



NUEVAS EVIDENCIAS EN EL USO DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

Xavier Bonafont
José Luis Pontón

Servei de Farmàcia. ICO Germans Trias.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

Resumen

Los factores estimulantes de la eritropoyesis son medicamentos ampliamente utilizados para tratar la anemia en la enfermedad renal crónica y también para paliar algunos de los efectos de la anemia asociada al tratamiento quimioterápico en el cáncer. Varios ensayos clínicos han demostrado que la aparición de complicaciones cardiovasculares durante el tratamiento con estos fármacos es superior, cuando el objetivo terapéutico del tratamiento está por encima de 13g/dL de hemoglobina (Hb). Otros ensayos en el ámbito de la oncohematología han presentado resultados negativos de supervivencia y progresión de la enfermedad en los pacientes tratados respecto los no tratados. Según la evidencia científica disponible, se considera que los niveles de Hb entre 11 y 12g/dL han demostrado que son más seguros y continúan siendo los recomendados por las guías clínicas y las fichas técnicas.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, oncohematología, factores estimulantes de la eritropoyesis, concentraciones de Hb, epoetina, darbepoetina alfa

Introducción

Al final de la década de los años ochenta, el descubrimiento y la posterior comercialización de eritropoyetina alfa recombinante mejoró substancialmente el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal, evitando o reduciendo las transfusiones sanguíneas. Este medicamento y otros factores estimulantes de la eritropoyesis (FEE) disponibles actualmente (ver más adelante) han demostrado que reducen la morbilidad y mortalidad en la enfermedad renal crónica¹. Además, a partir de 1993, los FEE también disponen de la indicación para

el tratamiento de la anemia en enfermos de cáncer asociado al tratamiento con quimioterápicos².

La anemia debida a la enfermedad renal crónica (ERC), relacionada principalmente con un déficit en la síntesis endógena de epoetina, está presente en casi todos los pacientes en las etapas avanzadas de la enfermedad. La administración de FEE mejora la fuerza muscular, la capacidad para hacer ejercicio, la fatiga, la función cognitiva y la depresión³. Por otro lado, el aumento de los niveles plasmáticos de Hb se ha relacionado con un aumento en la calidad de vida y supervivencia en la ERC¹.

La anemia en enfermos de cáncer asociada a quimioterapia es uno de los efectos secundarios frecuentemente relacionado con la administración de antineoplásicos⁴. Puede aparecer a partir del segundo ciclo de tratamiento y se manifiesta principalmente en forma de astenia. Esta puede dificultar la realización de las actividades habituales, e incluso puede llegar a incapacitar al paciente y agravar otros síntomas asociados a enfermedades respiratorias o cardíacas subyacentes⁵. La decisión de iniciar la administración de FEE para el tratamiento de la anemia asociada a quimioterapia depende de varios factores, entre los cuales habitualmente se consideran la Hb plasmática, el estado general del paciente y la previsión de continuar la quimioterapia⁶.

FEE disponibles en España

Actualmente, en el Estado español, los FEE disponibles son: epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta y el análogo darbepoetina alfa (ver tabla 1).

Para no ser demasiado exhaustivos en describir el tipo de molécula, las epoetinas alfa, beta y delta son glicoproteínas obtenidas por biotecnología con estructura análoga a la de la epoetina humana endógena. La darbepoetina alfa es también una glicoproteína obtenida por biotecnología con estructura análoga a la de la epoetina humana endógena pero con unas pequeñas modificaciones en la estructura glucídica

Tabla 1. FEE disponibles en España, presentaciones e indicaciones clínicas autorizadas

FEE*	Presentaciones	Indicaciones aprobadas
Epoetina alfa (Epopen®, Eprex®)	de 1000 UI hasta 40.000UI en jeringas precargadas 40.000 UI vial	Anemia en ERC Anemia en enfermos de cáncer por quimioterapia Aumento de sangre autóloga (programa predonación) Disminución de transfusiones en cirugía mayor ortopédica selectiva
Epoetina beta (NeoRecormon®)	de 1000 UI hasta 30.000UI en jeringas precargadas 100.000 UI vial multidosis	Anemia en ERC Anemia en enfermos de cáncer por quimioterapia Aumento de sangre autóloga (programa predonación) Prevención de anemia en prematuros
Epoetina delta (Dynepo®)**	de 1000 UI hasta 10.000UI en jeringas precargadas	Anemia en ERC
Darbepoetina alfa (Aranesp®)	de 10 µg hasta 500 µg*** en jeringas y plumas precargadas	Anemia en ERC Anemia en cáncer por quimioterapia

*Muy pronto se dispondrá de Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA)

**Medicamento aprobado pero no comercializado

*** 1µg equivale a 200 UI de epoetina

que le confieren una semivida de eliminación superior a la epoetina humana endógena.

