



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Eritropoyetina:

Fármaco biotecnológico/Sustancia dopante.

Erythropoietin:

Biotechnological drug/Doping substance.

Autora

María Muñoz Olarte

Directores

Ana Julia Fanlo Villacampa

Javier Pueyo Val

Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología y Fisiología

2017/2018

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
LISTADO DE ABREVIATURAS	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Eritropoyetina humana: Síntesis y regulación.....	3
1.2 Eritropoyetina humana: Mecanismo de acción	5
1.3 Eritropoyetina humana recombinante.....	6
1.3.1 Primera generación de eritropoyetina recombinante	6
1.3.2 Segunda generación de eritropoyetina recombinante	7
1.3.3 Tercera generación de eritropoyetina recombinante.....	8
1.3.4 Fármacos biológicos y biotecnológicos	9
1.3.5 Reacciones adversas al tratamiento con eritropoyetinas recombinantes.....	10
1.4 Eritropoyetinas humanas recombinantes como sustancias dopantes	11
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS	15
4. DISCUSIÓN	16
4.1 Eritropoyetinas recombinantes en la anemia asociada a la enfermedad renal crónica.....	16
4.2 Eritropoyetinas recombinantes en la anemia asociada al tratamiento con quimioterapia.....	23
4.3 Eritropoyetinas recombinantes en la anemia del periodo perioperatorio	26
4.4 Eritropoyetinas recombinantes en la prevención de la anemia del prematuro	27
4.5 Eritropoyetinas recombinantes y ejercicio físico	28
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

Las eritropoyetinas humanas recombinantes son fármacos biotecnológicos cuya función principal es el estímulo de la eritropoyesis, por lo cual están indicados en el tratamiento de la anemia secundaria a determinadas patologías, entre las que destaca la enfermedad renal crónica. Sin embargo, presentan importantes efectos secundarios principalmente a nivel cardiovascular, de forma que se recomienda no superar una concentración de hemoglobina de 12 g/dl con su administración. La inducción de la eritropoyesis mejora el aporte de oxígeno a los tejidos y con ello el rendimiento deportivo, principio en base al cual estas moléculas son empleadas como sustancias dopantes. Estudios recientes ponen de manifiesto que la administración de eritropoyetinas recombinantes puede mejorar el rendimiento en el ejercicio a intensidades máximas, mientras que el rendimiento a intensidades submáximas no se ve tan afectado por estas sustancias.

Palabras clave: Eritropoyetina, anemia, dopaje.

ABSTRACT

Recombinant human erythropoietins are biotechnological drugs whose main function is the stimulation of erythropoiesis, which is why they are indicated for the treatment of anemia induced by certain pathologies, among which chronic kidney disease stands out. Nevertheless, they present important side effects, mainly cardiovascular ones, so it is recommended not to reach a concentration of hemoglobin higher than 12 g/dl with their administration. The induction of erythropoiesis improves oxygen supply to the tissues and with that sports performance, which explains why these molecules are used as doping substances. Recent studies show that the administration of recombinant erythropoietins can improve performance at maximum intensities, while performance at submaximal intensities is not as affected by these substances.

Keywords: Erythropoietin, anemia, doping.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AMA: Agencia Mundial Antidopaje

CERA: Activador continuo del receptor de eritropoyetina

COI: Comité Olímpico Internacional

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPO: Eritropoyetina

EPO-R: Receptor de eritropoyetina

ERC: Enfermedad renal crónica

FACT: Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer

FDA: Food & Drug Administration

HIF: Factor inducible por hipoxia

HIF-PH: Prolil-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia

IRE: Índice de resistencia a la eritropoyetina

IST: Índice de saturación de la transferrina

IV: Intravenoso/a

JAK-2: Janus quinasa 2

kDa: Kilodalton

Msnm: Metros sobre el nivel del mar

RAM: Reacción adversa a medicamento

rHuEPO: Eritropoyetina humana recombinante

SC: Subcutáneo/a

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST

STAT-5: Transductor de señales y activador de la transcripción

UI: Unidades internacionales

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VO_{2max}: Consumo máximo de oxígeno

VT1: Primer umbral ventilatorio

VT2: Segundo umbral ventilatorio

como la testosterona y esteroides androgénicos, la hormona de crecimiento y la somatomedina C [6].

El proceso de eliminación de la EPO no está completamente caracterizado, y se considera que intervienen varios mecanismos. En primer lugar, se postuló que estaba mediado por el hígado, el riñón y las células que presentan receptor de EPO en su superficie (células progenitoras de la médula ósea), sin embargo, posteriormente se descubrió que ni el hígado ni el riñón tienen un papel importante en la eliminación de EPO, de modo que es principalmente la unión al receptor y la internalización celular lo que conduce a su degradación. Otra importante vía de metabolización parece ser el intersticio, a través de células del sistema reticuloendotelial y linfático [7].

En situaciones de descenso en los niveles de oxigenación tisular, se activa el factor inducible por hipoxia (HIF-1), un factor de transcripción heterodimérico (HIF- α y HIF-1 β) que intensifica la expresión de varios genes inducibles por la hipoxia como el gen *Epo* localizado en el cromosoma 7. En normoxia tisular los factores de transcripción GATA-2 y NF- κ B suprimen el promotor de la EPO y las enzimas HIF proilil-hidroxisilasas (HIF-PH) hidroxilan la subunidad HIF- α , lo que conduce a su degradación. Sin embargo, en hipoxia la actividad de las enzimas HIF-PH se inhibe, ya que es dependiente de oxígeno, de modo que se estabiliza la subunidad HIF- α y se une a la subunidad HIF-1 β lo que estimula la transcripción de diferentes genes como el de *Epo*, *transferrina*, *hepcidina* y *factor de crecimiento endotelial* [1]. (Fig. 2)

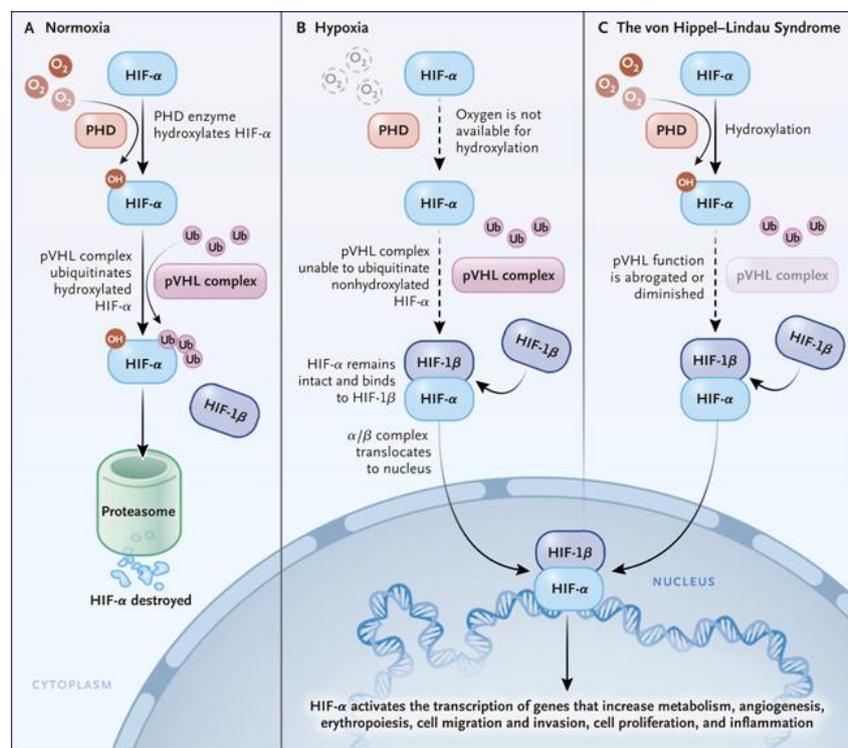


Figura 2. Mecanismo de acción HIF

Tomado de <https://www.savnet.cl>

1.2 Eritropoyetina humana: Mecanismo de acción

La EPO ejerce su acción por su afinidad con receptores específicos (EPO-R) situados en la membrana de células progenitoras de la estirpe eritroide. Así, la eritropoyesis se produce principalmente en la médula ósea desde células madre hematopoyéticas que dan lugar a precursores progresivamente más comprometidos de la estirpe eritroide, y finalmente glóbulos rojos maduros [8]. La primera fase hasta que se originan los proeritroblastos depende en gran medida de la EPO, mientras que conforme avanza la maduración los receptores de EPO de la membrana celular van desapareciendo [9].

La unión de EPO a EPO-R provoca la activación de diferentes quinasas y mecanismos de señalización intracelular, como JAK-2 y STAT-5 [1]. Una vez activado, el receptor forma un homodímero y activa por autofosforilación los residuos tirosina de JAK-2, asociada constitutivamente al receptor, y ocho residuos de tirosina del dominio distal citoplasmático de EPO-R. Así, los residuos fosforilados sirven de sitios de anclaje para proteínas de señalización intracelular que contienen dominios con homología Src (SH2) entre las que destaca STAT-5, que tras ser fosforilado por JAK-2 forma homodímeros y se transloca al núcleo, donde se une a secuencias de reconocimiento del ADN y actúa como factor de transcripción [10]. (Fig. 3)

