

# II Escuela de Verano de Medicina Interna



Iván Moreno  
R6 Medicina Interna  
Valencia



# II Escuela de Verano de Medicina Interna



Iván Moreno  
R6 Medicina Interna  
Valencia



**II** Escuela de Verano  
de Medicina Interna



Iván Moreno  
R6 Medicina Interna  
Valencia





## ¿Qué hacer con las Eritropoyetinas?

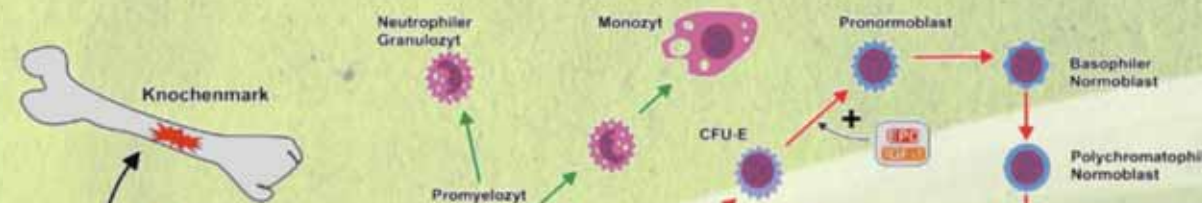
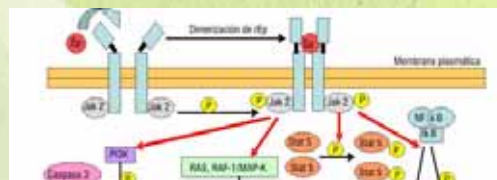
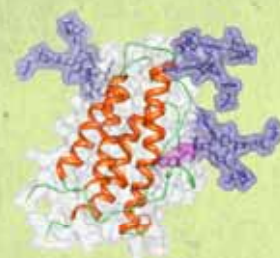
Euforia Inicial



Limitaciones de Uso



## ¿Qué son las Eritropoyetinas Recombinantes Humanas?



### Productos de eritropoyetinas recombinantes humanas (r-HuEPO)

Compuesto r-HuEPO	Producción	Nombres comerciales (laboratorio)	Observaciones
Epoetina alfa	Células de ovario de hámster chino	Epogen® (Amgen) Procrit® (Ortho Biotech) J&J Eprex® (Janssen-Cilag) J&J	Procrit® y Epogen® en EE.UU. Eprex® en Europa
Epoetina beta	Células de ovario de hámster chino	NeoRecormon® (Roche)	En proceso de comercialización
Epoetina omega	Células de riñón de hámster	Epomax® (Baxter)	En proceso de comercialización
Epoetina delta	Células humanas	Dynepo® (Aventis)	5 cadenas glucosiladas (vida media larga)
Darbepoetina alfa	Células de ovario de hámster chino	Aranesp® (Amgen)	En investigación (vida media muy larga)
<i>Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA)</i>	(?)	(?) (Roche)	En investigación (vida media muy larga)

Fig. Rutas de señalización intracelular moduladas por Ep que ilustran mecanismos antiapoptóticos en daño cerebral de tipo isquémico.



Anemia del Paciente Oncológico

Anemia en Insuficiencia Renal

Anemia en Insuficiencia Cardíaca

Otras...

- Anemia asociada a cirugía
- Anemia asociada al VIH
- Neuroprotección...



## Anemia del Paciente Oncológico

Anemia en Insuficiencia Renal

Anemia en Insuficiencia Cardíaca

Otras...

- Anemia asociada a cirugía
- Anemia asociada al VIH
- Neuroprotección...

