



¿Mantenerse al día en terapéutica? Visite e-butlletí groc noticias

Un servicio que recoge las dos o tres novedades más relevantes de cada semana.

www.icf.uab.es

bg

Riesgos de una excesiva corrección de la anemia con eritropoyetina

Los estimulantes de la eritropoyesis (**epoetina** y **darbepoetina**) se usan para corregir la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y en oncología. Estudios recientes han sugerido que en pacientes con IRC aumentan la mortalidad y el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y tromboembólicos, y que en los pacientes con cáncer acortan el tiempo de progresión del tumor y la supervivencia. Estos nuevos datos han generado preocupación y han motivado que los organismos reguladores tomaran algunas medidas, por lo menos informativas. El pasado 9 de marzo la FDA norteamericana anunció que se incluirían estas nuevas advertencias en la ficha técnica. Además, recomendó ajustar la dosis con el fin de mantener concentraciones de hemoglobina (Hb) que no superen los 12 g/dL.¹

La anemia en la insuficiencia renal crónica

En pacientes con IRC, la anemia es frecuente y empeora el pronóstico. Con el desarrollo de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) durante los años ochenta, se pudo disponer de un tratamiento para la anemia secundaria a la

nefropatía crónica, que ahorraba las transfusiones (véase el Cuadro 1).

Aunque las epoetinas han sido ampliamente utilizadas, ha habido gran controversia sobre la concentración de Hb con la que se debe iniciar el tratamiento con estos fármacos, así como sobre su concentración diana ideal.

Entre 1991 y 2005, en Estados Unidos la dosis media de epoetina recibida por los pacientes en diálisis ha aumentado cuatro veces, y las concentraciones mensuales medias de Hb han pasado de unos 9,5 g/dL a 12 g/dL.² Las razones han sido esencialmente comerciales, aunque se ha intentado revestirlas de alguna argumentación científica. En Estados Unidos, con un dispositivo de atención a la salud esencialmente privado, la mayoría de las unidades de diálisis obtienen más beneficios de la negociación de los precios de la epoetina que de la propia diálisis. En el Medicare, el coste mensual de la eritropoyetina ocupa el segundo lugar en gasto, después de la diálisis.³

En Cataluña los datos disponibles indican una situación preocupante. Según el Registro de Enfermos Renales, en el 2004 la concentración

Cuadro 1. Eritropoyetina

- La eritropoyetina es el factor estimulante de la diferenciación y la maduración de precursores eritrocitarios. Es producida sobre todo en el riñón. Su síntesis está regulada esencialmente por el grado de oxigenación celular. Estas propiedades condujeron al desarrollo de las eritropoyetinas humanas recombinantes (rHuEPO).
- En España se dispone de dos rHuEPO, la **epoetina α** (Eprex®, Epopen®) y la **epoetina β** (Neorecormon®), y de un análogo de las rHuEPO, la **darbepoetina α** (Aranesp®), que tiene una semivida de eliminación más larga y puede ser administrada una vez por semana.
- Las principales indicaciones aprobadas en España son la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC), y la anemia secundaria al tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer. Las epoetinas α y β también están aprobadas para aumentar la producción de eritrocitos previa a la donación autóloga de sangre.
- Los efectos adversos más frecuentes son dolor en el punto de inyección, erupción cutánea, hipertensión, síntomas gripales, náusea, vómitos, edema, astenia, mareo, trombocitosis y policitemia. También se han descrito trombopenia, disnea, acontecimientos tromboembólicos y eritroblastopenia.

media de Hb en los enfermos en hemodiálisis era de 12,34 g/dL en hombres y de 12,08 g/dL en mujeres.⁴ No se han publicado datos que informen sobre la distribución de los valores de Hb.

Por otra parte, en los últimos años se ha promovido fuertemente el uso de epoetinas en otras indicaciones, como oncología o cirugía ortopédica. Pero este uso no se ha acompañado de un seguimiento sistemático de su efectividad, efectos indeseados y coste.

Epoetina en insuficiencia renal

La reciente publicación de dos ensayos clínicos ha centrado el debate sobre la concentración ideal de Hb que hay que alcanzar con el tratamiento con eritropoyetina. En el ensayo **CREATE** (*Cardiovascular Risk Reduction in Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*),⁵ 603 pacientes con insuficiencia renal y anemia leve o moderada (Hb de 11 a 12,5 g/dL) fueron aleatorizados a recibir **epoetina β** para alcanzar una cifra de Hb de 13 a 15 g/dL, o bien para alcanzar 10,5 a 11,5 g/dL. A los tres años, la corrección completa de la anemia no redujo el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (se registraron 58 y 47 acontecimientos, respectivamente, y las diferencias no fueron significativas). En el ensayo **CHOIR** (*Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*),⁶ 1.432 pacientes con IRC fueron aleatorizados a recibir **epoetina α** dosificada para alcanzar concentraciones de Hb de 13,5 g/dL, o bien de 11,3 g/dL. Tras 16 meses, se observó un incremento significativo, de un 34%, de la morbilidad cardiovascular (una variable combinada de muerte, infarto de miocardio, ingreso por insuficiencia cardíaca congestiva, y AVC) en el grupo con cifras de Hb más altas (125 aconteci-

mientos) comparado con el grupo con cifras de Hb más bajas (97 acontecimientos). La dosis de epoetina fue de casi el doble en los pacientes del primer grupo, en comparación con los del segundo.