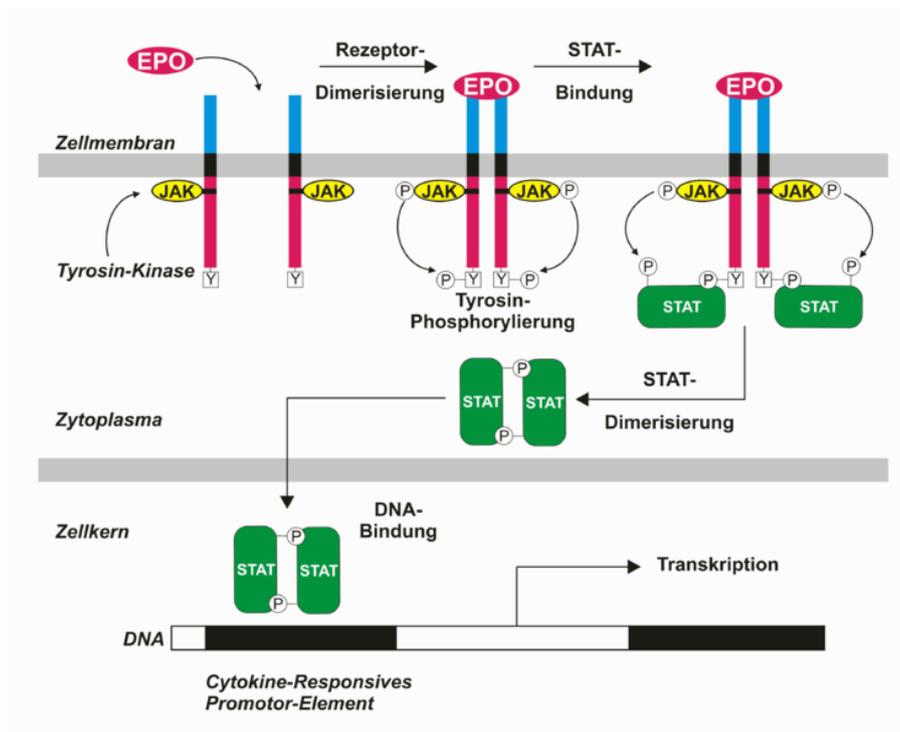


Figura 3. Mecanismo de acción intracelular de la EPO

Tomado de <https://www.eritropoyetina.com>

1.3 Eritropoyetina humana recombinante

El conocimiento de la secuencia de aminoácidos de la EPO y la identificación, aislamiento y clonación del gen *Epo* en 1985 permitió la obtención de medicamentos biotecnológicos de esta hormona mediante técnicas de recombinación genética, al insertar este gen en células de mamífero, principalmente cultivos celulares de ovario de hámster chino y células de riñón de cría de hámster. Así, las técnicas recombinantes han permitido la obtención de líneas celulares productoras a gran escala de EPO recombinante humana (rHuEPO), de la que hoy en día se dispone de varias generaciones aprobadas. Las variantes de rHuEPO disponibles tienen actividad biológica similar, sin embargo difieren de la EPO fisiológica y también entre ellas principalmente en la composición y estructura de los azúcares, lo que implica variaciones en su perfil farmacocinético. Además, se ha sugerido que la afinidad por EPO-R por está relacionada con el contenido en hidratos de carbono [11].

Las rHuEPO son fármacos de uso hospitalario y su administración está autorizada en las indicaciones que se detallan más adelante. Es preciso seguir las recomendaciones específicas para la monitorización de la hemoglobina y el ajuste de dosis según los resultados de la misma para cada fármaco empleado. Así, se establece un objetivo de tratamiento de 10-12 g/dl de hemoglobina, ya que niveles superiores carecen de beneficios adicionales y asocian un aumento en la morbimortalidad. Por otro lado, en la gestación y lactancia se deberá evitar su uso o sopesar el riesgo/beneficio por falta de experiencia, y en insuficiencia hepática se deberán administrar con precaución [12].

1.3.1 Primera generación de eritropoyetina recombinante

Las epoetinas de primera generación comparten con la EPO endógena un 40% de homología en su composición de carbohidratos. Administradas por vía SC su biodisponibilidad oscila entre 20-30% y su vida media es de 24 horas; mientras que por vía IV la vida media oscila entre las 4 y las 12 horas [6]. Dado que la biodisponibilidad vía SC es baja son necesarias hasta tres inyecciones por semana de estos fármacos para conseguir efecto terapéutico [1].

La epoetina alfa, producida en células ováricas de hámster chino, fue la primera rHuEPO en estar disponible en el mercado, en el año 1989 [1]. Está autorizada en las siguientes indicaciones:

- Anemia sintomática por insuficiencia renal crónica en adultos en prediálisis y diálisis peritoneal, y en adultos y niños en hemodiálisis.
- Anemia en adultos en tratamiento quimioterápico por tumores sólidos, linfomas o mieloma múltiple siempre que se descarte anemia por pérdidas o hemólisis.
- Mejoría del rendimiento de la sangre autóloga en programas de autotransfusión previa a cirugía electiva en adultos con anemia moderada, sin déficit de hierro y que requieren un predepósito mayor o igual a 4 UI de sangre.
- Disminuir los requerimientos de sangre alogénica en adultos con anemia moderada, sin déficit de hierro previo a cirugía ortopédica que tengan alto riesgo

de reacciones transfusionales y no puedan incluirse en un programa de predonación.

En insuficiencia renal crónica siempre debe administrarse en inyección IV en 2-3 minutos, para disminuir el riesgo de aplasia pura de células rojas; mientras que en el resto de indicaciones puede administrarse también vía SC. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, pero en pacientes en diálisis será necesario aumentar la dosis de heparina que estén recibiendo. Está comercializada con el nombre de Eprex® [12].

La epoetina beta comenzó a estar disponible en 1990, y su producción también se lleva a cabo en células ováricas de hámster chino, pero con un patrón de glucosilación diferente [1]. Está autorizada en las siguientes indicaciones:

- Anemia sintomática secundaria a insuficiencia renal crónica en adultos y niños.
- Anemia en adultos con neoplasias no mieloides tratadas con quimioterapia.
- Prevención de la anemia del prematuro de entre 750-1.500 g al nacer y <34 semanas.
- Mejoría del rendimiento de la sangre autóloga en programas de autotransfusión previa a cirugía electiva en adultos con anemia moderada, sin déficit de hierro y que requieren un predepósito mayor o igual a 4 UI de sangre.

Es preferible su administración vía SC, aunque también se puede utilizar la inyección IV en 1-2 minutos. Comercializada como NeoRecormon® [12].

La epoetina theta, comercializada como Eporatio®, está indicada en:

- Anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica en adultos
- Anemia en pacientes con neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia

En insuficiencia renal crónica es de elección la vía SC en pacientes fuera de hemodiálisis, e IV en hemodiálisis; mientras que en pacientes en tratamiento con quimioterapia se administra vía SC [12].

Otras epoetinas de primera generación no comercializadas en España son la epoetina omega que se produce en células de riñón de cría de hámster, o la epoetina delta en la línea celular humana HT-1080 [1].

Es de destacar que estos fármacos están contraindicados en hipertensión arterial no controlada, hipersensibilidad a la albúmina humana y pacientes programados para cirugía ortopédica si padecen patología vascular o han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular [12].

1.3.2 Segunda generación de eritropoyetina recombinante

Con el objetivo de superar las limitaciones observadas en la primera generación de rHuEPO y disminuir la frecuencia de administración, se desarrolló una molécula con una vida media más larga, que recibió el nombre de darbepoetina alfa. Esta molécula, variante de la epoetina alfa, se introdujo en el mercado en el año 2001 y está comercializada con el nombre de Aranesp® [13]. En su estructura presenta cinco aminoácidos diferentes a la EPO endógena y dos cadenas adicionales de carbohidratos

con residuos de ácido siálico [1]. De esta manera aumenta su peso molecular y se triplica su vida media, ya que su mayor contenido en carbohidratos permite que permanezca en la circulación por encima de la concentración mínima necesaria para estimular la eritropoyesis durante más tiempo que la dosis molar equivalente de otras rHuEPO. Estas modificaciones determinan que pueda administrarse una vez por semana o cada dos semanas en dependencia de los niveles de hemoglobina. Además, mantiene una gran especificidad por EPO-R y con ello una actividad biológica similar a la EPO endógena. Administrada vía IV presenta una vida media de 25 horas, mientras que por vía SC su vida media es de 48 horas, con una biodisponibilidad del 37% [3].

Está autorizada para las siguientes indicaciones:

- Anemia sintomática por enfermedad renal crónica en adultos y niños mayores de 1 año
- Anemia en adultos en tratamiento con quimioterapia por tumores no mieloides.

Se recomienda la administración por vía SC, monitorizando la hemoglobina cada 1-2 semanas y evitando cambios en la vía de administración. Está contraindicada en hipersensibilidad a darbepoetina alfa, otras rHuEPO e hipertensión arterial no controlada [12].

1.3.3 Tercera generación de eritropoyetina recombinante

Es la constituida por CERA (activador continuo del receptor de la eritropoyetina), que se comercializó en 2007, y cuyo principio activo es metoxi-polietilenglicol epoetina beta. CERA es una molécula de epoetina beta, producida en ovario de hámster chino, unida a una molécula de 30 kDa de metoxi-polietilenglicol mediante un enlace covalente [1,3]. El proceso de pegilación le confiere un peso molecular de 60 kDa, por lo que presenta una actividad diferente a nivel del receptor en comparación con la EPO endógena. Se caracteriza por una menor afinidad por el EPO-R, lo que reduce su actividad específica in vitro pero permite un aumento en la actividad in vivo, así como un aumento de la semivida ya que disminuye su eliminación [1].

Las características anteriores le confieren gran estabilidad en el suero, lo que permite su administración una vez al mes o incluso a intervalos mayores [1]. Por vía SC tiene una vida media de 139 horas y una biodisponibilidad del 52%, mientras que por vía IV la vida media es de 134 horas [6]. Está autorizada para el tratamiento de la anemia sintomática secundaria insuficiencia renal crónica. Se puede administrar vía SC (preferible en pacientes fuera de hemodiálisis) o IV. Comercializada como Mircera® y le caracteriza su mayor coste económico y escasa experiencia de uso [12]. (Tabla 1)

	Principio activo	Nombre comercial	Laboratorio	Biodisponibilidad SC	Vida media
Primera generación	Epoetina alfa (1989)	Eprex®	Janessen-Cilag	20-30%	SC: 24 horas IV: 4-12 horas
		Binocrit® (biosimilar)	Sandoz Farma		
	Epoetina beta (1990)	NeoRecormon®	Roche Farma		
	Epoetina theta	Eporatio®	Teva		
	Epoetina zeta	Retacrit® (biosimilar)	Hospira		
Segunda generación	Darbepoetina alfa (2001)	Aranesp®	Amgen	37%	SC: 48 horas IV: 25 horas
Tercera generación	Metoxipolietilenglicol epoetina beta. (2007)	Mircera®	Roche Farma	52%	SC: 139 horas IV: 134 horas

Tabla 1. Generaciones de rHuEPO y sus características

1.3.4 Fármacos biológicos y biotecnológicos

El concepto de medicamento biológico alude a aquel fármaco con uno o varios principios activos derivados de organismos vivos. La mayoría de biológicos presentes en el mercado son fármacos biotecnológicos, es decir, se requieren modificaciones genéticas o ingeniería molecular para su desarrollo [14]. Por su parte, el concepto de biosimilar es un término legislativo que alude a los estudios requeridos para demostrar la equivalencia entre un nuevo fármaco y el biológico original, que son mucho más exhaustivos que los que se requieren para el biológico original, con el fin de demostrar que la seguridad y eficacia son comparables [15].

A partir de 2004 expiraron las patentes de algunas epoetinas de primera generación, de forma que comenzaron a sintetizarse múltiples copias de rHuEPO con modificaciones post-translacionales, que dan lugar a diferentes medicamentos biosimilares aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) [1].

