

Eritropoyetina recombinante humana en la anemia asociada al cáncer infantil: Estudio de la identificación de factores predictivos de la respuesta

P. León Molinari, M. Jiménez Monteagudo, P. Barona Zamora, M. Riol Diego, L. Castro Paz, L. Sierrasesúмага Ariznavarreta

Resumen. Introducción: La aparición de anemia es un hecho frecuente en los pacientes con cáncer debido a múltiples causas, entre las que destaca una menor producción de eritropoyetina.

Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad de la eritropoyetina recombinante humana para aumentar los niveles de hemoglobina y reducir las necesidades transfusionales en pacientes pediátricos con cáncer, e identificar posibles factores predictivos de la respuesta al tratamiento con dicho fármaco.

Pacientes y métodos: Se realizó un ensayo piloto incluyendo 25 pacientes anémicos afectados de tumores sólidos malignos que recibían quimioterapia cíclica. La r-HuEPO se administró vía subcutánea a una dosis de 150 U/kg/día 5 días a la semana durante 12 semanas consecutivas. Se consideró respuesta al tratamiento cuando se experimentaba un incremento de Hb de al menos 2 g/dl y no se habían realizado transfusiones sanguíneas. Los pacientes se compararon con un grupo de controles históricos.

Resultados: Los parámetros basales fueron similares ($p > 0,05$) en ambos grupos. El aumento de Hb experimentado fue mayor en el grupo tratado que en los controles (2,6 vs. 0,1 g/dl; $p < 0,001$) y la media de unidades de concentrados de hematíes transfundidos durante el estudio fue menor en los pacientes tratados con r-HuEPO (0,32 vs. 2,36; $p < 0,05$). Se consideraron 19 (76%) pacientes con respuesta al tratamiento. Se observó que los pacientes con niveles séricos basales de eritropoyetina bajos y que incrementaban las cifras de Hb en al menos 0,5 g/dl tras 3-4 semanas de tratamiento tenían mayor probabilidad de experimentar respuesta al tratamiento. No se observó ningún efecto adverso severo.

Conclusiones: La r-HuEPO es un fármaco eficaz y seguro para incrementar las cifras de Hb y disminuir los requerimientos transfusionales en pacientes pediátricos afectados de tumores sólidos malignos que reciben quimioterapia, pudiendo predecirse dicha respuesta según los niveles séricos basales de eritropoyetina y la variación de Hb experimentada tras el inicio del tratamiento.

An Esp Pediatr 1998;49:17-22.

Palabras clave: Eritropoyetina recombinante humana; Anemia; Cáncer; Quimioterapia.

RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN IN ANEMIA ASSOCIATED WITH PEDIATRIC CANCER: STUDY OF THE IDENTIFICATION OF PREDICTORS OF RESPONSE

Abstract. Objective: Cancer is frequently associated with anemia and may be related to inadequate erythropoietin production. The

objective of this study was to assess the efficacy and safety of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in increasing hemoglobin levels and reducing the need of blood transfusions in children with cancer, as well as to identify predictors of the response to r-HuEPO.

Patients and methods: A pilot trial was performed including 25 patients with solid malignant tumors receiving cyclic chemotherapy. r-HuEPO was administered subcutaneously, 150 U/kg/day 5 times a week for 12 consecutive weeks. Response was defined as the achievement of a Hb increase of at least 2g/dl without blood transfusions. Patients were compared to history matched controls.

Results: Baseline parameters were similar ($p > 0.05$) in both groups. The mean Hb increase was greater in the r-HuEPO group compared to controls (2.6 vs 0.1 g/dl; $p < 0.001$) and the mean units of blood transfused were lower in treated patients (0.32 vs 2.36; $p < 0.05$). Response to r-HuEPO was achieved in 19 (76%) patients. Low baseline erythropoietin levels and an increase in Hb of at least 0.5 g/dl after 3-4 weeks of treatment defined a greater probability of response. No serious adverse effects were observed.

Conclusions: r-HuEPO treatment represents a safe and effective means of increasing Hb levels and reducing blood requirements in pediatric cancer patients receiving chemotherapy and the prediction of response may be based on baseline serum erythropoietin levels and on the variation of Hb levels after 3-4 weeks of treatment.