En ensayos clínicos en pacientes con IRC se había visto que la corrección de las cifras de Hb no reduce la mortalidad ni la hipertrofia ventricular izquierda,^{7,8} en contraposición con los resultados de algunos estudios observacionales.

No se sabe muy bien si estos problemas son debidos a un efecto deletéreo directo de la epoetina, o bien si son consecuencia del incremento del hematocrito. Este último aumenta la oxigenación de los tejidos, pero también aumenta la presión arterial y el riesgo de trombosis y de vasoconstricción. Paralelamente, al aumentar la Hb aumenta la adhesividad de las plaquetas y disminuye el tiempo de sangrado (que en pacientes con IRC está aumentado). Esto podría contribuir al aumento del riesgo cardiovascular observado en los ensayos clínicos.⁹ En el ensayo CREATE, en los pacientes aleatorizados a una Hb más alta la tasa de hipertensión arterial fue más alta que en los pacientes con concentraciones de Hb inferiores. En ambos ensayos, las concentraciones diana de Hb más altas se asociaron a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca; esto se podría explicar porque una presión arterial más alta determinaría más retención hídrica. En última instancia, estas alteraciones contribuirían a empeorar la función ventricular y anular los efectos sobre la oxigenación miocárdica y periférica.

En resumen, los datos disponibles indican que las concentraciones de Hb de 10-11,5 g/dL se asocian a una mejor relación beneficio/riesgo que concentraciones más altas.¹⁰

Un metanálisis confirma los hallazgos

Un metanálisis de ensayos clínicos ha confirmado que la corrección completa de la Hb en pacientes con IRC aumenta la morbilidad cardiovascular.¹¹ Se incluyeron nueve ensayos clínicos con un total de 5.143 pacientes con anemia causada por IRC, en los que se comparaba el tratamiento dirigido a obtener cifras altas de Hb (12-16 g/dL) con el dirigido a obtener cifras más bajas (9-12 g/dL).

El grupo en el que se quería alcanzar la concentración de Hb más alta presentó una mortalidad por todas las causas significativamente más alta (RR=1,2; IC95% 1,0-1,4), así como una tasa significativamente más alta de trombosis de la vía de acceso (RR=1,3; IC95% 1,2-1,5), comparado con el grupo en el que se buscaba alcanzar una concentración de Hb menos alta. También se registró una tasa más elevada de hipertensión arterial no normalizada. La incidencia de infarto de miocardio fue similar en ambos grupos. En porcentajes relativos, en los grupos tratados para alcanzar concentraciones altas de Hb, la mortalidad por todas las causas aumentó en alrededor de un 20%, la trombosis en las vías de acceso en un 30%, y la hipertensión no normalizada en un 30%. La morbilidad cardiovascular aumentó en alrededor de un 30%, lo que explica el aumento de la mortalidad total, que es independiente de la enfermedad renal. En términos absolutos, por cada

100 pacientes aleatorizados a una concentración diana de Hb más alta, unos 12 presentaron un acontecimiento cardiovascular grave, comparados con los aleatorizados a concentraciones diana de Hb más bajas.¹⁰

Después de la publicación de estos datos, la FDA hizo pública una recomendación de no superar las concentraciones de Hb de 12 g/dL. Además, la *National Kidney Foundation*, un organismo que elabora recomendaciones terapéuticas, pero mayoritariamente financiado por los fabricantes de epoetinas, ahora recomienda no sobrepasar 12 g/dL.¹²

Epoetina en otras situaciones

En cuatro nuevos estudios en pacientes con **cáncer** se ha observado un aumento del riesgo de efectos adversos graves y de la mortalidad asociado al uso de epoetina (véase el Cuadro 2).¹³ En dos estudios publicados en el 2003, uno en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con quimioterapia y otro en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia, se observó un aumento de la mortalidad y de la progresión de la enfermedad asociado a epoetina.^{14,15} Ante estos datos, mientras se reevalúa la toxicidad de la epoetina hay que seguir las mismas recomendaciones que en los pacientes con IRC. Además, hay que evitar el uso de epoetinas para tratar la anemia en pacientes oncológicos que no reciben quimioterapia.