Objetivos terapéuticos y dosificación de los FEE

En la ERC, la guía de práctica clínica europea (*European best-practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure*)⁷ recomienda que se mantengan concentraciones de Hb por encima de 11 g/dL (hematocrito > 33%), ajustando los niveles según las características del paciente y las enfermedades concomitantes. Por ejemplo, no se recomiendan concentraciones superiores a 12g/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular grave y en diabéticos, especialmente con enfermedad vascular periférica. Asimismo hay que asegurarse que la ferritina sérica esté entre 200-500µg/L y que el índice de saturación de transferrina esté entre el 30-40%. La guía norteamericana del año 2000 establece el intervalo de Hb entre 11 (hematocrito 33%) y 12 g/dL (hematocrito 36%) como objetivo terapéutico ideal en el

tratamiento con FEE. La actualización de esta guía del año 2006⁹ amplió este intervalo hasta 13g/dL como nivel máximo, pero la última actualización, publicada en septiembre de 2007, ha vuelto a rebajar las cifras de Hb a niveles de 11-12g/dL¹⁰. La dosificación de los FEE se debe hacer individualmente, ajustando la dosis al objetivo terapéutico a un ritmo de incremento del nivel de Hb entre 1 y 2g/dL por mes.

En la **anemia en enfermos de cáncer asociada a quimioterapia**, es aconsejable revisar las recomendaciones hechas por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) en el 2007,¹¹ la guía de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) del 2006¹² y la guía de la ASCO/ASH (American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology) editada recientemente,¹³ con respeto al uso de epoetina y darbepoetina (tabla 2). Todas estas recomendaciones recogen la preocupación generada por los estudios que han ido apareciendo con resultados negativos de supervivencia y utilización de FEE, y concretan los valores de Hb necesarios para el inicio del tratamiento, así como el valor que es necesario alcanzar y mantener con el tratamiento.

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones de las diferentes guías clínicas para el tratamiento de la anemia en cáncer asociada a la quimioterapia

Recomendaciones	SEOM 2007	EORTC 2006	ASCO/ASH 2007
Objetivos del tratamiento con FEE	Mejorar la calidad de vida y disminuir las transfusiones	Mejorar la calidad de vida y prevenir las transfusiones	Aumentar la Hb plasmática y disminuir las transfusiones
Hb inicial	< 11 g/dL	9 a 11 g/dL	≤ 10 g/dL
Hb objetivo	12 g/dL sin superar 13 g/dL	De 12 g/dL a 13 g/dL	12 g/dL
Conducta frente no respuesta	No se recomienda escalar la dosis	No se recomienda escalar la dosis	Escalar la dosis si no respuesta entre 4 y 8 semanas
Tratamiento con FEE de a anemia por cáncer sin quimioterapia	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda Se puede considerar en los SMD
Suplementos de hierro	No rutinarios, sólo si la ferritina es < 100µg/L y el IST es <20%	Evidencia nivel II de mejora de respuesta con hierro IV	Cuando sea necesario pueden ser útiles para disminuir los requerimientos de FEE i mejorar la respuesta
Seguridad: supervivencia	No hay evidencia de impacto en las condiciones de uso recomendadas	No hay evidencia suficiente para evaluar el impacto positivo o negativo	No hay evidencia de impacto en las condiciones de uso recomendadas

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; EORTC :European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ASCO/ASH :American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology; IST: índice de saturación de transferrina; SMD: síndrome mielodisplásico

Aunque hay pequeñas variaciones, podríamos resumir las tres guías recomendando el uso de FEE en los pacientes que estén recibiendo quimioterapia (y que previsiblemente continuaran el tratamiento) que presenten anemia con valores iguales o inferiores a 10g/dL y que además presenten sintomatología que obligue a iniciar el tratamiento anti anémico. Se recomienda también considerar otras causas de anemia, como deficiencias de folatos, vitaminas o hierro, y determinar la ferritina sérica y la saturación de transferrina. Se debe iniciar la suplementación de hierro (preferentemente por vía intravenosa) si los valores de ferritina son inferiores a 100µg/L y la saturación de transferrina es inferior al 20%. A pesar que hay una cierta polémica, en general se aceptan como objetivos terapéuticos la mejora de la calidad de vida y la disminución de las transfusiones. El valor de Hb que es necesario alcanzar se sitúa en 12g/dL y se recomienda ajustar la dosis o mantener la mínima efectiva para situar la Hb alrededor de este valor.