Key words: Recombinant human erythropoietin. Anemia. Cancer. Chemotherapy.

Introducción

A pesar de que la anemia puede no estar presente en el momento del diagnóstico de una enfermedad maligna, es muy probable que aparezca a lo largo de la evolución de la misma debido a múltiples causas⁽¹⁻⁸⁾, destacando entre ellas una producción endógena inadecuada de eritropoyetina (EPO)^(9,10). Los pacientes en tratamiento antineoplásico reciben numerosas transfusiones sanguíneas encaminadas a mantener un adecuado nivel de hemoglobina (Hb)^(11,12). Sin embargo, dichas transfusiones no están exentas de riesgos⁽¹³⁻¹⁶⁾ ni de prejuicios religiosos⁽¹⁷⁾.

En los últimos años, y una vez comprobado el alto grado de eficacia y tolerancia en los pacientes afectados de insuficiencia renal⁽¹⁸⁾ y en otras patologías⁽¹⁹⁻²³⁾, han sido numerosos los estudios realizados con eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para el tratamiento de la anemia presente en los pacientes adultos oncológicos, obteniéndose unos resultados, por lo general, aceptables⁽²⁴⁻²⁷⁾. Por ello, y debido al escaso número de trabajos publicados en los que se administraba dicho fármaco en niños con cáncer, se realizó este estudio para valorar la efi-

Unidad de Oncología Pediátrica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

Correspondencia: Pedro de León Molinari. Dpto. de Pediatría. Clínica Universitaria. Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona

Recibido: Diciembre 1996

Aceptado: Diciembre 1997

Tabla I Agentes quimioterápicos utilizados según tipo tumoral

	ADR	Act-D	Ara-C	Bleo	CCDP	CPA	DTIC	Hidroxi	IFX	Melf	MTX	Pred	Proc	Vinbl	VCR
E	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
O	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+
SNC	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+
LH	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
RS	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-

E: sarcoma de Ewing; O: osteosarcoma; SNC: tumor sistema nervioso central; LH: linfoma de Hodgkin; RS: rhabdomyosarcoma
ADR: adriamicina; Act-D: actinomicina D; Ara-C: arabinósido C; Bleo: bleomicina; CCDP: cisplatino; CPA: ciclofosfamida; Hidrox: hidroxiurea;
IFX: ifosfamida; Melf: melfalán; MTX: metotrexate; Pred: prednisona; Proc: procarbazona; Vinbl: vinblastina; VCR: vincristina

encia y la predicción de la respuesta al tratamiento con r-HuEPO en esta población pediátrica.

Pacientes y métodos

Se trata de un ensayo piloto en el que se incluyen pacientes pediátricos anémicos afectos de tumores sólidos malignos sometidos a tratamiento antitumoral. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los padres o tutores legales de los pacientes. El proyecto de investigación fue aprobado por la Comisión de Docencia e Investigación de nuestro hospital.

Los criterios de inclusión eran: pacientes de menos de 18 años de edad diagnosticados de tumores sólidos malignos que recibían tratamiento quimioterápico durante al menos 5 días cada 3-4 semanas; tener unas expectativas de vida superior a 3 meses; estar clínicamente estable al menos 1 mes antes de entrar en el estudio. Los requisitos analíticos incluían: cifra de Hb <10,5 g/dl, neutrófilos > 0,5x10³ células/μl, plaquetas >75x10³ células/μl, reticulocitos < 3%, creatinina <2,0 mg/dl, calcio sérico <12,0 mg/dl, ácido fólico, vitamina B₁₂, SGOT, SGPT, bilirrubina y anormales y sedimento de orina dentro de límites normales, ferritina >30 ng/dl, índice de saturación de transferrina >15%, test de Coombs directo y sangre oculta en heces negativos. Se excluyeron todos aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, convulsiones, otras causas de anemia, otras enfermedades sistémicas y haber participado en otro ensayo clínico o haber sido sometido a tratamiento quirúrgico durante el último mes.

Los pacientes fueron comparados con un grupo de controles históricos, pareados en cuanto al sexo, edad y tipo y extensión tumorales, tratados en la misma Unidad de Oncología Pediátrica. Los protocolos de quimioterapia administrados fueron similares en ambos grupos (Tabla I).