Cuadro 2. Epoetina en pacientes con cáncer

- En un ensayo clínico controlado con placebo, de 16 semanas de duración, en 989 pacientes anémicos y con **cáncer** no tratados con quimioterapia ni radioterapia, la mortalidad fue de 26% en los tratados con **darbepoetina α** y de 20% en los que recibieron placebo. Además, la darbepoetina α no redujo la necesidad de transfusión ni la fatiga.¹
- En el ensayo clínico DAHANCA 10 (*Danish Head and Neck Cancer Study Group trial*), comparativo entre radioterapia y radioterapia más **darbepoetina α** en pacientes con **cáncer avanzado de cabeza y cuello**, se evaluó si el tratamiento de la anemia para mantener una concentración de Hb de 14-15,5 g/dL mejoraba la progresión locorregional. Se interrumpió porque a los tres años los pacientes aleatorizados a darbepoetina α presentaban una peor progresión locorregional, y un incremento no significativo de la mortalidad.²
- En un ensayo clínico controlado con placebo sobre **epoetina α** (dosificada para alcanzar una Hb de 12 a 14 g/dL) en pacientes anémicos con **cáncer de pulmón no de células pequeñas** no tratados con quimioterapia, la mortalidad fue más alta en el grupo tratado con epoetina α. La mayoría de las muertes fueron debidas a progresión de la enfermedad. La epoetina no redujo la necesidad de transfusión, ni mejoró la calidad de vida. El ensayo fue interrumpido.³
- También se ha anunciado la interrupción de un ensayo clínico con una nueva epoetina (**epoetina β pegilada**) comparada con darbepoetina en pacientes anémicos con **cáncer de pulmón no de células pequeñas** tratados con quimioterapia. La epoetina pegilada se dosificó para mantener una Hb de entre 11 y 13 g/dL.⁴

1 US Food and Drug Administration. 27 de enero de 2007. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Aranesp>

2 Anónimo. *Scrip* 2007;3235:19.

3 Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:1021-23. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79794>

4 Anónimo. *Scrip* 2007;3237:20. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79372>

Por otra parte, los resultados preliminares de un ensayo clínico comparativo entre epoetina α y el tratamiento estándar en pacientes adultos sometidos a **cirugía espinal** muestran una incidencia de trombosis venosa profunda del doble en el grupo tratado con epoetina α . En otro estudio en **cirugía ortopédica**, los pacientes tratados con epoetina α también presentaron más acontecimientos tromboembólicos.

Conclusión

Estudios recientes muestran que en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) el tratamiento con eritropoyetina a dosis para conseguir concentraciones de hemoglobina (Hb) altas se asocia a un aumento de la morbilidad cardiovascular. Un incremento del hematocrito aumenta la oxigenación de los tejidos, pero también aumenta la presión arterial, la retención hídrica y el riesgo de trombosis y de insuficiencia cardíaca. En pacientes con enfermedad renal, con una elevada prevalencia de enfermedad vascular, estos efectos se traducen en un incremento significativo del número de pacientes afectados. En pacientes con cáncer, el uso de eritropoyetina se ha asociado a un aumento de la mortalidad y de la progresión de la enfermedad.

Con los datos disponibles, se recomienda ajustar la dosis de eritropoyetina para mantener las concentraciones de Hb más bajas suficientes para evitar la necesidad de transfusión, y vigilar para que no se supere una concentración de Hb de más de 12 g/dL. Además, no se recomienda su uso

para tratar la anemia en pacientes con cáncer que no reciben quimioterapia.

Bibliografía

1. US Food and Drug Administration. 9 de marzo de 2007. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.pdf>
2. Steinbrook R. Lancet 2006;368:2191-93. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78711>
3. Steinbrook R. N Engl J Med 2006;356:4-6. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78769>
4. *Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT). Registre de Malalts Renals de Catalunya. Informe estadístic 2004.* http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/pdfs/Info_renal_2004_cat.pdf
5. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. N Engl J Med 2006;355:2071-84. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78523>
6. Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. N Engl J Med 2006;355:2085-98.
7. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. N Engl J Med 1998;339:584-90.
8. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Am J Kidney Dis 2005;46:799-811.
9. Remuzzi G, Ingelfinger JR. N Engl J Med 2006;355:2144-46. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78528>
10. Strippoli GFM, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Lancet 2007;369:346-50. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79063>
11. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Lancet 2007;369:381-88. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79072>
12. <http://www.medscape.com/viewarticle/555137>
13. Steensma DP. BMJ 2007;334:648-49. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79698>
14. Leyland-Jones B on behalf of the BEST Investigators and Study Group. Lancet Oncol 2003;4:459-60.
15. Henke M, Laszig R, Ribe C, et al. Lancet 2003;362:1255-60. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=67865>

Encontrarán más información sobre las cuestiones tratadas en este boletín en la base de datos SIETES en <http://www.icf.uab.es> o bien en <http://www.sietes.org>, usando las palabras clave ERITROPOYETINA, EPOETINA ALFA, EPOETINA BETA, DARBEPOETINA, ANEMIA, HEMATOLOGÍA, ONCOLOGÍA, NEFROLOGÍA e INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50; extranjero 18,75. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

