratamiento. Tras alcanzar unos niveles de Hb adecuados, a dos de ellos se les retiró la EPO, requiriendo ambos la reintroducción tras tres meses de estabilidad.

Los porcentajes de respuesta eritroide obtenidos por todos los individuos en las diferentes semanas de evaluación se detallan en la tabla IV. En ella se observa cómo para una misma semana de tratamiento se han obtenido diferentes grados de respuesta en función del criterio aplicado, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas según el test de homogeneidad marginal aplicado.

Al analizar las diferentes variables clínicas y hematológicas entre los pacientes respondedores y los no respondedores al tratamiento no se encontraron diferencias significativas (Tabla V).

Tabla IV. Respuesta eritroide según los dos criterios de respuesta aplicados

	<i>Pacientes evaluables</i>	NR_1	NR_2	RP_1	RP_2	RC_1	RC_2	RT_1	RT_2	$RT_1\%$	$RT_2\%$
6 semanas	10	7	7	2	1	1	2	3	3	30,0	30,0
12 semanas	8	7	6	0	1	1	1	1	2	12,5	25,0
16 semanas	8	6	5	1	2	1	1	2	3	25,0	37,5
24 semanas	7	5	4	1	1	1	2	2	3	28,6	42,8

1: criterio de Hellström-Lindberg; 2: criterio de Cheson; NR: no respuesta; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; RT: respuesta total (RP + RC).

Tabla V. Características clínicas y hematológicas de los pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con EPO

<i>Características</i>	<i>Pacientes respondedores n = 3</i>	<i>Pacientes no respondedores n = 7</i>	<i>p</i>
Edad (años) ^a	77 ± 7	75 ± 8	0,8
Sexo masculino, n° (%)	2 (66)	4 (57)	0,8
Tipo FAB, n° (%):			
AR	1	2	NE
ARS	1	2	
AREB	0	2	
AREB-t	0	1	
Desconocido	1	0	
Duración de la enfermedad (meses) ^a	41 ± 34	15 ± 19	0,3
Pacientes con necesidades transfusionales, n° (%)	1 (33)	5 (71)	0,6
CH/mes en pacientes con necesidades transfusionales ^b	2,0	2,0 (1,5-8,0)	0,4
Nivel basal de hemoglobina (g/dl) ^a	8,8 ± 0,9	7,7 ± 1,0	0,3
Nivel basal de ANC (x 10 ⁹ /l) ^a	2,7 ± 0,5	5,2 ± 5,7	0,8
Nivel basal de plaquetas (x 10 ⁹ /l) ^a	370 ± 72	194 ± 200	0,2

^aMedia ± desviación estándar; ^bmediana (rango); NE: no evaluable; FAB: clasificación *French-American-British*; AR: anemia refractaria; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-t: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; CH: concentrados de hematíes; ANC: recuento absoluto de neutrófilos.

Los pacientes que recibieron G-CSF en algún momento del estudio fueron seis (54,5%), añadiéndose al tratamiento por causas desconocidas y por una mediana de tiempo de cuatro semanas (rango 1-8 semanas). La adición de este medicamento en ningún caso modificó la respuesta eritroide que el sujeto mostraba.

Grado de aplicación de las recomendaciones de utilización de EPO

—*Adecuación del tratamiento inicial.* Nueve pacientes (81,8%) mostraron una falta de adecuación al tratamiento inicial debido a que no tenían determinado el nivel basal de s-EPO, y de ellos, uno tampoco tenía definido el tipo de SMD. Al continuar la evaluación de este criterio de utilización, ya sin tener en cuenta el valor basal de s-EPO y excluyendo al sujeto que carecía de clasificación FAB, el resultado fue que en ninguno de los 10 pacientes evaluables la EPO se utilizó de forma adecuada al inicio de la terapia, debido a que en todos los casos las dosis de EPO prescritas fueron inferiores a las recomendadas.

Igualmente, si la evaluación se realiza sin tener en cuenta las dosis prescritas, la utilización de EPO sería adecuada sólo en tres de los 10 enfermos (30%). En los siete pacientes restantes las causas de la no utilización adecuada fueron: cuatro individuos tratados con EPO eran candidatos a tratamiento soporte (transfusiones de hematíes y plaquetas y administración de antibióticos cuando la situación clínica lo requiera), en dos pacientes tratados con EPO estaba indicado la adición al tratamiento de G-CSF y, un paciente fue tratado con EPO y G-CSF cuando en principio no parecía indicado la asociación de este último.

—*Adecuación del tratamiento a la respuesta obtenida tras 6 semanas.* Tras este periodo de tratamiento, en ninguno de los siete pacientes *no respondedores* se realizó modificación del tratamiento (aumento de dosis de EPO y/o adición de G-CSF) y en ninguno de los *respondedores* se realizó ajuste de dosis de EPO.