Actualmente están autorizados en España los siguientes biosimilares de eritropoyetinas recombinantes [16]:

- Binocrit®: Biosimilar de epoetina alfa, autorizado desde 28/08/2007 con las mismas indicaciones que epoetina alfa.
- Retacrit®: Epoetina zeta, biosimilar de epoetina alfa autorizado desde 18/12/2007 para las siguientes indicaciones:
 - Anemia sintomática por insuficiencia renal crónica en adultos en diálisis y fuera de ella, así como en niños en hemodiálisis.
 - Anemia y reducción de los requisitos de transfusión en adultos en tratamiento quimioterápico por tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple.

- Aumento del rendimiento de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación
- Reducción de la exposición a transfusiones alogénicas en adultos sin déficit de hierro antes de cirugía ortopédica programada con alto riesgo de complicaciones por transfusión.

1.3.5 Reacciones adversas al tratamiento con eritropoyetinas recombinantes

Las RAM más frecuentes se producen a nivel cardiovascular y entre ellas destaca la hipertensión arterial, con una frecuencia estimada del 30%, que puede originar complicaciones graves como encefalopatía hipertensiva [17]. Asimismo, pueden dar lugar a un incremento en la masa de células rojas mayor que el producido sobre el volumen de plasma, lo que aumenta la viscosidad de la sangre y el riesgo de trombosis [18]. Existe relación directa entre la velocidad de aumento del hematocrito y el grado de hipertensión arterial, de manera que se recomienda evitar aumentos bruscos del mismo y administrar la dosis mínima eficaz de estos fármacos. No obstante, también influyen en este efecto adverso otros factores como el aumento de calcio citoplasmático, la alteración del óxido nítrico y el aumento de endotelina [19]. Otros efectos adversos severos a nivel cardiovascular son el infarto de miocardio y la embolia pulmonar [20].

Estos fármacos vía IV pueden producir malestar y escalofríos a las pocas horas de su administración, que cede con fármacos antipiréticos [17]. Además, se han observado trombosis en el lugar de inyección, dolor torácico, náuseas, artromialgias, convulsiones, erupción cutánea, edema palpebral y reacciones de hipersensibilidad [12]. En pacientes en hemodiálisis pueden aumentar el potasio y la creatinina, por una disminución en el flujo renal secundaria a la hiperviscosidad de la sangre [17].

Cabe destacar que los medicamentos biológicos como rHuEPO son susceptibles de producir inmunogenicidad y pueden originar reacciones de hipersensibilidad o anticuerpos contra el fármaco que neutralicen su acción. Un ejemplo de este fenómeno es la aplasia pura de células rojas, una posible aunque poco frecuente complicación del tratamiento con rHuEPO, en la que se producen anticuerpos anti-eritropoyetina [14]. Así, en 2001 las agencias reguladoras europeas acordaron con los laboratorios titulares de epoetina alfa la modificación urgente de la información de seguridad de la ficha técnica y prospecto. Esta medida se adoptó a tenor de los casos comunicados de aplasia pura de células rojas en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con el producto vía SC, por ello se recomendó la vía IV en estos pacientes siempre que fuera posible. En este proceso se produce una desaparición reversible de los precursores eritroides en la médula ósea, y se pone de manifiesto como un empeoramiento repentino de la anemia que no responde a un aumento de dosis de epoetina alfa [21]. Es de destacar que en el caso de aparecer este efecto adverso no se debe cambiar a otras eritropoyetinas recombinantes puesto que existe reactividad cruzada [12].

Por otro lado, en 2008 la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) emitió una nota informativa con respecto a los medicamentos con rHuEPO

como principio activo, en la que se advierte de que su administración en pacientes con enfermedad renal crónica se asocia a incremento en la morbimortalidad cardiovascular, y en pacientes con cáncer se ha asociado a progresión de la enfermedad y acortamiento de la supervivencia. Concluyen finalmente que el uso de epoetina en estos pacientes mantiene un balance beneficio/riesgo favorable, recomendando su uso para el tratamiento de la anemia únicamente si es sintomática y fijando como objetivo que los niveles de hemoglobina no superen los 12 g/dl. En pacientes oncológicos con una expectativa de vida razonablemente larga concluyeron que el beneficio de la utilización de epoetinas no compensa el riesgo de progresión tumoral y de acortamiento de la supervivencia, y por tanto, que en estos pacientes las transfusiones sanguíneas deben ser el tratamiento de elección de la anemia. Deberá considerarse el uso de rHuEPO en primer lugar en aquellos casos en los que los beneficios, en términos de calidad de vida del paciente, superan el posible riesgo de progresión de la enfermedad [22].

En septiembre de 2017 se comunicó una nueva advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves en pacientes tratados con estos medicamentos, entre las que se incluía el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, ambas muy poco frecuentes, aunque en ocasiones llegaron a ser mortales. La advertencia se emitió tras evaluar los datos procedentes de EudraVigilance (base de datos europea de notificaciones de reacciones adversas) y los facilitados por los titulares de autorización de comercialización sobre las rHuEPO comercializadas. Estas reacciones se consideran efecto de clase, es decir se pueden producir con todas las rHuEPO, sin embargo su gravedad es mayor con las de acción prolongada y en aquellos casos de retirada y re-exposición positivos. Las fichas técnicas y prospectos de todos estos medicamentos se actualizaron para reflejar esta información sobre seguridad. Es de destacar que si se produce este evento se deberá interrumpir el uso de rHuEPO y en ningún caso deberá reiniciarse su administración [23].

1.4 Eritropoyetinas humanas recombinantes como sustancias dopantes

En los Juegos Olímpicos de 1968 celebrados en México (2.300 msnm) se empezó a estudiar la repercusión de la altitud moderada en el rendimiento deportivo, evidenciándose que la capacidad de transporte de oxígeno a los músculos era el factor limitante en el rendimiento aeróbico [1]. La concentración de oxígeno en el aire a altitud moderada (1.500-3.000 m) es menor que a nivel del mar, de forma que en el organismo se produce hipoxemia sanguínea e hipoxia tisular, lo que estimula la síntesis de EPO dando lugar a aumento de los hematíes, el hematocrito y la hemoglobina. Estas adaptaciones hematológicas mejoran la capacidad de transporte de oxígeno en sangre, el aporte y consumo de oxígeno tisular, principalmente en el músculo esquelético, y el rendimiento aeróbico o de resistencia. Por todo ello, se ha extendido entre los deportistas el concepto “vivir en alto y entrenar en bajo” y muchos países poseen centros de alto rendimiento en altitudes moderadas. En general, se estima que se requieren de 2 a 3 semanas para evidenciar la adaptación fisiológica a la altitud y persiste aproximadamente un par de semanas cuando se desciende al nivel del mar. Además, existen diversos métodos que pueden ayudar a simular artificialmente la

permanencia en altitud, como carpas o cámaras de hipoxia, aparatos para dormir en situación de hipoxia o que permiten una exposición a hipoxia intermitente. Todas estas prácticas no se consideran métodos dopantes [10].

El aumento en el aporte de oxígeno a los tejidos produce un aumento del consumo máximo de oxígeno o VO_{2max} . Este parámetro indica la capacidad aeróbica entendida como la máxima capacidad del organismo de distribuir y utilizar el oxígeno a nivel celular durante el ejercicio severo (ml/kg/min: ml de O_2 consumidos por Kg de peso corporal por minuto), define los límites del sistema cardiorrespiratorio y con su mejora se puede retrasar el momento en el cual se alcanza el límite anaeróbico y así mejorar el rendimiento. El VO_{2max} es una meseta en el consumo de oxígeno alcanzada durante el ejercicio máximo y se expresa en tanto por ciento. Existen diferentes variables que influyen en el VO_{2max} , además de que una parte importante del mismo está determinada genéticamente [24].

La utilización de rHuEPO para mejorar el rendimiento deportivo se inició paralelamente a su desarrollo como una alternativa a las transfusiones de sangre, al no presentar la complejidad de estas últimas en cuanto a la obtención, conservación, administración y efectos adversos tales como la incompatibilidad sanguínea [25]. Se sospecha que la utilización de rHuEPO estaría detrás de la muerte de 18 ciclistas profesionales al final de los años 80 y principio de los 90 por hemorragia cerebral, infarto agudo de miocardio o embolismo pulmonar [26].

El Comité Olímpico Internacional (COI) incluyó las rHuEPO en la lista de sustancias prohibidas en 1990, pese a que todavía no se disponía de un método de detección validado dada la similitud estructural entre EPO y rHuEPO. Se recurría a métodos indirectos de detección del uso de estos fármacos y del dopaje sanguíneo mediante la determinación del porcentaje de reticulocitos, concentración de hemoglobina, eritrocitos macrocíticos e hipocromos y principalmente del hematocrito, considerándose positivo para dopaje con un nivel superior al 50% en hombres y al 47% en mujeres. A partir de este hematocrito la viscosidad de la sangre aumenta peligrosamente y con ello el riesgo de problemas cardiovasculares como trombosis [1].

El método de detección de rHuEPO utilizado en la actualidad en los controles de dopaje fue desarrollado por Lasne et al. en el año 2000 y validado por la AMA (Agencia Mundial Antidopaje) [27]. Este método permite diferenciar la EPO endógena de epoetinas de primera y segunda generación en muestras de orina, y se basa en la diferencia estructural en el grado de glucosilación entre las diferentes rHuEPO. Este hecho se evidencia en la diferente capacidad de migración de estas moléculas cuando se analizan mediante electroforesis utilizando un gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). Así, por ejemplo, la EPO endógena migra a 34KDa aproximadamente, mientras que las epoetinas alfa o beta migran a 36-38 KDa. Por su parte, CERA se determina en sangre, ya que dada su estructura pegilada la excreción en orina es mínima, y presenta una migración a 69-78 KDa (Fig. 4) [28].

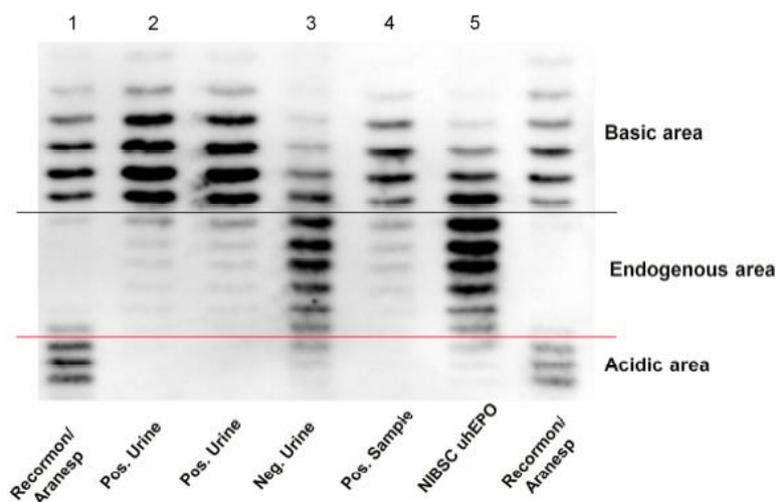


Figura 4. Electroforesis sobre muestras positivas para rHuEPO.