La r-HuEPO fue suministrada por Boehringer Mannheim, S.A., Barcelona, en forma de epoetina-b y administrada vía subcutánea a una dosis de 150 U/kg/día 5 días a la semana durante 12 semanas consecutivas. Al inicio del estudio, cada 3-4 semanas (coincidiendo con el tratamiento quimioterápico) y al final del estudio se realizaron los siguientes controles clínicos y analíticos: anamnesis, exploración física, hemograma y fórmula leu-

cocitaria, recuento reticulocitario, sideremia, ferritina, índice de saturación de transferrina, ácido fólico, vitamina B₁₂, creatinina, ionograma, glucemia, SGOT, SGPT, bilirrubina, proteínas totales y pruebas de coagulación. Asimismo, en la visita inicial también se realizaban el test para descartar hemorragias ocultas en heces, electrocardiograma, radiografía de tórax, análisis de orina y determinación sérica de EPO mediante radioinmunoensayo con doble anticuerpo (Diagnostic Systems Laboratories, Texas, EE.UU.). Para determinar el nivel de EPO según el grado de anemia se valoró el cociente de los logaritmos decimales de las cifras de EPO séricas observadas y predictivas (cociente O/P). Si dicho cociente era menor de 1, el nivel de EPO se consideró inadecuadamente bajo para el grado de anemia^(21,28). Para calcular el valor predictivo de EPO correspondiente a cada grado de anemia se utilizó una ecuación de regresión obtenida por Beguin y cols.⁽²⁹⁾ a partir de sujetos normales, con anemia ferropénica, anemia hemolítica o anemia hipoplásica. Cada semana se determinaba la tensión arterial y las frecuencias cardíaca y respiratoria y se anotaban los efectos adversos presentados.

Se contabilizaron todas las transfusiones de concentrados de hematíes realizadas previamente y durante el estudio en ambos grupos. El criterio para transfundir fue un valor de Hb ≤ 8 g/dl y/o la presencia de síntomas y/o signos de anemia (tales como disnea, astenia marcada, vértigo, taquicardia e hipotensión, que no fueran debidos a otra etiología). Para valorar la intensidad de la quimioterapia administrada se determinaron en ambos grupos durante el tiempo del estudio el número de episodios en que: neutrófilos < 1.000 células/μl, neutrófilos < 500 células/μl, plaquetas < 50.000 células/μl y plaquetas < 20.000 células/μl⁽³⁰⁾. Se consideró respuesta a la r-HuEPO si durante las 12 semanas de tratamiento se producía un incremento en las cifras de Hb de al menos 2 g/dl respecto del valor basal sin realizarse transfusiones de concentrados de hematíes^(26,31). Para determinar la existencia de ciertos factores predictivos de la respuesta al tratamiento con r-HuEPO se utilizó un algoritmo ideado por Cazzola y cols.⁽²⁸⁾ en el que se valora el nivel sérico basal de EPO, el cociente O/P y el incremento de Hb experimentado tras 3-4 semanas de tratamiento.

Tabla II Características basales

Parámetro	r-HuEPO*	Control*
Número de pacientes	25	25
Hombre/mujer	14/11	14/11
Media edad, años (rango)	12,6 (6-17)	11,8 (5-17)
Peso media ± SD (kg)	49,4 ± 16,1	44,3 ± 16,6
Talla media ± SD (cm)	156 ± 17,4	148,8 ± 19,6
Hb media ± SD (g/dl)	9,8 ± 0,6	9,5 ± 0,7
Leucocitos media ± SD (xμl)	5.904 ± 3.170	7.517 ± 3.080
Plaquetas media ± SD (xμl)	256.000 ± 72.000	254.000 ± 6.900
Tipo tumoral (%)		
Sarcoma de Ewing	36	40
Osteosarcoma	32	32
Tumores SNC	16	16
Linfoma de Hodgkin	8	8
Rabdomiosarcoma	4	4
Tumor primario desconocido	4	-

* No existen diferencias significativas ($p > 0,05$) entre ambos grupos
Hb: hemoglobina; SD: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central

El análisis estadístico fue realizado con un ordenador personal mediante el paquete estadístico SPSS para Windows. Para comparar el grupo tratado con el grupo control se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes, si la variable era normal, o el test de la U de Mann-Whitney, si no lo era. Para comparar las diferencias de una variable en dos momentos del tratamiento se utilizó el test de la t de Student para muestras apareadas, si la variable era normal, o el de Wilcoxon, si no lo era. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 25 pacientes. Todos ellos completaron las 12 semanas de tratamiento. El grupo control estuvo formado por otros 25 pacientes. Las características basales de ambos grupos se presentan en la tabla II. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en estos datos basales entre ambos grupos.