—*Retirada del tratamiento por ineficacia tras 12 semanas.* Antes de alcanzar este tiempo de tratamiento, falleció uno de los siete enfermos *no respondedores* y a otro le fue retirada la EPO al comenzar un tratamiento de

quimioterapia intensiva, por lo que, finalmente fueron cinco los pacientes evaluables. Ninguno consiguió respuesta eritroide tras 12 semanas de tratamiento y a ninguno se le retiró la EPO por ineficacia.

DISCUSIÓN

La utilización de EPO en el tratamiento de la anemia en pacientes con SMD está apoyada principalmente en ensayos clínicos no controlados y pequeñas series de pacientes, donde se han obtenido unos porcentajes de respuesta relativamente bajos a las 6 y 12 semanas de tratamiento. Estos porcentajes oscilan entre el 10-37% cuando se emplea EPO sola (2,8,9,17) y valores superiores (36-60%) cuando se asocia a G-CSF en determinados grupos de enfermos (2,5,6). En nuestro estudio, el primer objetivo fue evaluar la respuesta eritroide a las 6, 12, 16 y 24 semanas de tratamiento ante la posibilidad de identificar también pacientes que pudieran responder de forma tardía. Los porcentajes de respuesta que se obtuvieron en las semanas 6 y 12 fueron muy similares a los reflejados en la bibliografía (2,8,9,17), manteniéndose valores semejantes en las semanas 16 y 24. En este sentido, debemos destacar que los únicos tres pacientes que respondieron lo hicieron desde la sexta semana, no identificándose enfermos que respondieran de forma tardía; este resultado concuerda con lo publicado por otros autores que coinciden en señalar que la mayoría de los individuos que responden lo hacen en las ocho primeras semanas de tratamiento (8). A pesar de ello, se obtuvieron porcentajes de respuesta diferentes en cada semana evaluada, para lo que se encontraron dos posibles explicaciones. Por un lado, la pérdida de enfermos durante el estudio, todos ellos no respondedores –mientras continuaban en tratamiento los tres enfermos respondedores–, originó un porcentaje de respuesta elevado en las últimas semanas que se podría malinterpretar con la aparición de nuevos respondedores. Por otro lado, la irregularidad observada en el porcentaje de respuesta total es debida a que uno de los pacientes no logra una respuesta constante en el tiempo y la baja sensibilidad de los criterios de respuesta eritroide provoca que se clasifique como respuesta parcial o no respuesta con igual facilidad. Este hecho no ha podido ser contrastado con otros trabajos; en la mayoría de ellos la duración del tratamiento es de 8-12 semanas y, si el paciente deja de responder en este periodo de tiempo la EPO es retirada o bien se le añade G-CSF, no dando posibilidad de encontrar casos como el de nuestro paciente que, estando largos periodos de tiempo en tratamiento muestra una mínima respuesta a EPO en algún momento.

Actualmente no hay definidos criterios únicos de respuesta eritroide a la terapia con EPO para los estudios en pacientes con SMD. Por ello, en nuestro estudio se seleccionaron dos de los criterios más ampliamente aceptados en la bibliografía: el definido por Hellström-Lindberg (15) y, un segundo considerado menos estricto, que es el

recomendado por la Sociedad Americana de Hematología (16). Como era de esperar por la diferencia de rigidez, se obtuvieron diferentes resultados al aplicar los dos criterios; sin embargo, estas diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística.

La mayoría de los estudios realizados con EPO en el tratamiento de la anemia del SMD han intentado identificar en estos enfermos variables clínicas que pudieran predecir la respuesta al tratamiento. En este sentido, la literatura coincide en señalar tres factores predictivos de respuesta eritroide: las necesidades transfusionales, el nivel basal de s-EPO y el tipo de FAB del paciente (2,5,8-13). Así, pacientes con niveles de s-EPO menores de 200 U/l y/o pacientes que requieran menos de dos concentrados de hematíes al mes, tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento con EPO (8-12). Por otro lado, los individuos con AR y AREB muestran mejores tasas de respuesta que los que tienen ARS; estos sin embargo, consiguen mejores resultados cuando se asocia G-CSF a la EPO (2,5,6,8,10). En nuestro trabajo no se han encontrado variables clínicas asociadas con la respuesta al tratamiento, probablemente debido a la baja potencia estadística, secundaria al bajo número de pacientes del estudio.

Los últimos estudios realizados con EPO en pacientes con SMD han demostrado el efecto sinérgico de G-CSF y EPO, logrando en algunos casos mejores porcentajes de respuesta que con EPO sola (5,10,15,18). Los enfermos con ARS, que mostraban baja respuesta al tratamiento con EPO, parecen ser los más beneficiados de esta combinación (2,5,13). En nuestro trabajo no ha sido posible evaluar correctamente la influencia del G-CSF en la respuesta eritroide, puesto que en ningún caso se llegó a alcanzar el tiempo mínimo de tratamiento necesario para ello.