Línea 1: Referencia marcada con una mezcla de epoetina beta (Recormon®) y darbepoetina alfa (Aranesp®). Línea 2: Orina humana tras la adición de epoetina beta. Línea 3: EPO endógena secretada en orina. Línea 4: Muestra positiva para epoetina alfa/beta. Línea 5: Estándar de EPO en orina (NIBSC: National Institute for Biological Standard and Control). Tomado de Salamin et al. [1]

En España, la Lista de sustancias y métodos prohibidos de 2018. Código Mundial Antidopaje, entró en vigor el 1 de enero de 2018 derogando la lista anterior, aprobada el 30 de diciembre de 2016. En esta resolución se tipifica, en el apartado de sustancias y métodos prohibidos en todo momento (en y fuera de competición), en la categoría S2, Hormonas peptídicas, factores de crecimiento y sustancias afines y miméticos:

Eritropoyetina (EPO) y agentes que afectan a la eritropoyesis, incluyendo, aunque no limitándose a:

- 1.1 Agonistas de los receptores de eritropoyetina (Darbepoetina, Eritropoyetinas, Metoxi-polietilenglicol epoetina beta).
- 1.2 Agentes activadores de HIF: Cobalto, Argón, Xenón, Molidustat, Roxadustat
- 1.3 Inhibidores de GATA
- 1.4 Inhibidores del TGF- β
- 1.5 Agonistas del receptor de reparación innata: AsialoEPO, EPO carbamilada

Además, en el apartado de Métodos prohibidos se contempla la manipulación de la sangre o sus componentes (M1), la manipulación física o química (M2) y el dopaje genético (M3) [29].

En el año 2008, la Unión Ciclista Internacional introdujo el Pasaporte Biológico, que un año después fue adoptado por la AMA. Se trata de un programa que permite predecir a través de un estudio longitudinal los intervalos de “normalidad” o perfil biológico entre los que debe fluctuar un parámetro hematológico y esteroideo característico del deportista, aplicando un método matemático bayesiano (probabilidad estadística condicionada). Tres expertos independientes (hematólogo, especialista en medicina

deportiva y fisiólogo) deben determinar por unanimidad que la variación observada no es fisiológica para establecer un positivo. Este método indirecto recopila los parámetros fisiológicos de un deportista, mediante varios análisis de sangre y orina a lo largo de un periodo (5 o 6 analíticas de control de dopaje), y permite ampliar el espectro de detección a semanas, dado que sustancias como las epoetinas, tras 48 h de su administración ya no se detectan en la analítica pero sus efectos en el organismo son más duraderos [10]. En el Pasaporte Biológico se analiza [28]:

- Hematocrito
- Hemoglobina
- Recuento de glóbulos rojos
- Porcentaje de reticulocitos
- Recuento de reticulocitos
- Volumen corpuscular medio
- Hemoglobina corpuscular media
- Concentración de hemoglobina corpuscular media

Además, el Pasaporte Biológico puede revelar la administración de microdosis de rHuEPO, que tienen un tiempo muy limitado para su detección. Las microdosis constituyen una modalidad de dopaje que se popularizó una vez que el método de detección de rHuEPO estuvo validado y se confirmó que era fiable por la AMA [3].

2. OBJETIVOS

1. Analizar las indicaciones de administración de las diferentes eritropoyetinas recombinantes en la anemia secundaria a diversas patologías.
2. Evaluar la utilización de eritropoyetinas recombinantes como sustancias dopantes y los efectos de las mismas en el rendimiento deportivo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica en la que se han utilizado diversas fuentes de información basadas en la revisión de textos básicos y artículos científicos relacionados con el tema propuesto, obtenidos mediante consulta de diferentes bases de datos actualizadas. Para la revisión bibliográfica se ha accedido a las siguientes bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Science Direct y Scielo.

Los términos de búsqueda utilizados en las bases de datos han sido: *Erythropoietin anemia; Erythropoietin doping; Erythropoietin performance; Erythropoietin chronic kidney disease; Erythropoietin chemotherapy; Erythropoietin preterm.*

Además, se han consultado otras fuentes terciarias como libros de texto, entre los que cabe destacar:

- Flórez J. Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético. En: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. 6a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 753-754
- Villa Alcázar L. Medimecum 2017. 22a ed. Madrid: Springer Healthcare Ibérica; 2017.
- Manonelles P, Luque A. Guía de prevención de dopaje. Murcia: Universidad Católica San Antonio de Murcia; 2015.

El criterio de selección de los artículos de revisión y de los artículos originales ha sido atendiendo al grado de evidencia científica, obtenidos de revistas indexadas en las bases de datos anteriormente citadas.

Del mismo modo, se han utilizado las siguientes páginas web:

- Asociación Española de Biosimilares: <http://www.biosim.es>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://www.aemps.gob.es>
- European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov>
- Agencia Estatal. Boletín Oficial del Estado: <https://www.boe.es>

4. DISCUSIÓN

4.1 Eritropoyetinas recombinantes en la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) y se define en adultos como una concentración de hemoglobina menor de 13 g/dl en hombres y mujeres postmenopáusicas, y de 12 g/dl en mujeres premenopáusicas. Morfológicamente esta anemia suele ser normocítica y normocrómica, lo que permite descartar otros factores patogénicos con patrones diferentes [13]. Se considera que la anemia es debida a la ERC cuando el filtrado glomerular es menor a 60 ml/min/1.73m² y su prevalencia aumenta conforme disminuye el filtrado, proceso que se desarrolla más rápidamente en diabéticos [30]. En un estudio realizado por El-Achkar et al. (2015) evaluaron a 5.380 individuos con riesgo elevado de desarrollar enfermedad renal, definiendo anemia como la presencia de niveles de hemoglobina menores de 12 g/dl en hombres y mujeres mayores de 50 años y menor de 11 g/dl en mujeres menores de 50 años, observando que la prevalencia de anemia fue mayor en pacientes con ERC asociada a diabetes. Además, el 22.2% de pacientes diabéticos con ERC grado 3 (filtrado glomerular 30-59 ml/min) presentaron anemia, mientras que la prevalencia aumentó al 52.4% en ERC grado 4 (filtrado 15-29 ml/min). La severidad de la anemia también fue directamente proporcional al descenso del filtrado glomerular, con hematocrito menor al 33% en mujeres con filtrado menor de 30 ml/min/1.73 m² y menor de 20 ml/min/1.73 m² en hombres [31].

El descenso en la EPO por fallo renal es el principal mecanismo patogénico de la anemia en estos pacientes (Fig. 5), pero también pueden intervenir un déficit absoluto o relativo de hierro, sangrado oculto, inflamación, infección, estrés oxidativo, hiperparatiroidismo o errores en la diálisis. Cabe destacar a este respecto que la concentración de EPO sérica en la ERC no alcanza niveles por debajo de lo normal salvo cuando el paciente ya presenta anemia, aunque conforme progresa el fallo renal la concentración sérica de EPO va disminuyendo de forma paralela [32]. Otro hallazgo en la anemia asociada a la ERC es una menor supervivencia de los glóbulos rojos. Así, en un estudio llevado a cabo por Ma et al. (2017) que incluyó a 54 pacientes en hemodiálisis observaron una vida media de los eritrocitos de entre 73.2 ± 17.8 días (normal 120 días). Se ha sugerido que la pérdida de sangre durante el proceso de diálisis es un factor que contribuye de forma importante a la aparición de este fenómeno [33].

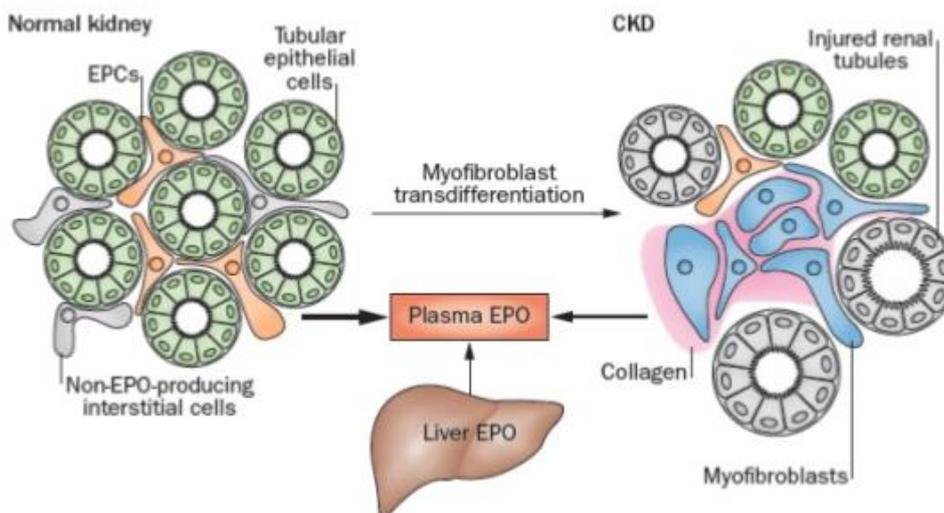


Figura 5. Patogenia de la ERC sobre la síntesis de EPO

Tomado de <https://www.slideshare.net>

La anemia produce una reducción del suministro de oxígeno a los órganos y tejidos originando síntomas como fatiga, disnea, insomnio, cefalea y reducción de la agudeza mental, entre otros. La fatiga puede instaurarse de forma insidiosa y los pacientes pueden no percibir afectación de su capacidad física, que sí se pone de manifiesto mediante cuestionarios enfocados. Otro factor a considerar es la calidad de vida, la cual se ve reducida en pacientes en diálisis debido a la comorbilidad existente y al procedimiento en sí. Así, antes de que se dispusiera del tratamiento con epoetinas los pacientes en diálisis solían presentar anemia severa que se asociaba a un descenso importante en su calidad de vida [32].

En pacientes con ERC y anemia la comorbilidad cardiovascular es frecuente y se postula que la reducción del transporte de oxígeno a los tejidos contribuye al riesgo de mortalidad. Se ha observado una fuerte asociación en pacientes en diálisis entre menor concentración de hemoglobina y mayor mortalidad cardiovascular. En este sentido, Ma et al. (1999) realizaron un estudio en 96.369 pacientes en hemodiálisis y comunicaron que para un hematocrito menor de 27%, el riesgo relativo de muerte fue de 1.33 en comparación con los pacientes con un hematocrito entre 30-33% [34]. La principal complicación de la anemia a nivel cardiaco es el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, además el aumento de la rigidez del ventrículo aumenta su sensibilidad a los cambios de volumen sanguíneo, lo que puede desencadenar edema pulmonar o fenómenos de hipotensión durante el proceso de diálisis. Los primeros estudios de intervención con rHuEPO sugirieron el beneficio potencial de este tratamiento para inducir regresión de la hipertrofia ventricular, sin embargo este hecho no se ha confirmado en trabajos posteriores. Por otra parte, es importante reseñar que el tratamiento con rHuEPO para alcanzar concentraciones de hemoglobina mayores de 13 g/dl también se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad y complicaciones cardiovasculares en estos pacientes [32].