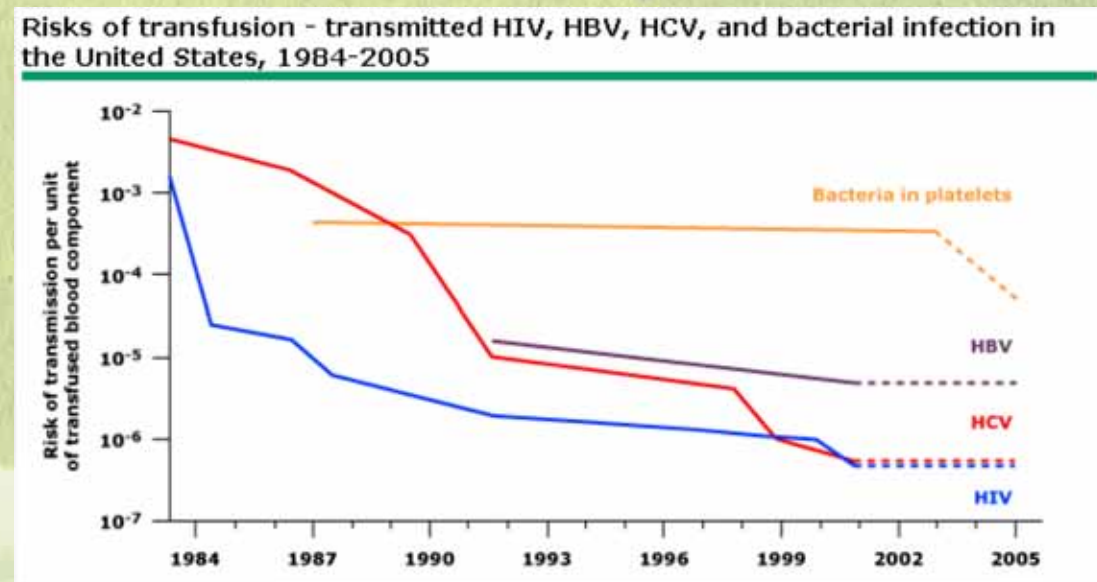






## Tratamientos...

- Andrógenos
- Transfusiones





## Tratamientos...

- Andrógenos
- Transfusiones
- r-HuEPO !!!
  - 1983 Síntesis
  - 1993 UE
  - Eficaz para  $\uparrow$  cifra

## Transfusión vs Epoetina

Reacciones transfusionales  
Sobrecarga volumen  
Infección viral  
Sobrecarga de hierro  
Desarrollo anticuerpos

Eventos trombóticos  
Disminución supervivencia  
Crecimiento tumoral  
(Sobrecarga de hierro)

Mejoría rápida de  
hemoglobina y clínica

Mejoría gradual de Hb y  
clínica  
Menos requerimientos  
transfusionales



## Gran Entusiasmo Inicial...

Experiencia en pacientes con Insuficiencia Renal

Silogismos...

- 1) Anemia → Hipoxia Tumoral  
EPO → ↓Anemia  
EPO → ↓Hipoxia Tumoral



## Gran Entusiasmo Inicial...

Experiencia en pacientes con Insuficiencia Renal

Silogismos...

- 2) Anemia → Mal Pronóstico
- EPO → ↓Anemia
- EPO → Mejora Pronóstico

Elevados niveles de “**Gambemia**”



### Niveles Gambemia:

$(n^{\circ} \text{ Saraos}^2 + n^{\circ} \text{ Congresos} + n^{\circ} \text{ Comidas con representantes}) \times \Delta \text{ Relación}$   
Representante

$(n^{\circ} \text{ Comp comite farmacia} \times \text{Insistencia Jefe}) - \text{distancia al despacho del subdirector}$   
médico

- \*Comedores ocasionales de gambas
- \*\*Comedor habitual
- \*\*\*Gran comedor de gambas ("Popes")

-Intoxicación Aguda-



# II Escuela de Verano de Medicina Interna



La realidad, esa tozuda...

For a civil engineer, there's no such thing  
as a "little mistake."





## La realidad, esa tozuda...

### Disminución de necesidades trasfusionales

Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. Br J Cancer. 2001;84:31-7

Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, Hasselbald V, Armitage, JO, Bennet CL, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. J Natl Cancer Inst. 2001;16:1204-14.

### Mejoría de la Calidad de Vida

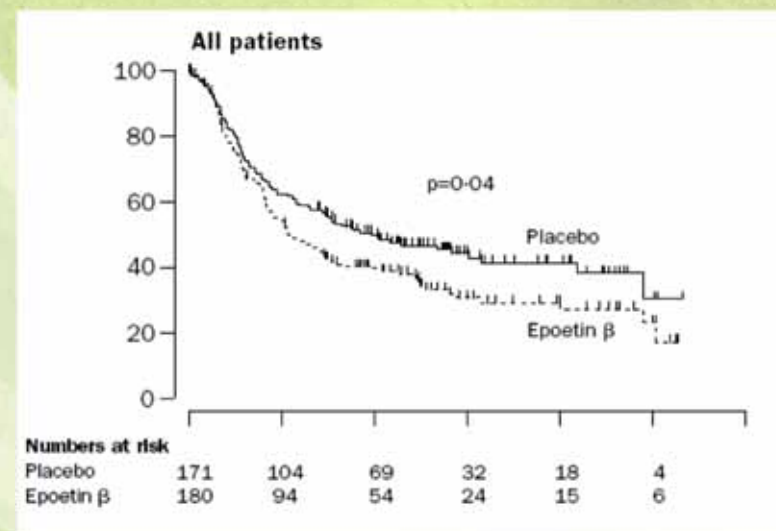
Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. Ann Oncol. 2003;14:511-9.

### No coste-efectivo frente a transfusión

### No resultados en cuanto a supervivencia



## La realidad, esa tozuda...



(n=351 pac)