El diagnóstico tumoral más frecuente en ambos grupos fue el sarcoma de Ewing, seguido del osteosarcoma, tumores del sistema nervioso central y otros tumores típicos de la infancia (Tabla II). Todos los pacientes habían recibido tratamiento quimioterápico previamente a la inclusión en el estudio durante un tiempo medio de 3,82 meses (rango: 1-10,8) en el grupo tratado y 4,2 meses (rango: 1-19) en el grupo control. El número de episodios de aplasia medular contabilizados durante el estudio fue similar en ambos grupos ($p > 0,05$) (Tabla III).

La Hb basal media±SD en el grupo tratado fue 9,8±0,6 g/dl y en el grupo control 9,5±0,7 g/dl, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos valores ($p > 0,05$). En el grupo tratado se observa una evolución al alza en las cifras de

Tabla III Intensidad de la quimioterapia

Parámetro	r-HuEPO*	Control*
N de episodios con neutrófilos < 1.000/μl	14	12
N de episodios con neutrófilos < 500/μl	20	18
N de episodios con plaquetas < 50.000/μl	11	7
N de episodios con plaquetas < 20.000/μl	4	5

* No existen diferencias significativas ($p > 0,05$) entre ambos grupos

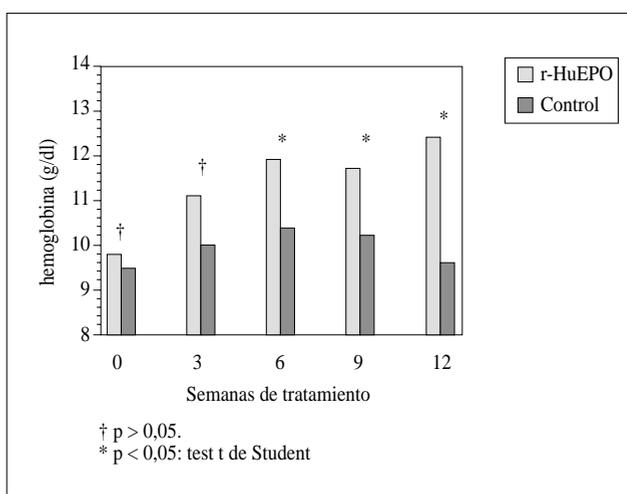


Figura 1. Evolución de las cifras de hemoglobina durante el estudio en ambos grupos.

Hb en comparación con el grupo control, siendo este incremento estadísticamente significativo en la semana 6 (11,9±2,2 vs. 10,4±1,2 g/dl; $p=0,023$), semana 9 (11,7±2,1 vs. 10,2±1,3 g/dl; $p=0,039$) y al final del estudio (12,4±1,7 vs. 9,6±1,4 g/dl; $p<0,001$) (Fig. 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el incremento de Hb según el tipo de tumor y la extensión de la enfermedad.

En el grupo tratado se produjo un aumento a lo largo de la evolución en el número de reticulocitos, siendo estadísticamente significativo a la semana 6 ($p=0,011$), a la semana 10 ($p=0,003$) y al final del estudio ($p=0,007$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los siguientes parámetros: volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, leucocitos y plaquetas.