El abordaje de la anemia en la ERC es similar al llevado a cabo en pacientes sin esta patología, por ello se debe realizar una historia clínica dirigida, examen físico y análisis de laboratorio. En pacientes con ERC el déficit de hierro y las pérdidas ocultas de sangre adquieren gran importancia dada su elevada frecuencia [32]. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina anualmente en ERC grado 3, y dos veces al año en los grados 4 y 5 (filtrado glomerular menor de 15 ml/min en grado 5) fuera de diálisis, y si son menores de 10 g/dl y el paciente presenta sintomatología se recomienda iniciar tratamiento con rHuEPO [30]. Es importante tener en cuenta que en la evaluación de la anemia no se recomienda considerar las cifras de EPO sérica, ya que como se ha indicado previamente su deficiencia es relativa [32].

La eritropoyesis depende de la disponibilidad de EPO y de hierro. En la absorción de hierro es de importancia el papel de la hepcidina, proteína de síntesis hepática que induce la internalización y degradación de la ferroportina, la cual se encarga de la absorción de hierro a nivel intestinal y su paso desde las células donde se almacena (macrófagos, hepatocitos, enterocitos) al torrente sanguíneo. El aumento de la hepcidina condiciona por tanto una menor absorción a nivel intestinal y un secuestro de hierro en las células que lo almacenan [35]. Por ello, la concentración de hepcidina depende del hierro presente en el organismo, aumenta cuando las reservas son elevadas y disminuye ante su descenso. Cabe destacar que en presencia de inflamación, relativamente frecuente en ERC, la hepcidina aumenta con el fin de limitar el aporte de hierro a potenciales microorganismos patógenos. En más del 50% de pacientes con ERC fuera de diálisis existe déficit de hierro, y la prevalencia es aún mayor en pacientes que reciben diálisis. Este déficit puede deberse a pérdida oculta de sangre, infección, inflamación sistémica, procedimientos quirúrgicos, venopunción, alteración de la absorción intestinal por elevación de la hepcidina y en pacientes en diálisis retención de sangre por el aparato de diálisis [32].

La evaluación del déficit de hierro se lleva a cabo mediante mediciones de la ferritina sérica, una molécula encargada de almacenar hierro y que actúa también como reactante de fase aguda, y del índice de saturación de la transferrina (IST), que informa acerca del hierro circulante. En la población general una concentración de ferritina sérica menor de 30 ng/mL o IST menor de 15% son muy indicativos de déficit de hierro, no obstante en ERC los valores no están tan bien definidos. En pacientes en hemodiálisis es frecuente encontrar elevación de la ferritina con IST bajo, dada la combinación de inflamación y déficit de hierro [32].

El tratamiento con rHuEPO no debe iniciarse ante un déficit absoluto de hierro, definido como ferritina menor de 20-100 ng/mL e IST menor de 20%, de modo que se recomienda que los pacientes reciban previamente hierro con el fin de corregir el déficit. En el momento actual una gran variedad de sales de hierro están disponibles, tanto para administración oral como IV. El hierro IV es altamente eficaz y constituye el tratamiento estándar para pacientes en hemodiálisis, ya que el acceso a la circulación está facilitado, mientras que en pacientes fuera de diálisis o en diálisis peritoneal la terapia con hierro suele iniciarse con agentes orales. La administración vía IV debe realizarse bajo vigilancia

apropiada, debido al riesgo de desarrollar hipotensión o reacciones de hipersensibilidad, aunque la incidencia de estas complicaciones es baja [32]. Se recomienda evitar la terapia con hierro IV en infección activa, ya que en pacientes en hemodiálisis da lugar a reducción del TNF α , y su administración crónica dificulta la actividad de los monocitos. Además, el exceso de hierro inhibe el efecto antimicrobiano de los macrófagos e induce la producción de citoquinas inactivadoras de los macrófagos, como la IL-10 [30].

Por otra parte, el tratamiento con rHuEPO en pacientes con ERC consta de dos fases, la primera de ellas de corrección, seguida de una fase de mantenimiento [36]. Las dosis de rHuEPO en fase de corrección son las siguientes (Tabla 2):

	Hemodiálisis	Fuera de hemodiálisis
Epoetina alfa	50-100 UI/kg 3 veces por semana	50-100 UI/kg cada 1 o 2 semanas
Darbepoetina alfa	0.45 μ g/kg/semana	0.45 μ g/kg cada 2-4 semanas
Metoxi-polietilenglicol-epoetina beta	0.6 μ g/kg cada 2 semanas	0.6 μ g/kg cada 2-4 semanas

Tabla 2. Dosis de corrección

La fase de corrección tiene como objetivo un aumento de los niveles de hemoglobina de 1-2 g/dl al mes, ya que esto ha demostrado ser seguro en ensayos clínicos [36]. Si el incremento es excesivo (mayor de 1 g/dl en 2 semanas), la dosis de rHuEPO debe reducirse entre un 25-50% [32]. Así, el ajuste de dosis se realiza en función de los niveles de hemoglobina del paciente, y se deberá considerar un reajuste cuando estos sean menores de 10.5 g/dl o mayores de 11.5 g/dl. La necesidad de reajuste de dosis es mayor durante la fase de corrección que durante el mantenimiento, y para ello se recomienda monitorizar la concentración de hemoglobina cada 2-4 semanas en fase de corrección, y cada 1-3 meses en fase de mantenimiento. En pacientes con situación clínica inestable o que no alcanzan los niveles de hemoglobina adecuados podrá considerarse una monitorización más estrecha [30]. Normalmente son necesarias dosis mayores de rHuEPO al iniciar la terapia que en la fase de mantenimiento [36].

En el paciente tratado, a medida que aumenta la concentración de hemoglobina debe vigilarse la presión arterial ya que puede aumentar, con riesgo de desencadenar una encefalopatía hipertensiva. Se recomienda a su vez medir el hierro mensualmente durante el tratamiento inicial con rHuEPO, debido a que una gran cantidad es empleada para la producción de eritrocitos, lo cual puede inducir déficit de hierro y limitar la efectividad del tratamiento con rHuEPO [32].

En un estudio The Canadian Erythropoietin Study Group (1990) asignó aleatoriamente a 118 pacientes con ERC un tratamiento con placebo o con dosis bajas o altas de rHuEPO. Después de 6 meses de seguimiento, la concentración media de hemoglobina en el grupo placebo fue de 7.4 g/dl, mientras que en el grupo experimental hubo un incremento de 3-4 g/dl asociado a una reducción significativa de la fatiga y mejora en la calidad de vida. Sin embargo, los beneficios del tratamiento con rHuEPO para alcanzar

niveles de hemoglobina de 12-13 g/dl son menos claros, y en esta circunstancia los eventos cardiovasculares y tromboembólicos adquieren mayor relevancia, como ya se ha comentado previamente [37]. Besarab et al. (1998) realizaron un ensayo controlado aleatorizado de 1.233 pacientes en hemodiálisis, en los cuales se empleó epoetina alfa para alcanzar un hematocrito del 30% o 42%. Al final del estudio no hubo beneficios claros en el grupo con mayor objetivo de hematocrito, y sin embargo sí hubo una fuerte tendencia hacia un mayor riesgo de mortalidad [38]. Drüeke et al. (2006) asignaron aleatoriamente 603 pacientes con ERC fuera de diálisis a tratamiento con rHuEPO para un objetivo de hemoglobina de 10.5-11.5 g/dl o 13-15 g/dl. Observaron una mejoría en la calidad de vida y función física en los pacientes asignados al grupo de mayor objetivo de hemoglobina, sin embargo también hallaron un aumento no estadísticamente significativo de la mortalidad [39]. Singh et al. (2006) estudiaron a 1.432 pacientes con ERC tratados con epoetina alfa con un objetivo hemoglobina de 11.3 g/dl o 13.5 g/dl. No se obtuvieron beneficios clínicos en el grupo de hemoglobina más alta, pero sin embargo sí se observó un mayor riesgo de eventos cardiovasculares [40]. A su vez, Pfeffer et al. (2009) realizaron un estudio en 4.038 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ERC fuera de diálisis en el que los participantes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con darbepoetina alfa frente a placebo con un objetivo de hemoglobina de 13 g/dl. No se observó beneficio en el grupo de tratados con darbepoetina, y sí un mayor riesgo de accidente cerebrovascular e incremento en las complicaciones tromboembólicas [41].

Las razones del aumento del riesgo cardiovascular en el tratamiento con rHuEPO dirigido a obtener niveles normales de hemoglobina no están claras, y se postula que la mayor viscosidad de la sangre puede contribuir a dañar el endotelio vascular. Por otro lado, puede ser que el riesgo no se deba a la concentración de hemoglobina en sí misma, sino a las dosis elevadas de rHuEPO empleadas para alcanzar estas concentraciones. Esta hipótesis se sustenta en que estudios que marcaron como objetivo niveles altos de hemoglobina hallaron que los efectos adversos se daban en pacientes con dosis altas de rHuEPO y no necesariamente en aquellos con cifras elevadas de hemoglobina [32].

En base a esta información, se considera que el tratamiento con rHuEPO en pacientes con anemia sintomática secundaria a ERC tiene beneficios claros con concentraciones basales de hemoglobina menores 10 g/dL y objetivos de tratamiento moderados. Por el contrario, los riesgos aparecen con objetivos de hemoglobina mayores de 12 g/dL. El equilibrio entre riesgo y beneficio está menos definido en pacientes con concentración de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl, pero se recomienda su uso. Fishbane et al. (2018) en una revisión acerca de la anemia en la ERC recomiendan como objetivo una concentración de hemoglobina de 10 a 11.5 g/dL [32].