La dosificación inicial para la epoetina alfa es de 150UI/kg tres veces por semana o 40.000UI cada semana; para la epoetina beta, 450UI/kg cada semana, y para la darbepoetina alfa, 2.25µg/kg cada semana o 500µg cada tres semanas. Aunque se podría aumentar la dosis, no se recomienda mantener el tratamiento con FEE en pacientes que no responden entre 4 y 8 semanas¹⁴.

Peligros asociados a los altos niveles de Hb

A pesar de que no se conoce el mecanismo exacto, todo apunta al hecho que el aumento del hematocrito, al corregir la anemia con FEE, puede aumentar la presión sanguínea, especialmente en los enfermos previamente hipertensos y, en consecuencia, el riesgo de accidente cardiovascular o cerebrovascular. Esto sucede en los pacientes con niveles más altos de Hb o en aquellos en que se producen incrementos rápidos de estos valores¹⁵. Las revisiones de Cochrane^{16,17} han constatado que en la ERC, cuando el objetivo terapéutico no supera valores de 12g/dL, se reduce el riesgo de hipertensión (RR 0,5) y que, en la anemia en pacientes con cáncer, los tratados

con epoetina y darbepoetina presentan más complicaciones tromboembólicas (RR 1,67).

Dos estudios, publicados a finales del 2006, han demostrado de forma contundente que el objetivo terapéutico de la administración de FEE en la ERC no debe ser corregir completamente los niveles de Hb sino mantener una actitud más conservadora. El estudio CREATE,¹⁹ realizado con epoetina beta, durante un periodo de seguimiento de tres años, concluye que el mantenimiento de niveles de Hb entre 13 y 15 g/dL no disminuye el riesgo cardiovascular en la ERC cuando se compara con la estrategia de mantener los niveles de Hb entre 10.5 y 11.5 g/dL (HR 0.78, p= 0.20). El estudio CHOIR, con epoetina alfa, que se suspendió de forma prematura, demuestra también que los niveles altos de Hb (13.5 g/dL) se asocian a un riesgo superior de muerte, hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral, cuando se comparan con los niveles bajos de 11.3 g/dL. Además, el mantenimiento de niveles altos de Hb no está acompañado de ningún incremento en la calidad de vida y, en cambio, las dosis de epoetina alfa son las dobles. Un metaanálisis reciente, que incluía nueve estudios con más de cinco mil pacientes con insuficiencia renal crónica, confirma que la estrategia de mantener niveles altos de Hb aumenta significativamente la mortalidad por cualquier causa y la hipertensión mal controlada y, además, en los pacientes en hemodiálisis, incrementa el riesgo de trombosis de acceso arteriovenoso. Por lo tanto, por encima del umbral de 13 g/dL no se aumenta la efectividad y, en cambio, se incrementa la toxicidad y el coste. No se conoce si los niveles de Hb entre 12g/dL y 13 g/dL se pueden considerar seguros.¹⁵

Peligros del uso de FEE en la anemia por cáncer y tratamiento con quimioterapia

A finales del 2006 la FDA hizo pública una alerta,²⁰ actualizada en febrero y marzo de 2007, a propósito de la utilización de los FEE y sus condiciones de uso. En abril de 2007 la EMEA emitía un comunicado público en que informaba de la necesidad

Tabla 3. Resumen de los estudios con FEE en el tratamiento de la anemia en ERC, que señalan el riesgo de mantener niveles de Hb por encima de 13g/dL

Estudio	Pacientes incluidos	Diseño/objetivo/duración	Resultados
CHOIR (Singh et al, 2006)	N= 1432 MCR no en HD (GFR 15-50 ml/min) Hb basal media 10.1 g/dL	Abierto-aleatorizado Epoetina alfa para mantener la Hb alta (13.5 g/dL) vs Hb baja (11.3 g/dL) Duración media 16 meses (ensayo parado prematuramente)	Muerte + IM + hospitalización por ICC o ictus Hb alta= 125 (17.5%) Hb baja= 97 (13.5%) (HR 1.34; p= 0.03)
CREATE (Druke et al, 2006)	N= 603 MCR no en HD (GFR 15-35 ml/min) Hb basal media 11.6 g/dL	Abierto-aleatorizado Epoetina alfa para mantener la Hb alta (13.5-15 g/dL) vs Hb baja (10.5-11.5 g/dL) Duración 3 años	Muerte por cualquier causa Hb alta= 31 Hb baja= 21 (HR 0.66; p= 0.014)

ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; GFR: filtración glomerular; Hb: hemoglobina; IM: infarto de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

Tabla 4. Resumen de los estudios con FEE en el tratamiento de la anemia por cáncer y tratamiento con quimioterapia