El porcentaje de pacientes que recibió alguna transfusión de concentrado de hematíes previamente a la inclusión en el estudio fue del 56% en el grupo tratado y del 60% en el grupo con-

Tabla IV Requerimientos transfusionales en ambos grupos previamente a la inclusión en el estudio

Grupo	% pacientes transfundidos	Media \pm SD concentrados hematíes por pacientes (rango)
r-HuEPO*	56	1,6 \pm 1,4 (0-7)
Control*	60	1,8 \pm 1,3 (0-5)

* $p > 0,05$, test *t* de Student

trol, recibiendo una media de 1,6 (rango: 0-7) y 1,8 (rango: 0-5) unidades de concentrados de hematíes por paciente, respectivamente (Tabla IV). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en dichos valores entre ambos grupos. En el grupo tratado, 3 (12%) de los 25 pacientes recibieron alguna transfusión de concentrados de hematíes durante las 12 semanas de tratamiento, siendo transfundidos 18 (72%) de los 25 pacientes del grupo control ($p < 0,05$). La media del número de unidades de concentrados de hematíes requeridas durante el estudio fue 0,32 (rango: 0-4) en el grupo tratado y 2,36 (rango: 0-6) en el grupo control ($p < 0,05$) (Tabla V).

La media \pm SD de la concentración plasmática de EPO al inicio del estudio en el grupo tratado fue 42,6 \pm 40,8 mU/ml (rango: 7,8-134,4). Aunque estas cifras superan el límite alto del valor de referencia, son bajas para el grado de anemia existente en dicho momento, siendo la media del cociente O/P 0,7. Únicamente 3 (12%) de los 25 pacientes presentaban una concentración plasmática de EPO adecuada para el grado de anemia (cociente O/P > 1).

En el grupo tratado, 19 pacientes (76%) respondieron al tratamiento con r-HuEPO con un aumento de al menos 2 g/dl en las cifras de Hb, sin requerir transfusiones sanguíneas. La mayoría de los respondedores alcanzaron dicho incremento entre la cuarta y octava semanas de tratamiento. Basándonos en el estudio realizado por Cazzola y cols.⁽²⁸⁾, se desarrolló un algoritmo para predecir la respuesta al tratamiento con r-HuEPO, utilizando el nivel sérico basal de EPO y el cociente O/P, como indicadores de una producción endógena adecuada de EPO, y el incremento de Hb experimentado tras 3-4 semanas de tratamiento (Fig. 2). El paso 1 implica una adecuada producción de EPO; así, los pacientes con un nivel sérico de EPO ≤ 50 mU/ml o un cociente O/P < 1 se consideraron que tenían una producción inadecuadamente baja. Por tanto, 18 pacientes de los 22 que cumplían al menos uno de estos dos criterios para la baja producción de EPO respondieron al tratamiento con r-HuEPO; sin embargo, 1 de los 3 pacientes que supuestamente tenían una producción adecuada de EPO respondió a dicho tratamiento. Entonces, este paso tiene una precisión global del 80%, una sensibilidad del 81%, pero una especificidad del 66%. Por su parte, el paso 2 valora el incre-

Tabla V Requerimientos transfusionales en ambos grupos durante el estudio

Grupo	% pacientes transfundidos	Media \pm SD concentrados hematíes por pacientes (rango)
r-HuEPO*	12	0,32 \pm 0,86 (0-4)
Control*	72	2,36 \pm 1,82 (0-6)

* $p < 0,05$, test *t* de Student

mento de Hb experimentado por los pacientes una vez iniciado el tratamiento. Así, de los 19 pacientes que aumentaron la cifra de Hb en al menos 0,5 g/dl a las 3-4 semanas, 18 respondieron a la r-HuEPO; y de los 3 pacientes que no sufrieron dicho incremento, ninguno respondió. Por tanto, el algoritmo completo (pasos 1+2) alcanza una sensibilidad del 94%, una especificidad del 83%, con una precisión global del 92%.

No se observó ningún efecto adverso severo, clínico o bioquímico, relacionado con la administración de r-HuEPO.

Discusión

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con cáncer, especialmente en aquéllos que reciben terapia mielosupresiva. Este estudio confirma, al igual que otros publicados en la literatura^(24-28,31), que en los pacientes tratados con r-HuEPO se produce un incremento significativo en las cifras de Hb a lo largo de la evolución. Sin embargo, en el ámbito pediátrico los resultados no son tan concluyentes. Así, Nenadov Beck y cols.⁽³²⁾ observan que la administración de r-HuEPO no es efectiva en niños oncológicos, debido probablemente a un mecanismo de resistencia primaria transitoria. Por el contrario, resultados similares a los nuestros han sido publicados por Bryan y cols.⁽³³⁾ en niños sometidos a tratamientos que incluían cisplatino, en pacientes pediátricos afectos de sarcomas⁽³⁴⁾ y en niños con sarcoma de Ewing y osteosarcoma⁽³⁵⁾.