En una revisión sistemática acerca de los beneficios y riesgos de darbepoetina alfa que incluyó 21 estudios y 8.328 pacientes, Palmer et al. (2014) concluyeron que reduce la necesidad de transfusión y tratamiento con hierro en pacientes con ERC grados 3 a 5, con un incremento en el riesgo de hipertensión, poco o ningún efecto sobre la supervivencia de los pacientes así como efectos inciertos sobre la calidad de vida [42]. Otra revisión sistemática llevada a cabo por Hahn et al. (2017) que incluía 14 estudios y

2.616 pacientes, donde compararon los beneficios y riesgos de las diferentes vías de administración, frecuencia y dosis de epoetinas evidenció que la administración de epoetina alfa a intervalos de entre dos y cuatro semanas y a mayor dosis no era inferior en el mantenimiento de los niveles de hemoglobina que la administración a intervalos más cortos y menor dosis, todo ello sin observar diferencias significativas en los eventos adversos en pacientes con ERC fuera de diálisis [43]. Saglimbene et al. (2017) en una revisión que incluyó 27 estudios y 5.410 pacientes observaron que el tratamiento de la anemia en ERC con CERA presenta similares efectos sobre la mortalidad, eventos cardiovasculares, hipertensión, necesidad de transfusión y terapia con hierro en comparación con epoetina alfa, beta y con darbepoetina alfa [44]. Asimismo, en un trabajo realizado por Hahn et al. (2014) que incluía un total de 33 estudios y 5.526 pacientes pusieron de manifiesto que la administración de rHuEPO de acción larga (darbepoetina o CERA) a intervalos de entre una y cuatro semanas no es inferior a la administración de epoetinas de primera generación una o tres veces por semana para conseguir los objetivos de hemoglobina, sin diferencias significativas en los efectos adversos en pacientes en hemodiálisis [45].

Es de destacar que el tratamiento con estos fármacos deberá mantenerse durante cualquier proceso agudo o intervención a la que sea sometido el paciente, a excepción de que exista una contraindicación clara para su uso, como la hipertensión maligna [30].

En relación al uso de biosimilares para el tratamiento de la anemia en la ERC cabe destacar Binocrit®, biosimilar de epoetina alfa. Inicialmente se aprobó su uso IV y posteriormente Casadevall et al. (2017) llevaron a cabo un estudio en fase III en 416 pacientes para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de su administración SC. Determinaron que la administración SC es segura y está bien tolerada en estos pacientes, ya que se consiguió mantener los niveles de hemoglobina y no se puso de manifiesto el desarrollo de anticuerpos anti-eritropoyetina, de forma que se aprobó por la Comisión Europea en 2016 [46].

El objetivo de la administración de hierro y rHuEPO es mejorar la calidad de vida, la capacidad física y evitar la transfusión de sangre en estos pacientes [30]. Sin embargo, si se requiere tratamiento urgente de la anemia en un paciente con sangrado activo o disminución rápida en la concentración de hemoglobina, la transfusión de sangre es la terapia de elección [32]. En un estudio llevado a cabo por Del Vecchio et al. (2017) determinaron la ausencia de evidencia clara de que la corrección completa de la anemia con rHuEPO reduzca la mortalidad por eventos cardiovasculares o mejore la calidad de vida de los pacientes de forma significativa; todo ello añadido a que estos fármacos recombinantes son caros y que un número importante de pacientes presenta falta de respuesta a los mismos [47].

La respuesta a estos medicamentos suele medirse con el índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE), que se calcula dividiendo la dosis semanal de rHuEPO (UI/kg/semana) entre la cifra de hemoglobina (g/dl) [48]. Este índice solo es útil una vez que el paciente ha alcanzado las cifras de hemoglobina marcadas como objetivo y está tomando una dosis estable de estos fármacos, ya que al principio del tratamiento las

cifras de hemoglobina serán menores y el cálculo indicará un IRE más elevado del real [36]. Se considera que existe resistencia a estos fármacos cuando no se alcanza el objetivo de hemoglobina pese a administrar una dosis SC de epoetina de primera generación mayor a 300 UI/kg/semana o IV mayor de 450 UI/kg/semana, o más de 1,5 µg/kg/semana de darbepoetina alfa, mientras que no existe información acerca de la dosis a partir de la cual se considera resistencia a CERA. En estos tratamientos es importante también considerar la función renal residual, definida como un volumen diario de orina entre 100 y 250 ml, ya que influye en la dosis de rHuEPO necesaria, que será menor en pacientes fuera de hemodiálisis puesto que tienen esta función mejor conservada [30].

En un estudio comparativo de la respuesta a estos fármacos en diálisis peritoneal y en hemodiálisis Bae et al. (2015) observaron que la dosis de fármaco necesaria y el IRE eran menores en pacientes en diálisis peritoneal que en hemodiálisis, y que aquellos pacientes en hemodiálisis con mayor IRE exhibían de forma significativa un aumento en la mortalidad por cualquier causa, asociación que no se halló en pacientes en diálisis peritoneal. Determinaron a su vez que la principal causa de muerte en pacientes en hemodiálisis fue cardiovascular, mientras que en pacientes en diálisis peritoneal fue infecciosa. En este mismo trabajo se puso de manifiesto un aumento del IRE en pacientes en hemodiálisis en situaciones agudas; mientras que en los pacientes en diálisis peritoneal la relación no fue tan clara [48].

Okazaki et al. (2014) concluyeron en un estudio realizado en 248 pacientes en hemodiálisis que la falta de respuesta al tratamiento con rHuEPO se asocia a mayor duración del proceso de diálisis y niveles bajos de hemoglobina. Observaron también un incremento de la mortalidad por cualquier causa y una asociación entre el mal estado nutricional de los pacientes, valorado con los niveles de albúmina sérica, y su respuesta al tratamiento, hallando niveles de albúmina sérica bajos asociados a un IRE más elevado. Es importante señalar a este respecto que la albúmina es un reactante de fase aguda que disminuye en la inflamación, de forma que esta asociación puede deberse al estado inflamatorio más que a la desnutrición, lo cual recibe el nombre de complejo de inflamación/malnutrición en pacientes en hemodiálisis crónica. El Kt/V , siendo K el aclaramiento de urea por el dializador, t el tiempo de duración y V el volumen de distribución de la urea, es el índice más utilizado para cuantificar la dosis de diálisis y la eficacia de la misma, y puede verse modificado en pacientes con inflamación severa, dado que la hemodiálisis está dificultada en esta circunstancia. En el estudio de Okazaki et al. (2014) los autores determinaron que valores bajos de Kt/V , que reflejan baja eficacia de la diálisis, se asocian a falta de respuesta al tratamiento con rHuEPO, y ambos parámetros a su vez están relacionados con el estado inflamatorio en estos pacientes [49].

En base a lo anterior, el IRE alto se considera un marcador de comorbilidad e inflamación subyacentes en pacientes en hemodiálisis, y puede ser útil en el seguimiento de los mismos para detectar y tratar las potenciales causas de su aumento, como inflamación o empeoramiento del estado nutricional [49].

4.2 Eritropoyetinas recombinantes en la anemia asociada al tratamiento con quimioterapia

La prevalencia de la anemia en pacientes con cáncer oscila entre 30-90%, y puede deberse al tumor o a la mielosupresión producida por el tratamiento, principalmente la quimioterapia [50]. Es esencial evaluar si existen otras causas que expliquen la anemia más allá del tratamiento quimioterápico, tras lo cual habrá que determinar si es sintomática o no, dado que si es asintomática se recomienda observación y seguimiento. El empleo de transfusiones de concentrados de hematíes o rHuEPO, asociados o no a hierro, se lleva a cabo cuando la anemia es secundaria a la quimioterapia, el paciente presenta síntomas y la hemoglobina es menor de 10g/dl [51]. Cabe destacar que una complicación importante de la anemia en estos pacientes es el propio efecto de la misma sobre el tratamiento con quimioterapia, ya que puede suponer una limitación de la dosis, intensidad o densidad a la cual ésta puede ser administrada [52].

En situación de anemia que requiera un incremento rápido de la hemoglobina las transfusiones son una opción interesante, ya que mejoran los síntomas de la anemia, pero su efecto suele disminuir pasados 15 días (Fig. 6). Como se especifica más adelante, las transfusiones son la terapia de elección en determinados pacientes con cáncer, ya que el tratamiento con rHuEPO puede disminuir su supervivencia. En un metaanálisis, Bormanis et al. (2013) observaron que las transfusiones asocian riesgo de trombosis, incremento de la mortalidad en pacientes con cáncer hospitalizados, incremento del riesgo de infección, distrés respiratorio y mortalidad en pacientes graves. Además, otros efectos adversos asociados a las transfusiones son reacciones inmunitarias (hemólisis, reacción febril, urticaria y anafilaxis) y no inmunitarias (hiperpotasemia, hipocalcemia, hipotermia y sobrecarga de hierro). En general las reacciones no inmunes no son de gravedad, aunque la embolia gaseosa o la sobrecarga de volumen pueden suponer un riesgo [51].

Están autorizadas en esta patología las epoetinas de primera generación y sus biosimilares y darbepoetina alfa, mientras que la utilización de CERA no está aprobada en estos pacientes [52]. Como se ha expuesto previamente, la AEMPS estipuló en 2008 que esta terapia no debe emplearse en pacientes con cáncer si la expectativa de vida es larga, recomendando la transfusión sanguínea como tratamiento de elección en estos casos, aunque la duración de su efecto es menor y la administración de rHuEPO mantiene los niveles de hemoglobina marcados como objetivo con mayor eficacia [22].

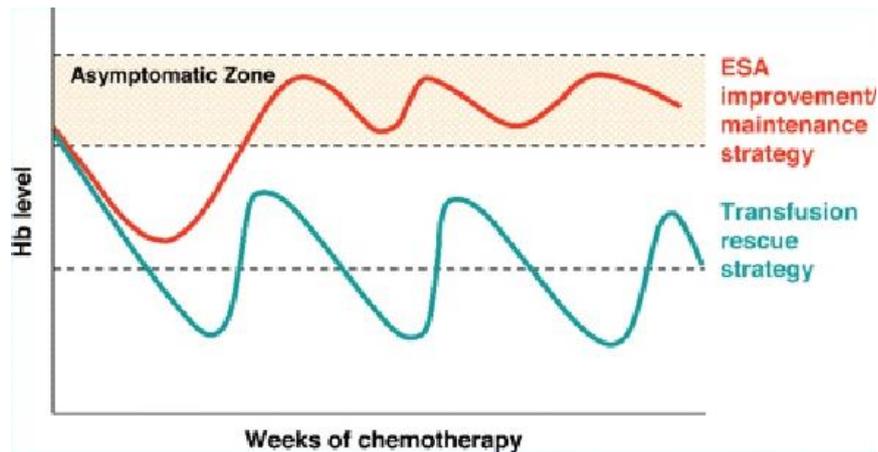


Figura 6. Transfusión VS. Tratamiento con rHuEPO en la anemia secundaria a quimioterapia. (ESA: Erythropoietin Stimulating Agents)

Tomado de <https://es.slideshare.net>

Mountzios et al. (2016) determinaron que estos fármacos en el paciente con cáncer incrementan la concentración de hemoglobina, disminuyen la necesidad de transfusión y tienen un efecto positivo sobre la calidad de vida [50]. El impacto de la anemia sobre la fatiga en estos pacientes suele evaluarse con la escala FACT (Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer), y la mejora del índice de fatiga supone incremento de la energía, capacidad para llevar a cabo actividades habituales y mejoría de la salud global [51].