	Tipo de cáncer	Nº de pacientes	Hb inicio	Hb objetivo	Parámetro	Resultado
BEST (Leyland-Jones et al, 2005)	Mama metastásico	939	13 g/dL	12-14 g/dL	Mortalidad 1 año	FEE: 28% Placebo: 23%
ENHANCE (Henke M et al, 2003)	Cabeza y cuello avanzado + radioterapia	351	11-12 g/dL	14-15 g/dL	Supervivencia	FEE: inferior HR: 1.39
EPO-CAN-20 (Wright JR Et al, 2007)	Pulmón de célula no pequeña	66	<12 g/dL	12-14 g/dL	Supervivencia	FEE: 63 días Placebo : 129 días
20010103 (BB-IND 8223/378, 2007)	No mielóide + no quimioterapia	989	≤ 11 g/dL	12-13 g/dL	Supervivencia	FEE: inferior HR: 1.30
20000161 (Hedenus M. et al, 2003)	Linfoproliferativos	344	≤ 11 g/dL	14-15 g/dL	Supervivencia	FEE: inferior HR: 1.37
ENHANCE (Henke M. et al, 2003)	Cabeza y cuello avanzado + radioterapia	351	11-12 g/dL	14-15 g/dL	Tiempo de progresión	FEE: inferior HR: 1.69
DAHANCA-10 (The Cancer Letter, 2007)	Cabeza y cuello + radioterapia	522	≤ 14.5 g/dL	14-15.5 g/dL	Control locoregional	FEE: incremento 10% fracaso

de seguir estrictamente las fichas técnicas de los FEE y abrir un proceso de revisión de las nuevas evidencias disponibles. Esta alerta estaba motivada por la aparición de una serie de resultados negativos referentes a la supervivencia y la progresión del cáncer, relacionados con el uso de FEE. Concretamente, en cinco ensayos aleatorizados se había observado una disminución de la supervivencia global en pacientes con cáncer que habían recibido FEE, y en dos ensayos aleatorizados, empeoramiento del control locoregional (tabla 4).

Los resultados de estos estudios son realmente preocupantes, sobretodo si se asocian a la expresión de receptores de epoetina endógena por parte de varios tipos de tumores como, por ejemplo, los de mama²² o próstata²³.

Actualmente, el análisis detallado de cada uno de los estudios no permite determinar el impacto real de los FEE sobre la progresión o supervivencia, ya que las condiciones de ensayo no coinciden con las especificaciones de uso aprobadas.

Por ejemplo, en el estudio BEST,²⁴ aleatorizado, doble ciego, se incluyeron 939 pacientes afectadas de cáncer de mama metastásico. Un grupo recibió tratamiento con FEE a partir de 13g/dL, con el objetivo de mantener la Hb entre 12 y 14g/dL, y el otro grupo fue tratado con placebo. La inclusión de pacientes se completó, pero el estudio se paró prematuramente al observar que la supervivencia global al año había sido inferior en el grupo con FEE: 28% muerte frente al 23% (p=0.02). Por otro lado, no se observaron diferencias significativas respecto al tiempo sin enfermedad o progresión del tumor.

El estudio ENHANCE,²⁵ aleatorizado, doble ciego, incluyó 351 pacientes con cáncer avanzado

de cabeza y cuello en tratamiento con radioterapia, pero no con quimioterapia, con el objetivo de comparar el control del tumor al añadir FEE, con una Hb inicial entre 11 y 12g/dL para obtener unos niveles durante la radioterapia de 14 a 15g/dL. El resultado fue un tiempo de progresión y una supervivencia significativamente inferiores en el grupo del FEE frente al grupo placebo.

Finalmente, se diseñó el estudio EPO-CAN-20,²⁶ también aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, para incluir 300 pacientes afectados de cáncer de pulmón de célula no pequeña con el objetivo de demostrar una mejoría en la calidad de vida con niveles de Hb inferiores a 12g/dL y mantenerlos entre 12 y 14g/dL. El estudio se paró después de un análisis de supervivencia de los 66 primeros casos que otorgaba 63 días de mediana al grupo del FEE y 129 días al grupo placebo (p=0.04).

Con estos datos,^{24,25,26,27,28,29} la posición adoptada mayoritariamente consiste en concluir que no hay suficiente evidencia para valorar el impacto de los FEE sobre la supervivencia en las condiciones de uso aprobadas y, por lo tanto, se recomienda seguir los criterios ya expuestos y esperar la aparición de resultados de estudios diseñados especialmente para observar si la utilización de FEE dentro de las especificaciones de uso autorizadas tiene repercusiones sobre la supervivencia o la progresión del tumor³⁰.