No hemos observado ninguna relación estadística entre las cifras de Hb y el tipo y extensión tumorales en nuestro estudio, si bien es verdad que no se han incluido neoplasias hematológicas y la mayor proporción de pacientes están afectos de tumores óseos, estando otros tipos de tumores escasamente representados. No obstante, parece que la histopatología del tumor y la infiltración de la médula ósea no tienen ninguna influencia en el grado de respuesta a la r-HuEPO^(9,24,36).

Aunque la concentración plasmática absoluta de EPO puede estar aumentada en los individuos con cáncer, es frecuente encontrar unos niveles inapropiadamente bajos para el grado de anemia⁽⁹⁾. Este hecho se confirma en nuestro trabajo, ya que, aunque los valores absolutos de EPO sérica se encuentran por encima de los valores de referencia, 22 de nuestros pacientes te-

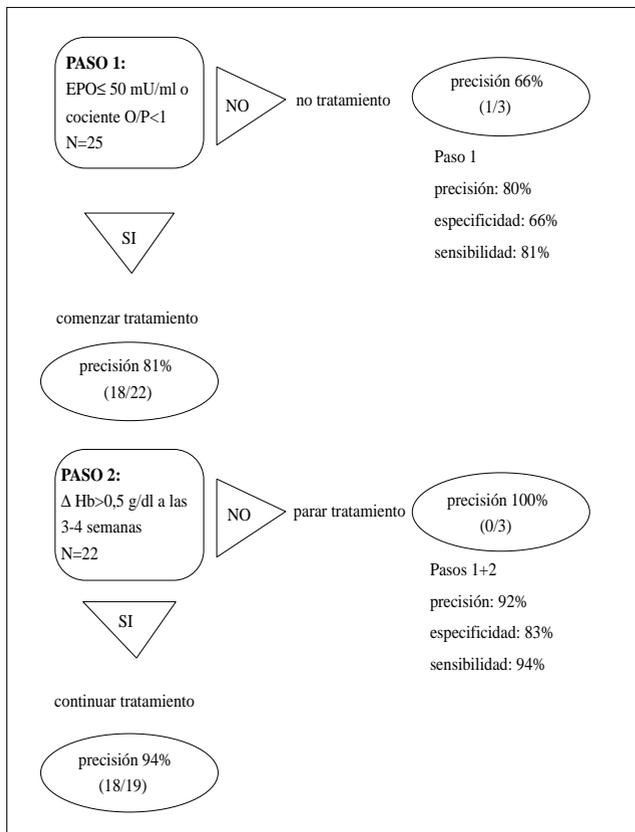


Figura 2. Algoritmo para predecir la respuesta al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana.

nían unas cifras inadecuadamente bajas para el grado de anemia (cociente O/P < 1).

Durante el estudio se produce una disminución significativa de los requerimientos transfusionales en el grupo tratado con r-HuEPO, al igual que lo observado por otros autores^(25,26,30,33,34,37). Esta reducción no es consecuencia de diferencias en la política transfusional ni en la intensidad de la quimioterapia administrada en ambos grupos. Teniendo en cuenta los requisitos establecidos, el 76% de los pacientes respondió al tratamiento con r-HuEPO. El porcentaje de respuesta varía desde el 31,7%⁽²⁴⁾ hasta el 85%⁽²⁵⁾ de los pacientes tratados, posiblemente debido a diferencias en la dosis, vías de administración, duración del tratamiento, criterios de respuesta y población estudiada⁽³⁶⁾. Aunque el porcentaje de pacientes oncológicos que responden a la terapia con r-HuEPO es elevado, no todos lo hacen, por lo que tiene especial interés encontrar algún parámetro que facilite la predicción de aquellos individuos que tengan mayor probabilidad de responder. En algunos estudios los niveles séricos pretratamiento de EPO tienen un cierto valor para predecir la respuesta a la r-HuEPO^(38,39), pero éste no es un hallazgo constante⁽³⁰⁾. Abels⁽²⁴⁾ observa que un recuento reticulocitario de 40.000 células / μ l o más tras 4 semanas de tratamiento puede predecir una respuesta positiva. Este hecho no es corroborado