En caso de estar indicada, la terapia con rHuEPO debe iniciarse con hemoglobina inferior a 10 g/dl y se deben administrar a la dosis mínima eficaz que mantenga los niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dl, evitando incrementos de más de 1 g/dl en un periodo de dos semanas. Una vez finalizado el tratamiento con quimioterapia estos fármacos deben suspenderse [51].

Mountzios et al. (2016) llevaron a cabo un estudio en 630 pacientes para evaluar la respuesta a rHuEPO, su eficacia y efectos adversos y observaron que el tratamiento siguiendo las directrices de hemoglobina ya comentadas se asocia a una mejora en la fatiga y un descenso significativo de la anemia inducida por quimioterapia y los requerimientos de transfusión; sin demostrarse un incremento de los eventos adversos. Por otra parte, recomiendan evitar la administración profiláctica de rHuEPO, ya que asoció un aumento de eventos trombóticos, que aunque no fue estadísticamente significativo sí es relevante a nivel clínico, dado que las complicaciones trombóticas son una causa importante de morbilidad en estos pacientes [50].

La EMA establece que estos fármacos pueden emplearse para el tratamiento de la anemia en adultos en tratamiento con quimioterapia por neoplasias no mieloides siempre y cuando cumplan los requisitos ya especificados. No se ha observado que esta terapia mejore la supervivencia global o disminuya el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer. Por el contrario, la EMA determina que el uso de rHuEPO acorta el tiempo de progresión tumoral e incrementa la mortalidad cuando

se administra en cánceres avanzados para conseguir concentraciones de hemoglobina de entre 12-14 g/dl. En estas circunstancias el uso de rHuEPO tampoco está indicado, y la transfusión sanguínea vuelve a ser el tratamiento de elección para la anemia.

La decisión de administrar rHuEPO se toma considerando el balance riesgo/beneficio, junto con la aceptación por parte del paciente. Se deben considerar el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y sus preferencias. Durante el tratamiento con estos fármacos en pacientes con cáncer se recomienda monitorizar la tensión arterial, el recuento plaquetario y el valor de hemoglobina [53].

La Food & Drug Administration (FDA), por su parte, establece que estos fármacos están indicados en anemia secundaria a quimioterapia mielosupresora si esta va a mantenerse al menos dos meses más desde el inicio del tratamiento con rHuEPO. Por otra parte, no están indicados en pacientes con cáncer que reciben terapia hormonal, otros fármacos biológicos o radioterapia si no están recibiendo de forma concomitante quimioterapia mielosupresora. Tampoco están indicados cuando la anemia sea secundaria a otros factores diferentes de la quimioterapia, si puede controlarse mediante transfusión ni como sustitutos de las transfusiones cuando se requiere una corrección rápida de la anemia. Deberá evitarse su uso en pacientes con anemia por quimioterapia cuando el resultado previsto es la curación, dada la ausencia de estudios que caractericen adecuadamente el impacto de estos fármacos en la supervivencia global y libre de progresión. Estas limitaciones en su uso se deben a que se demostró reducción de la supervivencia global y/o aumento del riesgo de progresión o recurrencia tumoral en estudios sobre pacientes con cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y otros cánceres de cabeza y cuello, linfóide y cervical [54].

En 2010 la FDA propuso que Epogen®, Procrit® (epoetinas alfa) y Aranesp® (darbepoetina alfa) fueran prescritos empleando una estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, dados sus efectos deletéreos sobre la progresión de la enfermedad tumoral. Este programa constaba de una guía para los pacientes, la certificación de los hospitales que los dispensan y un programa de cumplimiento obligatorio dirigido a los médicos encargados de prescribirlos, todo ello desarrollado por Amgen, la empresa que manufactura estas moléculas. Se requería también la firma del consentimiento informado por parte del médico y el paciente antes de iniciar el tratamiento. El objetivo de esta estrategia era que los profesionales conociesen las indicaciones, riesgos y dosificación de estos fármacos. En abril de 2017 la FDA anunció la eliminación de la estrategia de evaluación y mitigación del riesgo en el uso de estos fármacos. Este anuncio se realizó en base a los resultados del programa, que pusieron de manifiesto que los médicos prescriptores tenían un conocimiento adecuado acerca de los riesgos de los fármacos, y los datos de utilización demostraron una prescripción adecuada. Pese a que se ha puesto de manifiesto que los beneficios superan los riesgos, los efectos adversos ya descritos de estos fármacos continúan siendo una preocupación en su empleo [54].

En una revisión de 8 ensayos clínicos, Mhaskar et al. (2016) recomiendan asociar hierro a la administración de rHuEPO, ya que existe riesgo de desarrollar déficit del mismo y su administración consigue reducir la dosis de rHuEPO necesaria, así como la necesidad de transfusión. En esta revisión no observaron diferencias en el tiempo de respuesta a los fármacos entre el grupo en tratamiento con hierro y el que no, así como tampoco en función de la vía de administración del hierro o la rHuEPO utilizada. Tampoco se hallaron diferencias en la calidad de vida entre los diferentes grupos, ni en la aparición de efectos adversos [55].

4.3 Eritropoyetinas recombinantes en la anemia del periodo perioperatorio

La prevalencia de anemia en el periodo perioperatorio oscila entre 16-47% y se asocia a una mayor morbimortalidad tras la cirugía [25]. Esta anemia suele ser multifactorial y el déficit de hierro es la causa principal, seguida de la inflamación, que provoca que la disponibilidad de hierro, la producción de EPO y la respuesta a la EPO en la médula ósea disminuyan dada la acción de citoquinas inflamatorias. Otras causas de anemia en pacientes hospitalizados son las extracciones de sangre, sangrados en el periodo pre, peri o postoperatorio y hemólisis [35]. Incluso en ausencia de anemia es común encontrar déficit de hierro y otras deficiencias hemáticas en estos pacientes que interfieran con la capacidad de recuperar los niveles de hemoglobina tras la cirugía. Esta circunstancia se asocia a mayor morbimortalidad, duración del ingreso y necesidad de transfusión de sangre lo cual, como ya se ha comentado, asocia numerosos efectos adversos [56].

La prehabilitación es el proceso por el cual se trata de mejorar la capacidad funcional de un individuo con el fin de que soporte un determinado estrés fisiológico. Puede conseguirse mediante una única intervención, como un programa de ejercicio aeróbico, o un conjunto de medidas integradas y adaptadas al paciente. Esta técnica ha demostrado su utilidad a la hora de mejorar la condición física, pero todavía no hay evidencia de su efectividad en el perioperatorio [25].

El estudio de la capacidad cardiorrespiratoria permite determinar la reserva fisiológica de un individuo, mediante parámetros como el VO_{2peak} y el VT2, y se sabe que aquellos pacientes con peor condición física tienen mayor incidencia de mortalidad y morbilidad tras la cirugía dada su menor capacidad para soportar los efectos de la misma. El VO_{2peak} es el consumo máximo de oxígeno alcanzado por un individuo en un ejercicio determinado, fácil de determinar aunque no equivalente al VO_{2max} (máximo consumo de oxígeno que el individuo puede alcanzar). Por otro lado VT2 es el límite anaeróbico, es decir, la intensidad de ejercicio a la cual el lactato aumenta de forma importante en el torrente sanguíneo. La capacidad de la sangre para transportar el oxígeno es también un parámetro de gran importancia en relación a la condición física, y se considera que la masa total de hemoglobina es el mejor marcador para evaluarla ya que es más estable, predecible en el tiempo y tiene una correlación más directa con el rendimiento que la concentración de hemoglobina. En base a esto, Plumb et al. (2016) propusieron que en atletas el incremento de la masa total de hemoglobina mejora a su vez VO_{2peak} y VT2 y

con ello la condición física, pero se desconoce si esta asociación existe también en pacientes en periodo perioperatorio o con enfermedad grave [25].

En la actualidad los esfuerzos para mejorar la recuperación se han centrado en el periodo postoperatorio, pero dado el estado del paciente en ese momento no parece ser el más apropiado para implementar las técnicas de mejora de la capacidad funcional. Por ello, el preoperatorio comienza a considerarse un periodo más adecuado para llevar a cabo estas intervenciones y contribuir a la recuperación. Entre las intervenciones de prehabilitación se incluyen ejercicios de resistencia, entrenamiento de la musculatura respiratoria, optimización de los niveles de hemoglobina, abandono del hábito tabáquico y asesoramiento nutricional y psicológico. Todas las técnicas se deben adaptar al estado de salud del paciente, el tipo de cirugía al que va a ser sometido y los cuidados perioperatorios necesarios [56].

Minnella et al. (2017) proponen un algoritmo de acción en pacientes anémicos. Si presentan déficit de hierro deberá administrarse terapia para corregirlo vía oral o IV, mientras que si los niveles son adecuados deberá evaluarse la función renal. Si el paciente presenta ERC recomiendan derivar al nefrólogo, mientras que si esta función es normal se deberán evaluar las cifras de vitamina B12 y ácido fólico, y si están disminuidas habrá que suplementarlas. En el caso de que estos parámetros estén normales sugieren considerar el tratamiento con rHuEPO, el cual también se recomienda si el paciente presenta falta de respuesta al tratamiento con hierro [56]. En España están autorizadas epoetina alfa y beta y los biosimilares en el periodo preoperatorio con el objetivo de mejorar el rendimiento de las transfusiones y reducir su requerimiento en la medida de lo posible. Todos estos fármacos podrán ser administrados siempre que se haya descartado la existencia de déficit de hierro y el paciente presente anemia moderada [12].

En una revisión sistemática de 39 estudios Lin et al. (2013) concluyen que un régimen corto o una dosis única de rHuEPO con hierro IV en el preoperatorio o intraoperatorio reducen de forma significativa los requerimientos de transfusión, y que el hierro IV logra una recuperación más rápida de los niveles de hemoglobina que el hierro oral. La dosificación y la duración óptima del tratamiento con rHuEPO no están claras dados los factores que pueden influir en la respuesta al fármaco, como la inflamación y las reservas de hierro, sin embargo, recomiendan el empleo de dosis altas. En relación a los eventos adversos la terapia con rHuEPO puede incrementar el riesgo de tromboembolismo en pacientes sometidos a cirugía espinal y con profilaxis mecánica antitrombótica, de modo que se recomienda la administración de tromboprolifaxis farmacológica en estos pacientes [57].