Peligros del uso de FEE en pacientes quirúrgicos

Los resultados preliminares presentados a la FDA, de un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado y diseñado para probar la no inferioridad de epoetina alfa frente la atención estándar en adultos sometidos a cirugía espinal programada

han revelado una incidencia de trombosis venosa profunda más elevada en los pacientes tratados con FEE en el preoperatorio (4.7% vs 2.1%)

Recomendaciones

Con la información disponible, el mantenimiento de los niveles de Hb por encima de 13g/dL parece que es una estrategia insegura para los pacientes con ERC, no coincide con las recomendaciones de las guías clínicas ni con las fichas técnicas de los FEE y, además, tiene un coste más elevado para el sistema sanitario. Los niveles de Hb entre 11 y 12g/dL han demostrado que son más seguros y continúan siendo los recomendados por las guías clínicas y las fichas técnicas. El tratamiento con FEE de la anemia asociada a quimioterapia debería dirigirse a pacientes sintomáticos con valores de Hb iguales o inferiores a 10g/dL, y en los cuales el objetivo terapéutico principal fuese evitar o reducir el número de transfusiones. Una vez tomada la decisión de iniciar el tratamiento, debería de suspenderse si el aumento es superior a 1g/dL en dos semanas, en caso de alcanzar niveles de Hb de 12g/dL, o bien ajustar la dosis para no superar este valor.

Bibliografía

1. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:121-32.
2. Goodnough LT, Anderson KC, Kurtz S, Lane TA, Pisciotto PT, Sayers MH, Silberstein LE. Indications and guidelines for the use of hematopoietic growth factors. *Transfusion*. 1993 Nov-Dec; 33(11):944-59.
3. Phrommintikul A, Hass SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. 2007; 369:381-8.
4. Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT. Anaemia in cancer patients: pathophysiology, incidence and treatment. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35 Suppl 3:26-31.
5. García-Altés A, Puig-Junoy J. Revisión de la evidencia científica sobre la eficiencia del uso de la eritropoyetina. *Med Clin*. 2006; 127:415-21.
6. Repetto L, Moeremans K, Annemans L. European guidelines for the management of chemotherapy-induced anaemia and health economic aspects of treatment. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32 Suppl 2:S5-9.
7. Locatelli F, Aljama P, Barnay P, Canaud B, Carrera F, Exkardt K et al. Revised European best-practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Section II. Targets of anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 2:ii6-ii15.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for anaemia of chronic kidney disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2000; 37 Suppl 1:S182-S238.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 Suppl 3:S1-S116.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical-practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease: 2007 Update of hemoglobin target. Disponible a: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_anemiaHBUupdate/KDOQI_finalPDF.pdf (visitada en octubre de 2007).
11. Consenso sobre el uso de agentes eritropoyéticos en pacientes anémicos con cáncer. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Madrid. 25 de abril de 2007.
12. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2007; 43:258-70.
13. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 22.
14. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarré'e9 MC et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004 Jul 15; 104(2):321-7.
15. Steinbrook R. Haemoglobin concentrations in chronic kidney disease. *Lancet* 2006; 368:2191-3.
16. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No. CD003967.DOI:10.1002/14651858.CD003967.pub2.
17. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandcock J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No. CD003407.DOI:10.1002/14651858.CD003407.pub4.
18. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Maccougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-84.
19. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-98.
20. FDA. Information for Healthcare Professionals. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.pdf> European Medicines Agency. Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement. European Medicines Agency starts review of the safety of epoetins London, 27 April 2007 Doc. Ref. EMEA/188068/2007.
21. Khuri FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:2445-8.
22. Acs G, Zhang PJ, Rebbeck TR et al. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95:969
23. Arcasoy MO, Amin K, Vollmer RT, Jiang X, Demark-Wahnefried W, Haroon ZA. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human prostate cancer. *Modern Pathology* 2005 18, 421-30.
24. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Plenkowski T, Tjulandin S, Manikhas G et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly non-anaemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1; 23(25):5960-72.
25. Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Oct 18; 362(9392):1255-60.
26. Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20; 25(9):1027-32.
27. Electronic Dataset, Study 20010103, March 2, 2007. BB-IND 8223/378.
28. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*. 2003 Aug; 122(3):394-403.
29. The Cancer Letter, Volume 33, No. 6, February 16, 2007.
30. Anónimo. Erythropoietin safety concerns. *Med Letter Drugs Ther* 2007; 49:37-39.

Fecha de redacció: **Octubre 2007**

En el próximo número: **Tratamiento de la sintomatología menopáusica**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Manges, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Vía de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>