## Cancer Cabeza-Cuello

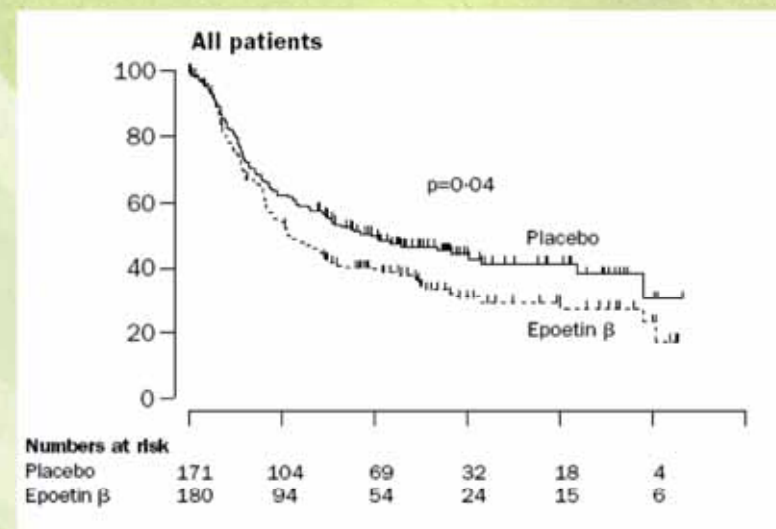
- Menor Supervivencia
- Peor control locoregional

Aapro, M, Leonard, RC, Barnadas, A, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. J Clin Oncol 2008; 26:592.





## La realidad, esa tozuda...



(n=351 pac)

Aapro, M, Leonard, RC, Barnadas, A, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. J Clin Oncol 2008; 26:592.

## Cancer Cabeza-Cuello

- Menor Supervivencia
- Peor control locoregional

3 Estudios detenidos tras análisis intermedio



## La realidad, esa tozuda...

**Table 4.** Causes of Death Among Patients Who Died Within 4 Months of Random Assignment (ITT population, N = 939)

Outcome	Epoetin Alfa (n = 469)		Placebo (n = 470)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Alive at 4 months	428	91.3	454	96.6
Died within 4 months	41	8.7	16	3.4
Cause of death within 4 months				
Disease progression	28	6.0	13	2.8
Chemotherapy toxicity	3	0.6	1	0.2
TVE	5	1.1	1	0.2
Other*	4	0.9	1	0.2
Missing	1†	0.2	0	0

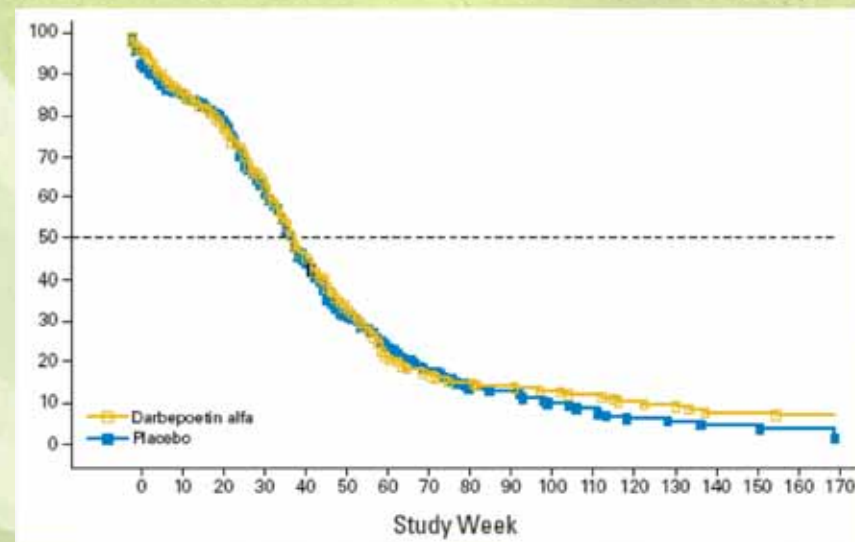
Abbreviations: ITT, intent-to-treat; TVE, thrombovascular event.  
\*Includes fatty embolism, ischemic colon perforation, pulmonary edema, unknown.  
†Cause of death unknown.

## Cancer Mama

- BEST Trial (939 mujeres)
  - ↓Supervivencia
- BRAVE study (433 mujeres)
  - = Supervivencia
  - ↑ETEV
- GOG Trial
  - ↓Supervivencia
  - ↑ETEV



## La realidad, esa tozuda...



### Cancer Microcítico Pulmonar

- Similar supervivencia
- Menos necesidad transfusional



## Hipótesis...

### Efectos secundarios EPO

- 1/3 elevación TA
- Hto aumenta riesgo eventos trombóticos (Causa?)
- Aplasia pura células rojas

### Dudosa disminución de hipoxia tumoral

### Efectos no eritropoyéticos de EPO

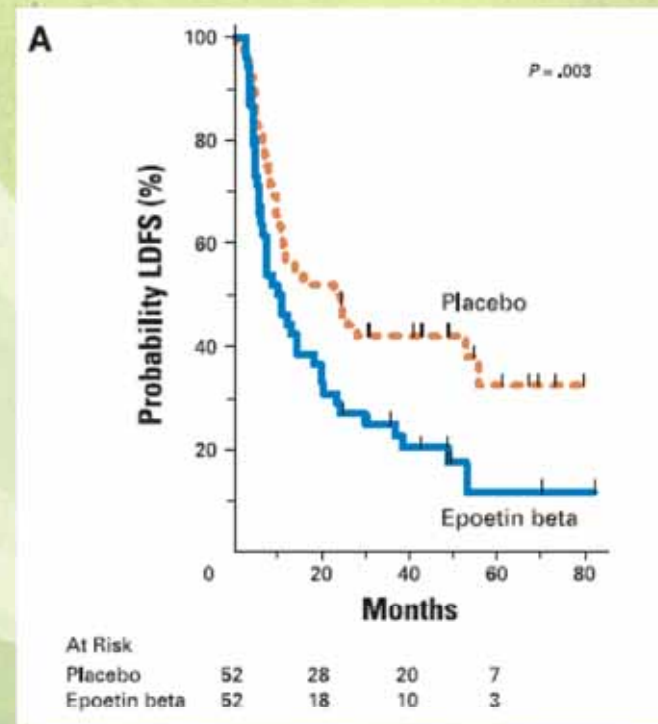
- R-EPO en numerosos tejidos (SNC, miocardio, próstata, riñón)
- Efectos angiogénicos y proliferativos