En la actualidad, la utilización de EPO en el tratamiento de la anemia de los pacientes con SMD es un tema muy controvertido debido a que se trata de un medicamento con un elevado coste y una baja eficacia demostrada (8,10,15). En principio, según las recomendaciones de la literatura, la EPO no está indicada en enfermos de *mal pronóstico* (IPSS intermedio-2 y alto), para los que se recomiendan los tratamientos más agresivos, mientras que sí está indicada en la anemia de pacientes con SMD de *buen pronóstico* (IPSS bajo e intermedio-1) y en aquellos de *mal pronóstico* cuya edad o estado general no permite la utilización de terapias más intensas (1,2,5,6). En aquellos enfermos en los que hay indicación de tratamiento con EPO, se recomienda estudiar individualmente la presencia de factores predictivos de respuesta y tratar únicamente a aquellos con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento (2,6,7,13); de esta forma, se promovería una utilización eficiente del medicamento. Con estos antecedentes, en el estudio de utilización de EPO se planteó como segundo objetivo evaluar el grado de aplicación de todas estas recomendaciones publicadas para la utilización eficiente de EPO. En la guía utilizada como referencia se recomienda que el manejo del paciente se realice en función de su IPSS y, según el pronóstico esti-

mado, aconseja pautas de EPO para cada paciente en función de su tipo de SMD, necesidades transfusionales y nivel basal de s-EPO (2).

En la evaluación realizada sobre la aplicación de las recomendaciones de utilización, nuestro estudio tuvo algunas limitaciones. Por un lado, la mayoría de los enfermos no tenían determinado su IPSS al inicio, por lo que se tuvo que suponer que todos ellos presentaban un SMD de buen pronóstico. Por otro lado, el nivel basal de s-EPO, uno de los tres factores necesarios para estimar la probabilidad de respuesta al tratamiento, no fue determinado por los clínicos, lo que originó porcentajes de adecuación a las recomendaciones muy bajos porque ni si quiera permitió la clasificación de los pacientes; ante esto, se decidió realizar una nueva valoración obviando este importante factor. A pesar de todo ello, los resultados del trabajo demuestran la no aplicación de las guías y modelos de pronóstico por parte de los clínicos de nuestro hospital. Asimismo, debemos destacar que los resultados obtenidos en la evaluación de la utilización de la EPO a las 6 y 12 semanas de tratamiento, muestran una utilización no eficiente de la misma en este grupo de enfermos.

Aun con los sesgos anteriormente comentados, nos parece importante destacar dos puntos del resultado obte-

nido. El primero es que en todos los casos se utilizaron dosis muy inferiores a las recomendadas en la bibliografía (2,6,7), pudiendo ser esto una de las razones del bajo porcentaje de repuesta eritroide obtenido. El segundo es que incluso sin tener en cuenta la dosis prescrita de EPO, en el 70% de los enfermos evaluados la EPO no se utilizó tal y como era recomendada.

En la literatura revisada no se han encontrado trabajos, nacionales ni internacionales, en los que se evalúe en la práctica clínica habitual la utilización de la EPO en esta enfermedad, por lo que nuestros resultados no han podido ser comparados con los de estudios similares.

En conclusión, la utilización de EPO en el manejo de la anemia en pacientes con SMD no se ha realizado conforme a las recomendaciones publicadas al respecto, en las cuales se promueve la utilización coste/efectiva del medicamento. Por ello, y dentro del contexto del uso racional del medicamento promovido desde nuestro servicio de farmacia, nos parece interesante la colaboración entre el servicio de hematología y el nuestro para la elaboración, puesta en marcha y seguimiento de un protocolo de utilización de EPO en pacientes con SMD, mediante el cual se consiga una utilización eficiente del medicamento.

Bibliografía

1. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther* 1997; 39: 277-94.
2. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120: 187-200.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
5. Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 497-502.
6. Cazzola M, Anderson JE, Ganser A, Hellstrom-Lindberg E. A patient-oriented approach to treatment of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83: 910-35.
7. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, et al. Evidence and consensus based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002; 87: 1286-306.
8. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 89: 67-71.
9. Italian Cooperative Study Group for EPO in myelodysplastic syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103: 1070-4.
10. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99: 344-51.
11. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Manteiga R, Calvo T, Julia A, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. *Haematologica* 1999; 84: 1058-64.
12. Wallvik J, Stenke L, Bernell P, Nordahl G, Hippe E, Hast R. Serum erythropoietin (EPO) levels correlate with survival and independently predict response to EPO treatment in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2002; 68: 180-6.
13. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037-46.
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2003.
15. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998; 92: 68-75.
16. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96: 3671-4.
17. Rodríguez JN, Diéguez JC, Muñiz R, Martino ML, Fernández-Jurado A, Amian A, et al. Eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia de los síndromes mielodisplásicos. Estudio meta-analítico. *Sangre* 1994; 39: 435-9.
18. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996; 87: 4076-81.