por ningún otro autor, incluido nuestro trabajo. Ludwig y cols.⁽³¹⁾ no hallan ninguna correlación entre la respuesta a la r-HuEPO y los niveles séricos de varias citoquinas, reactantes de fase aguda, parámetros férricos y número de reticulocitos. Sin embargo, sí encuentran una débil correlación entre los niveles basales de EPO menores de 100 mU/ml y una respuesta positiva. Además, tras 2 semanas de tratamiento demuestran correlaciones significativas entre diversos parámetros y el grado de respuesta. Concretamente, los pacientes que tras dicho período de tratamiento tienen una cifra de ferritina inferior a 400 ng/ml o aquellos que tienen niveles de EPO inferiores a 100 mU/ml y hayan experimentado un incremento de Hb superior a 0,5 g/dl tienen mayores probabilidades de responder. Esta hipótesis predictiva no ha podido ser testada en nuestro trabajo, ya que no se determinó el nivel de EPO a las 2 semanas de tratamiento y sólo 1 paciente tenía cifras de ferritina superiores a 400 ng/ml; tampoco ha sido confirmada por otros autores.

Por su parte, el algoritmo que nosotros hemos obtenido es una variación del publicado por Cazzola y cols.⁽²⁸⁾. En ellos se valora el nivel basal de EPO y la adecuada respuesta de la producción de EPO a los diferentes grados de anemia (cociente O/P). Un nivel bajo de EPO (≤ 50 mU/ml) o un cociente O/P < 1 son utilizados para identificar a aquellos pacientes que tienen mayor probabilidad de responder a la terapia con r-HuEPO. Esto refuerza la opinión de que la r-HuEPO es más efectiva en los individuos con una inadecuada producción de EPO. Además, se ofrece la posibilidad de hacer una prueba de tratamiento con r-HuEPO durante un periodo de tiempo corto y, en función del incremento de Hb experimentado, continuar o no con la administración del fármaco.

El tratamiento con r-HuEPO tiene una tolerancia excepcional, sin causar efectos secundarios severos^(25,26,32,33,34). Aunque puede aparecer hipertensión arterial en pacientes oncológicos tratados con r-HuEPO⁽³⁸⁾, es menos frecuente y de más fácil manejo que en pacientes renales⁽¹⁸⁾.

En resumen, la r-HuEPO es un método eficaz y seguro de incrementar las cifras de Hb y reducir los requerimientos transfusionales en pacientes pediátricos afectados de tumores sólidos malignos que reciben quimioterapia, pudiendo predecirse el grado de respuesta según los niveles séricos basales de EPO y el incremento de Hb experimentado tras 3-4 semanas de tratamiento. No obstante, es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados con r-HuEPO para seguir valorando la respuesta al medicamento, los posibles efectos adversos, la dosis adecuada, así como la determinación de diversos factores predictivos encaminados a conocer en qué tipo de pacientes la indicación terapéutica sea más acertada, ya que su coste económico sigue siendo muy elevado.

Agradecimientos

Quisiéramos mostrar nuestro agradecimiento a los Dres. Xavier Llobet y Antonio Mayol, de los Laboratorios Boehringer Mannheim, S.A., Barcelona, por el suministro de la r-HuEPO y el apoyo prestado durante la realización de este trabajo.