Receptores Tumorales para EPO?

Efecto proliferativo/angiogénico?

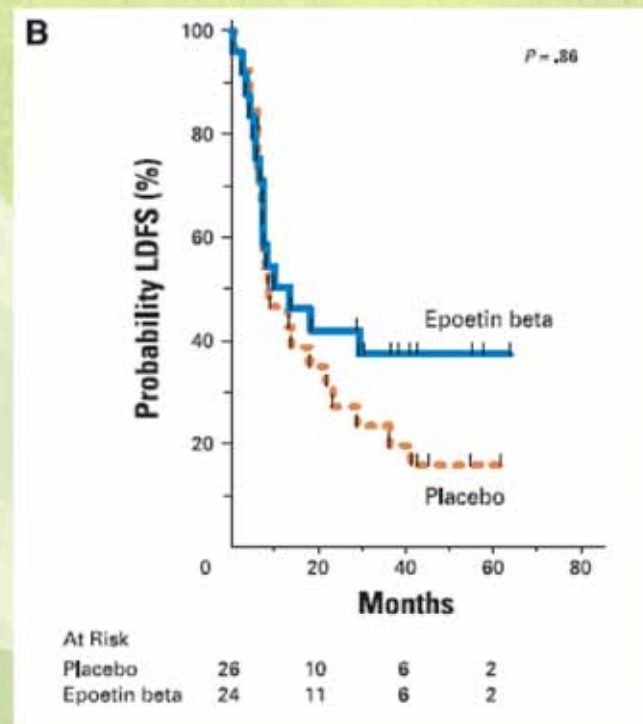
Objetivos de Hb demasiado altos?



- Presencia de EPO-Rs en algunos tumores
- Riesgo de progresión local o muerte mayor en tumores positivos para EPO-R
- No aumento del riesgo sin EPO-R

Controvertido!

Henke, M, Mattern, D, Pepe, M, et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings?. *J Clin Oncol* 2006; 24:4708.



- Presencia de EPO-Rs en algunos tumores
- Riesgo de progresión local o muerte mayor en tumores positivos para EPO-R
- No aumento del riesgo sin EPO-R

Controvertido!



## Niveles diana de Hb...

- En insuficiencia renal terminal, objetivos más altos de hemoglobina aumentan la incidencia de eventos tromboticos y vasculares

Phrommintikul A, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369:381-388

- Menos datos en patología neoplásica, sugieren similar relación

Hudis, CA, Vogel, CL, Gralow, JR, Williams, D. Weekly epoetin alfa during adjuvant chemotherapy for breast cancer: effect on hemoglobin levels and quality of life. Clin Breast Cancer 2005; 6:132.





57 estudios (9353 pacientes)  
Epoetinas+Transfusiones vs Transfusiones  
Con y sin tratamiento antineoplásico

- Reducen la necesidad de transfusiones (~1 CH, NNT=6)
- Respuesta hematológica más segura con objetivo **Hb basal < 12mg/dL**
- Riesgo de complicaciones tromboembólicas mayores
- Tendecia no significativa a la HTA
- Efecto positivo en parámetros QOL
- No conclusiones definitivas sobre respuesta local tumoral o supervivencia



Requisitos para iniciar... (ASCO, NCCN)

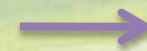
Anemia debe ser sintomática

El paciente debe estar recibiendo quimioterapia

Neoplasia NO Hematológica

Hb inicial  $\leq 10\text{g/dL}$  (Valorable entre 10-12 y muy sintomáticos)

Controversia FDA/NCCN



NO si el tratamiento tiene  
intención CURATIVA



## Como tratar...

Evaluar posibles déficits asociados y corregirlos.

IST > 20%  
Ferritina > 100

Epoetina y Darbepoetina tienen similar eficacia.

Epoetina  $\alpha$   
Inicio 100-150U/Kg 3 x semana

Darbepoetina  
Inicio 200  $\mu$ g/2 semanas

Dosificación  
Semanal/Bisemanal/trisemanal

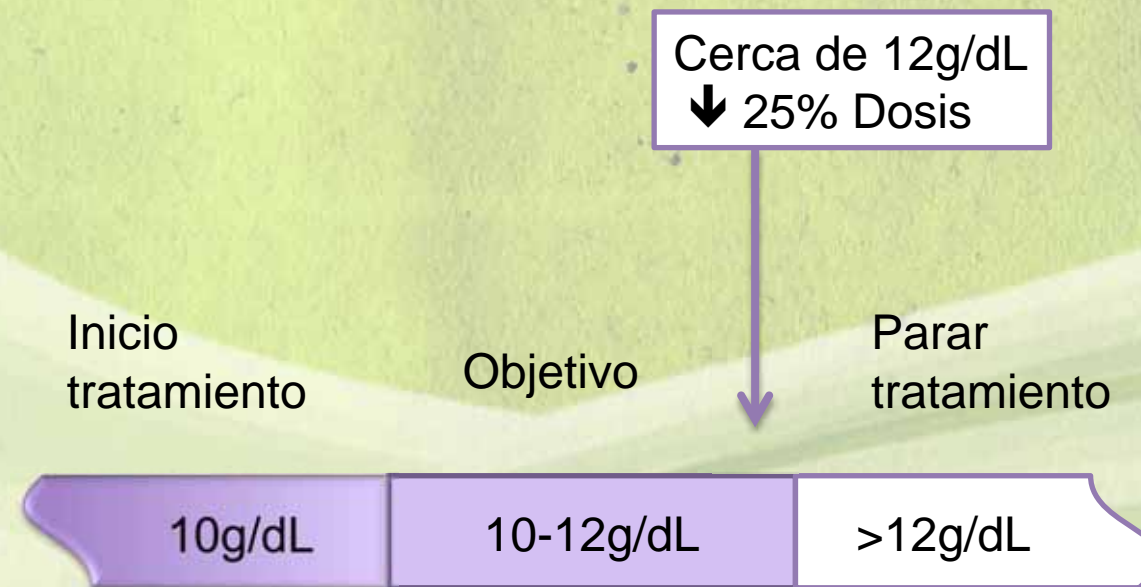
Dosificación  
Bisemanal/trisemanal

Revisión en 6 semanas - aumento dosis?

Revisión en 12 semanas - suspensión?



Como tratar...



# II Escuela de Verano de Medicina Interna





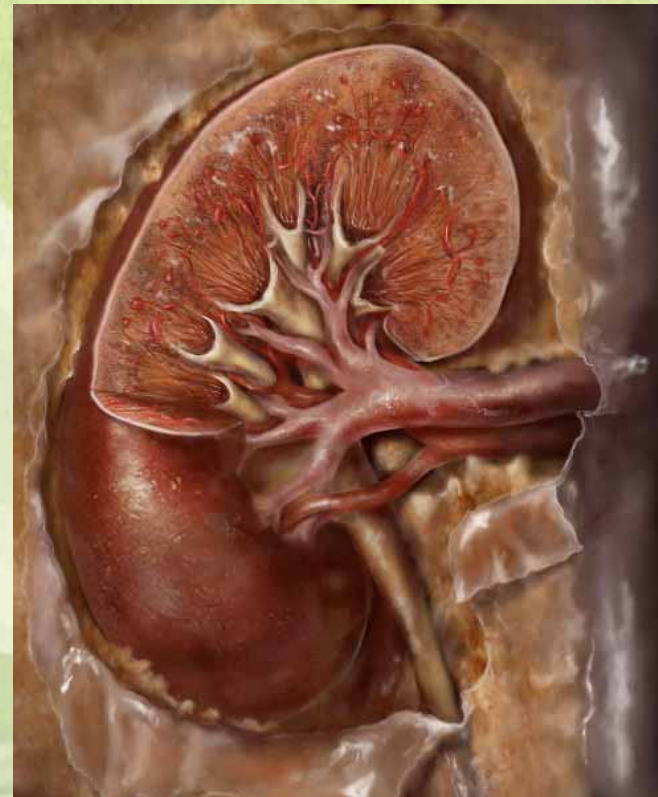
Anemia del Paciente Oncológico

Anemia en Insuficiencia Renal

Anemia en Insuficiencia Cardíaca

Otras...

- Anemia asociada a cirugía
- Anemia asociada al VIH
- Neuroprotección...