Bibliografía

- 1 Reed WR, Hussey DH, Degowin RL. Implications of the anemia of chronic disorders in patients anticipating radiotherapy. *Am J Med Sci* 1994; **308**:9-15.
- 2 Means RT. Clinical application of recombinant erythropoietin in the anemia of chronic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; **8**:933-944.
- 3 Duhresen U, Hosseld DK. Hematopoietic growth factors and the treatment of tumor-associated anemias. *Ann Hematol* 1994; **69**:213-221.
- 4 Scott JM, Weir DG. Drug-induced megaloblastic change. *Clin Hematol* 1980; **9**:587-606.
- 5 Zucker S. Anemia in cancer. *Cancer Invest* 1985; **3**:249-260.
- 6 Steinberg D. Anemia and cancer. *CA Cancer J Clin* 1989; **39**:296-304.
- 7 Podzameczer D, Vidaller A. Anemia hemolítica microangiopática asociada a cáncer. *Med Clin (Barc)* 1985; **84**:30-34.
- 8 Nordstrom B, Strang P. Microangiopathic hemolytic anemias (MAHA) in cancer. A case report and review. *Anticancer Res* 1993; **13**:1845-1850.
- 9 Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Eng J Med* 1990; **322**:1689-1692.
- 10 Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 1992; **50**:301-308.
- 11 Skillings J, Sridhar F, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol* 1993; **16**:22-25.
- 12 Henry DH. Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; **8**:961-973.
- 13 Walker RH. Special report: Transfusion risk. *Am J Clin Pathol* 1987; **88**:374-378.
- 14 Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Eng J Med* 1995; **333**:1721-1725.
- 15 Dodd RY. The risk of transfusion-transmitted infection. *N Eng J Med* 1992; **327**:419-420.
- 16 Klein HG. Immunologic aspects of blood transfusion. *Semin Oncol* 1994; **21**(suppl 3):16-20.
- 17 Barona P, Sierrasesúmaga L, Antillón F, Villa-Elfzaga I. Uso de la eritropoyetina recombinante humana en la anemia por quimioterapia. Experiencia en un niño testigo de Jehová. *Rev Clin Esp* 1993; **193**:516-517.
- 18 Eschbach JW, Abdulhadi M, Browne J, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end stage renal disease. *Ann Intern Med* 1989; **111**:992-1000.
- 19 Shannon K, Keith JF, Mentzer WC, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; **95**:1-8.
- 20 Phair J, Abels R, McNeill M, Sullivan D. Recombinant human erythropoietin treatment: investigational new drug protocol for the anemia of the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1993; **153**:2669-2675.
- 21 Locatelli F, Zecca M, Pedrazzoli P, et al. Use of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia: effect on erythroid repopulation in autologous versus allogeneic transplants. *Bone Marrow Transplant* 1994; **13**:403-410.
- 22 Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and its role in transfusion medicine. *Transfusion* 1994; **34**:1-4.
- 23 Fantini F, Gattinara M, Gerloni V, Bergomi P, Cirila E. Severe anemia associated with active systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Arthritis Rheum* 1992; **35**:724-726.
- 24 Abels R. Erythropoietin for anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; **29A**(suppl 2):2-8.
- 25 Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 1994; **12**:1058-1062.
- 26 Ludwig H, Sundal E, Pecherstorfer M, et al. Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anemia with and without cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 1995; **76**:2319-2329.
- 27 Wurnig C, Windhager R, Schwameis E, et al. Prevention of chemotherapy-induced anemia by the use of erythropoietin in patients with primary malignant bone tumors (a double-blind, randomized, Phase III study). *Transfusion* 1996; **36**:155-159.
- 28 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**:4446-4453.
- 29 Beguin Y, Yerna M, Loo M, Weber M, Fillet G. Erythropoiesis in multiple myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol* 1992; **82**:648-653.
- 30 Case DC, Bukowski RM, Carey RW, et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**:801-806.
- 31 Ludwig H, Fritz E, Leigeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994; **84**:1056-1063.
- 32 Nenadov Beck M, Beck D. Recombinant erythropoietin in acute chemotherapy-induced anemia of children with cancer. *Med Ped Oncol* 1995; **25**:17-21.
- 33 Bryan GL, Reaman GH. Erythropoietin deficiency: a complication of cisplatin therapy and its treatment with recombinant human erythropoietin? *Am J Pediatr Hemat Oncol* 1991; **13**:426-430.
- 34 Porter JC, Leahey A, Polise K, Bunin G, Manno CS. Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusions in pediatric patients with sarcoma: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996; **129**:656-660.
- 35 Kronberger M, Keck B, Zoubek A, et al. Prevention of anemia with r-HuEPO in children with Ewing's sarcoma or osteogenic sarcoma. *Proc ASCO* 1995; **14**:258.
- 36 Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994; **84**:997-1004.
- 37 Oster W, Herrmann F, Gamm H, et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990; **8**:956-962.
- 38 Falkson CI, Keren-Rosenberg S, Uys A, Falkson G, Stebens K, Vermaak WJH. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related anaemia. *Oncology* 1994; **51**:497-501.
- 39 Ludwig H, Fritz E, Hotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Eng J Med* 1990; **322**:1693-1699.