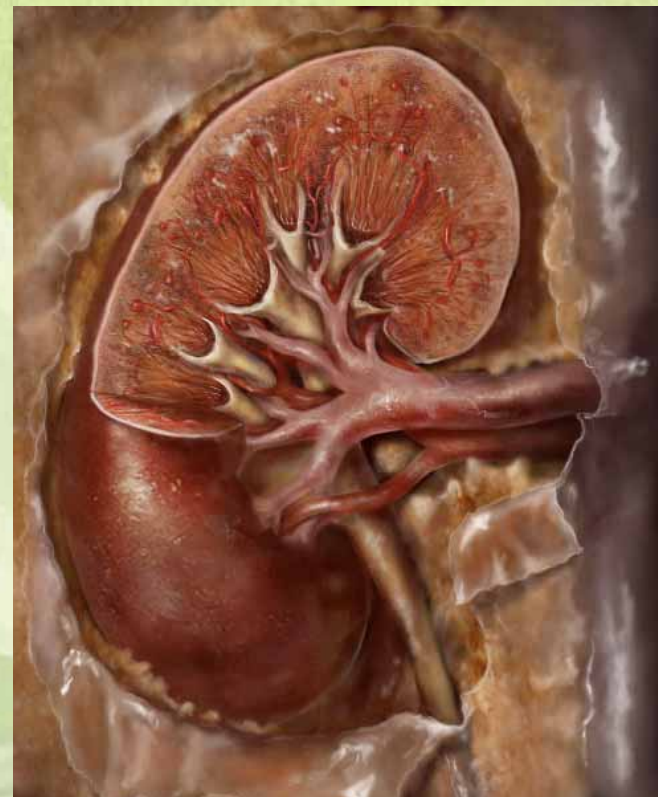


Disminución EPO  
Disminución vida media hematíes

Generalmente a partir de FG 30ml/min

Fundamental evaluación de la anemia!!!

No empezar EPO hasta no reponer hierro



### Objetivo 10-12g/dL

No exceder 13g/dL

Hierro - IST 20-25%, Ferritina >200

Prediálisis (10g/dL)

- Admon SC
- Inicio 10000U/Sem
- Pautas bisemanales

Diálisis (11g/dL)

- Admon iv
- 50U/kg x3/semana





Anemia del Paciente Oncológico

Anemia en Insuficiencia Renal

Anemia en Insuficiencia Cardíaca

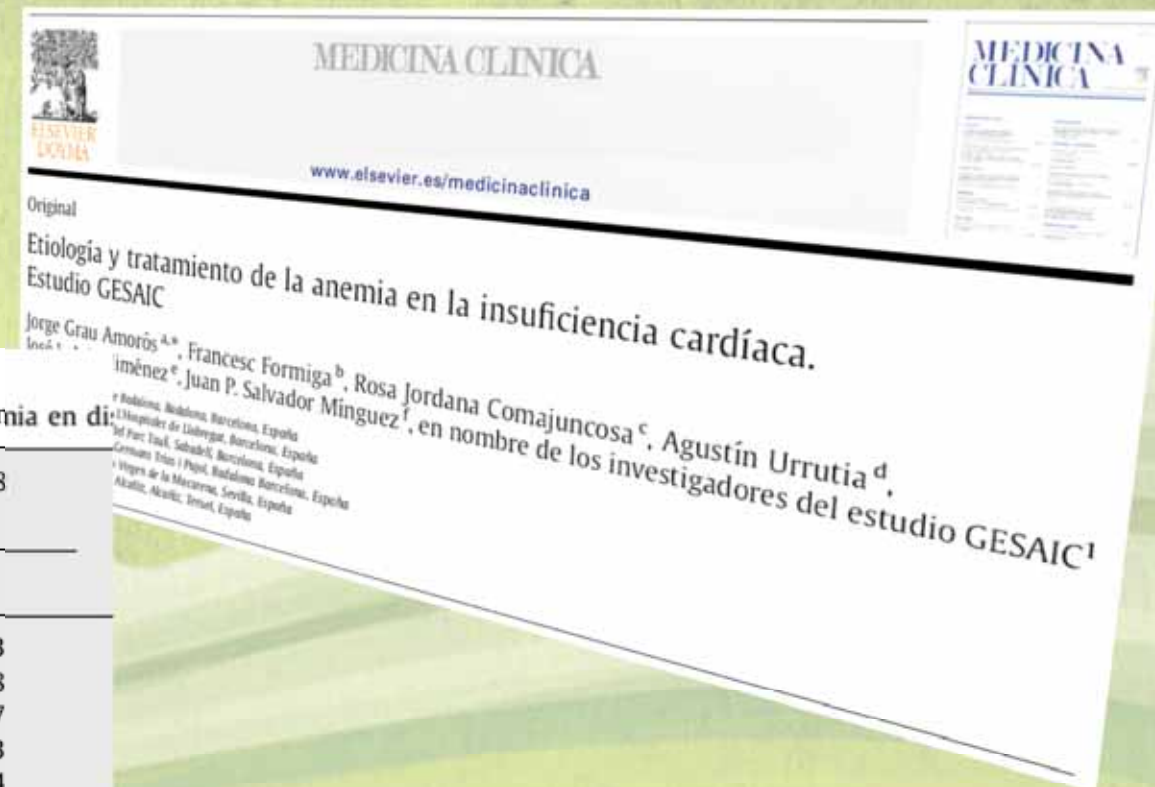
Otras...

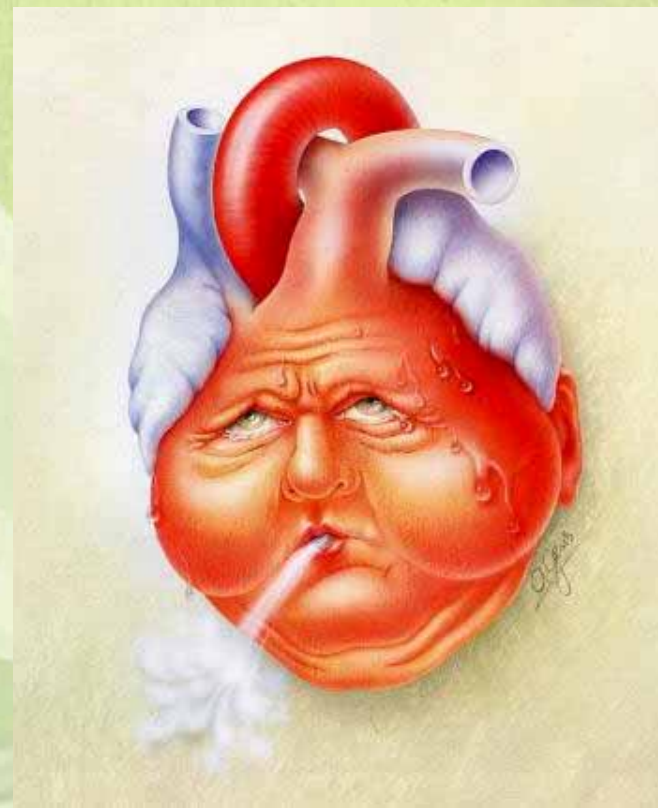
- Anemia asociada a cirugía
- Anemia asociada al VIH
- Neuroprotección...



**Tabla 2**  
Diagnóstico etiológico clínico de la anemia en di

	Total serie n = 228	
	N	%
Hemodilución	19	8,3
Ferropénica	84	36,8
<u>Sin diagnóstico</u>	29	12,7
<u>AEC</u>	69	30,3
Megaloblástica	10	4,4
Miscelánea	17	7,5





EPO

STAMINA-HeFT  
TREAT

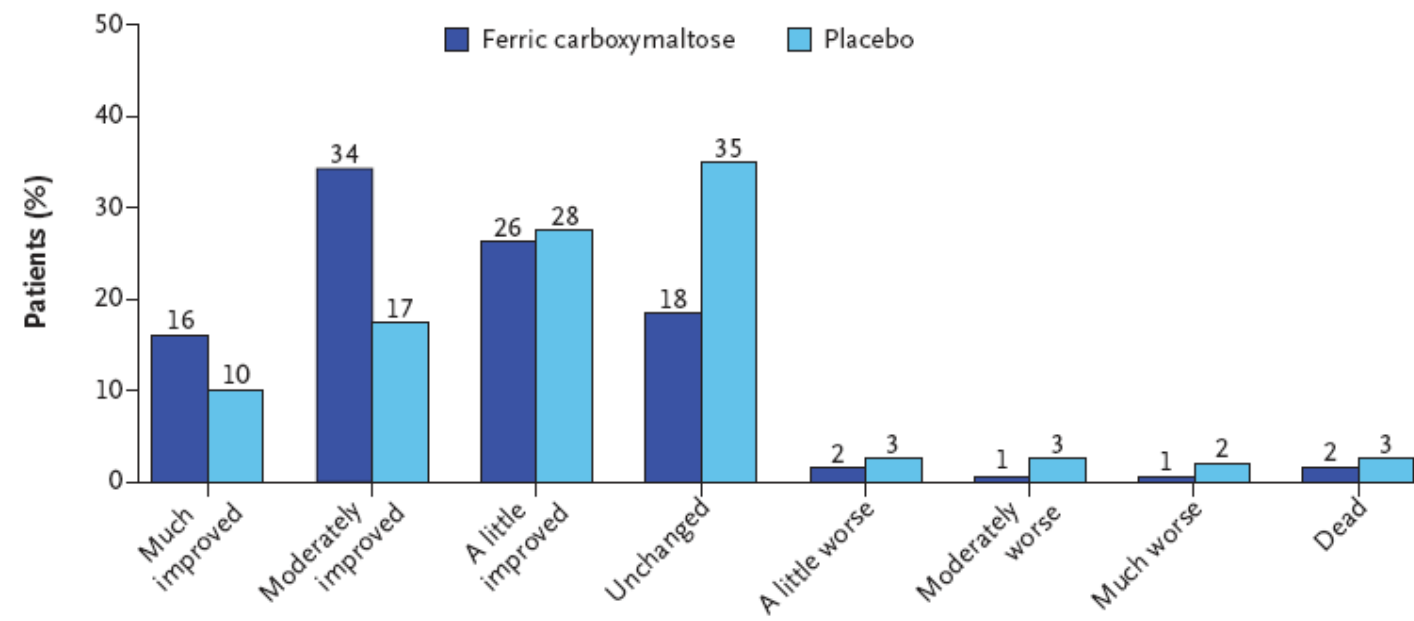
Aumento de Ictus y ETEV

Hierro iv

FAIR-HF



A Self-Reported Patient Global Assessment at Wk 24

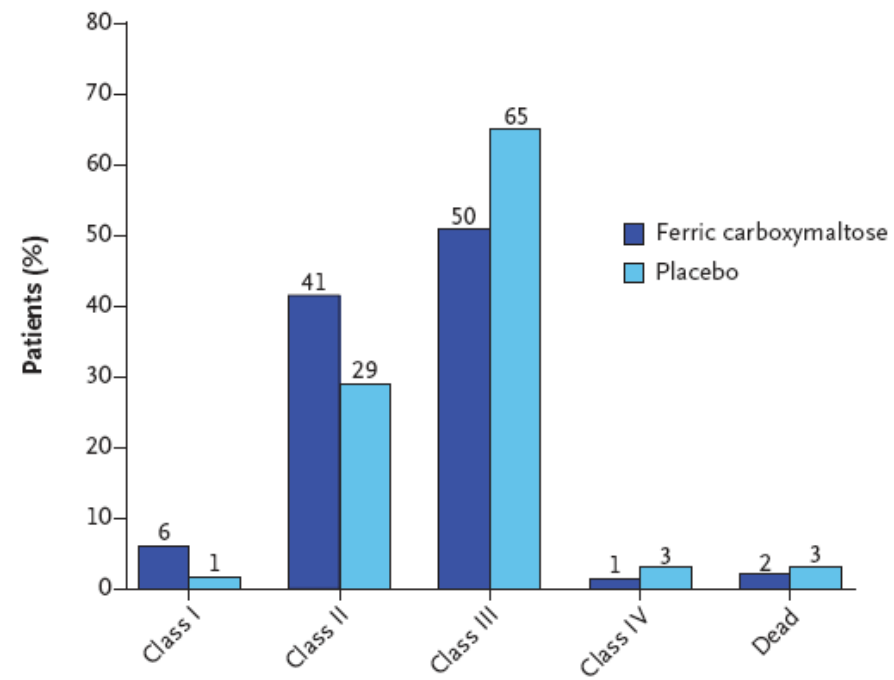


No. of Patients

Ferric carboxymaltose	47	100	77	54	5	2	2	5
Placebo	15	26	41	52	4	4	3	4

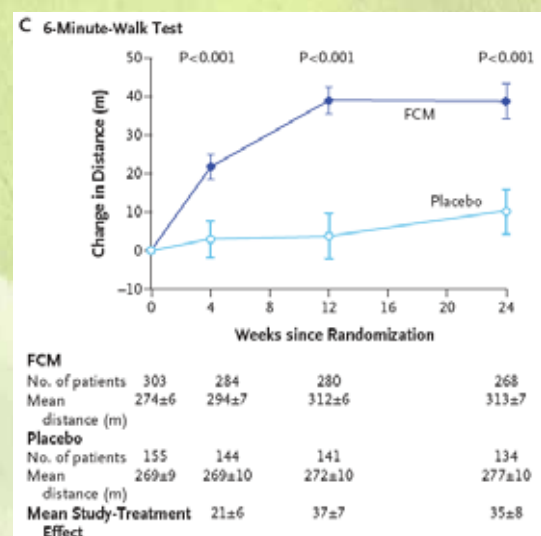


**B NYHA Functional Class at Wk 24**



**No. of Patients**

Ferric carboxymaltose	17	121	148	3	5
Placebo	2	43	97	4	4



Subgroup	Self-Reported Patient Global Assessment		Odds Ratio (95% CI)	P Value for Interaction	NYHA Functional Class		Odds Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
	Ferric Carboxymaltose no. of patients	Placebo no. of patients			Ferric Carboxymaltose no. of patients	Placebo no. of patients		
Hemoglobin								
<120 (g/liter)	146	74		0.98	146	74		0.51
>120 (g/liter)	146	75			146	76		
Median ferritin				0.45				0.71
≤30 (μg/liter)	153	72			154	72		
>30 (μg/liter)	139	77			140	78		
Estimated GFR								
<60 (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> of body-surface area)	119	67		0.22	121	68		0.27
≥60 (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> of body-surface area)	173	82			173	82		
Median age				0.10				0.89
≤69.7 yr	149	75			149	76		
>69.7 yr	143	74			145	74		
Sex				0.09				0.29
Male	140	68			142	68		
Female	152	81			152	82		
NYHA class				0.66				0.17
Class II	52	27			52	27		
Class III	240	122			242	123		
Median LV ejection fraction				0.86				0.76
≤33%	169	70			171	70		
>33%	123	79			123	80		
Heart failure				0.60				0.55
Nonischemic	56	30			56	30		
Ischemic	236	119			238	120		
Diabetes				0.87				0.53
No	202	113			204	113		
Yes	90	36			90	37		
Median BMI				0.94				0.73
≤27.37	150	71			152	72		
>27.37	142	78			142	78		



## FAIR-HF Trial

### Interrogantes...

- Beneficios similares en pacientes con HB  $<12$  y  $>10$  g/dL
- No correlación del beneficio con la mejoría de los niveles de hemoglobina
- Estatus de las reservas férricas... principalmente por encima de los valores de ferropenia... pacientes con anemia inflamatoria...
- Ciego no bien controlado

Hierro en caso de ferropenia



Frases que merezcan  
marmol ...

Hay que conocer la base fisiopatológica de la anemia antes de tratar.

La EPO mata... pero funciona!



# III Escuela de Verano de Medicina Interna



Iván Moreno  
R6 Medicina Interna  
Valencia