4.4 Eritropoyetinas recombinantes en la prevención de la anemia del prematuro

En el periodo de gestación el feto está sometido a un leve estado hipóxico que conlleva la aparición de policitemia, hecho que también se observa en el neonato y que comienza a desaparecer tras el parto en un proceso que origina una anemia fisiológica en el recién

nacido. Por otra parte, la anemia patológica es más frecuente en el prematuro y suele tener lugar en las primeras 4-12 semanas de vida. El factor patogénico esencial de la anemia del prematuro es la falta de síntesis de EPO por las células intersticiales renales dada su inmadurez, de forma que la producción de EPO se lleva a cabo a nivel hepático, proceso en el cual la sensibilidad a la hipoxia es menor. La incidencia de anemia es mucho mayor en prematuros con muy bajo peso al nacimiento (menos de 1.500 g) dada la mayor cantidad de pruebas a que se ven sometidos, así como su mayor incidencia de complicaciones e infecciones que pueden provocar hemólisis, y se caracteriza por niveles muy bajos de reticulocitos en sangre periférica [58].

El primer estudio que evaluó la administración de rHuEPO en la anemia del prematuro fue realizado por Halperin et al. (1990), y observaron que las dosis recomendadas en adultos fueron insuficientes para estimular la eritropoyesis en los recién nacidos prematuros, ya que presentan mayor volumen de distribución [59]. Sin embargo, la administración de dosis más altas de rHuEPO sí se ha mostrado efectiva para estimular la eritropoyesis. En la actualidad no hay evidencia acerca de cuál es la mejor vía de administración de estos fármacos, de forma que tanto la vía IV como la SC están contempladas. En ningún estudio se ha puesto de manifiesto la aparición de anticuerpos anti-eritropoyetina en prematuros a los que se ha administrado estos fármacos. Mirjana et al. (2016) en un estudio realizado en una UCI pediátrica concluyen que el uso de rHuEPO para prevenir la anemia es recomendable para los prematuros con un peso extremadamente bajo al nacer (menos de 1.000 g) y una edad gestacional menor de 32 semanas. Así, recomiendan la administración SC 3-5 veces a la semana de 250 UI/kg de epoetina alfa o epoetina beta o 100 UI/kg de epoetina omega (no comercializada en España) y la duración del tratamiento dependerá de la edad gestacional y la clínica del paciente. Además, indican a su vez la administración paralela de hierro y un suplemento de vitamina E [58]. Es de destacar que en España la única epoetina aprobada para la prevención de la anemia en el prematuro es NeoRecormon® (epoetina beta) [14].

4.5 Eritropoyetinas recombinantes y ejercicio físico

La justificación del empleo de rHuEPO en la práctica deportiva se sustenta en su capacidad para aumentar la concentración de hemoglobina, y con ello el aporte de oxígeno a los músculos, lo que resulta relevante para el rendimiento en los ejercicios aeróbicos y los deportes de resistencia. Sin embargo, la evidencia científica de mejora en el rendimiento de atletas de alto nivel con estas sustancias es bastante escasa y normalmente se apoya en estudios con pequeño tamaño muestral, no controlados y sobre una población en muchas ocasiones no representativa. Asimismo, la mayoría de estos estudios evalúan los efectos de la administración de rHuEPO con parámetros de ejercicio a intensidad máxima, mientras que la mayor parte de la actividad durante los deportes de resistencia se desarrolla a intensidades submáximas (85% de la frecuencia cardíaca máxima y 80% del VO_{2max}). Cabe destacar que en atletas de élite una vez alcanzado su consumo máximo de oxígeno el rendimiento puede seguir mejorando en base a mejoras de su eficiencia mecánica (trabajo realizado/energía empleada) o su rendimiento a intensidades submáximas, lo que implica que el VO_{2max} no es el último factor limitante del rendimiento en atletas de élite [60].

El VO_{2max} ha sido tradicionalmente considerado el parámetro más importante para evaluar el rendimiento en resistencia, y puede mejorarse con el entrenamiento, siendo un 50-100% mayor en atletas que en jóvenes sanos normalmente activos. Sin embargo, la potencia a intensidades submáximas, evaluada con parámetros como el primer umbral ventilatorio (VT1), el segundo umbral ventilatorio (VT2) y la eficiencia del ejercicio, han demostrado ser también importantes determinantes del rendimiento en deportes de resistencia. La participación de factores adicionales, como la densidad capilar, la frecuencia y el volumen cardíaco, la masa muscular y el patrón de respiración, también pueden influir en el rendimiento [61].

Actualmente se están estudiando otros efectos del tratamiento con rHuEPO que puedan contribuir al rendimiento en resistencia más allá del incremento en la capacidad de la sangre de distribuir el oxígeno. Plenge et al. (2012) trataron a seis individuos con rHuEPO durante nueve semanas y observaron un incremento en el hematocrito y el VO_{2max} , así como en la actividad enzimática mitocondrial del músculo, el cual fue el parámetro que más aumentó con el tratamiento [61]. Boning et al. (2010) propusieron que la administración de rHuEPO puede incrementar el rendimiento a intensidad submáxima por estimulación de la actividad cardíaca, incremento de glóbulos rojos jóvenes, los cuales tienen mayor flexibilidad y pueden reducir la viscosidad de la sangre, mejora de la difusión pulmonar de gases en los pulmones y tejidos periféricos gracias a la mayor masa de eritrocitos, vasoconstricción esplácnica y desvío del flujo al músculo, efectos angiogénicos, y efectos sobre el estado de ánimo y la función cognitiva. Se ha propuesto también que el tratamiento con rHuEPO podría aumentar la retirada de lactato del torrente sanguíneo, y todos estos efectos están en estudio [62].

Existen una serie de parámetros que suelen emplearse en los estudios sobre rendimiento y ejercicio físico, entre los cuales destacan los que se exponen a continuación. El VT1, también conocido como umbral del lactato o umbral aeróbico, es la intensidad de ejercicio en que la concentración de lactato en sangre gradualmente comienza a aumentar. Joyner et al. (2008) muestran que el consumo de oxígeno al alcanzar el umbral del lactato tiene una relación más estrecha con el rendimiento en resistencia que el VO_{2max} [63]. El VT2, también conocido como punto de inflexión del lactato o umbral anaeróbico, representa un nivel de alta intensidad de ejercicio en el que las concentraciones de lactato aumentan de forma repentina y sostenida. Este umbral es notablemente alto en ciclistas profesionales y es un factor importante durante eventos que requieren resistencia extrema (Fig. 7). La eficiencia del ejercicio es el tercer parámetro que determina el rendimiento de resistencia, se define como el cociente entre la potencia obtenida y el gasto energético y es independiente de VO_{2max} y del lactato. Hay varios factores fisiológicos y biomecánicos que influyen en la eficiencia en atletas de élite, entre los cuales se incluyen adaptaciones metabólicas dentro del músculo como el aumento de las mitocondrias y enzimas oxidativas, lo que implica una mejora en el recambio de ATP dentro de las fibras musculares durante la contracción. Cabe destacar que en atletas de resistencia con valores similares de VO_{2max} un factor que determina las diferencias de rendimiento es la densidad capilar muscular. Una mayor capilaridad implica mayor capacidad para eliminar metabolitos implicados en el

agotamiento muscular, mayor tolerancia al ácido láctico y al metabolismo anaerobio y aumento del tiempo de tránsito de la sangre en el músculo, lo cual aumenta el aporte de oxígeno al mismo [64].

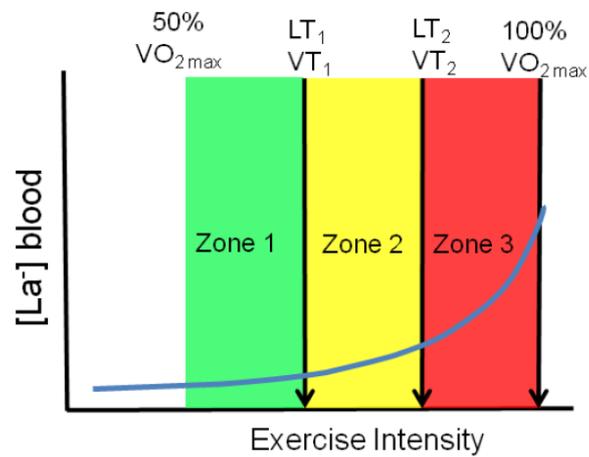


Figura 7. Parámetros de evaluación del ejercicio

Tomado de <http://masqueentrenar.blogspot.com>

El primer estudio que evaluó los efectos de rHuEPO en el ejercicio fue realizado por Berglund et al. (1991) en 15 individuos mediante una prueba de ejercicio a intensidad submáxima tras administrar entre 20 y 40 UI/kg de rHuEPO tres veces por semana durante seis semanas, y observaron un incremento del hematocrito y la hemoglobina, un descenso en la frecuencia cardiaca durante el ejercicio y un incremento en la presión arterial sistólica [65]. Parisotto et al. (2000) separaron en tres grupos a 27 individuos, en función de si recibieron tratamiento con rHuEPO (50 UI/kg tres veces por semana) asociado a hierro intramuscular, asociado a hierro oral o si recibieron placebo. Observaron un incremento en la concentración de hemoglobina en ambos grupos en tratamiento, así como un incremento en el VO_{2max} , que fue más acusado en el grupo que recibió la suplementación de hierro vía oral [66]. Estudios más recientes como el realizado por Durussel et al. (2013) evaluó el tiempo de carrera de 3.000 metros en 19 individuos a los cuales se administró 50 UI/kg de rHuEPO cada dos días durante cuatro semanas, y observaron un incremento en la masa total de hemoglobina y el VO_{2max} en los individuos que habían recibido el tratamiento con rHuEPO [67].

En una revisión, Heuberger et al. (2013) analizaron el empleo de rHuEPO en el ciclismo. Observaron que la mayoría de estudios no especificaban claramente el grado de entrenamiento de los sujetos y que ninguno incluía a ciclistas de élite, lo cual dificulta la posterior extrapolación a este grupo. La dosis media de rHuEPO en los diferentes estudios estaba en un rango de 150 UI/kg/semana y la mayoría emplearon epoetina alfa o beta. En relación a los parámetros hematológicos, observaron un aumento en el número de reticulocitos y un incremento de la hemoglobina y el hematocrito, sin hallar diferencias en base al nivel de entrenamiento del individuo. La evaluación del rendimiento en la mayoría de estudios se llevó a cabo empleando el VO_{2max} , que se incrementó en sujetos tratados con rHuEPO independientemente del grado de entrenamiento. El aumento de VO_{2max} se acompañó de un incremento en la potencia,

que fue más acusado en individuos no entrenados que en aquellos entrenados. Cabe destacar que el aumento del VO_{2max} no tiene repercusión sobre el rendimiento a intensidad submáxima, la cual es la que se mantiene durante la mayor parte del ejercicio en el ciclismo, y no existe evidencia acerca de efectos de rHuEPO sobre parámetros de ejercicio a intensidad submáxima. Se investigó también el efecto sobre otros factores como el lactato sanguíneo o la frecuencia cardíaca, y no se hallaron diferencias con el tratamiento con rHuEPO, sin embargo sí se informó acerca de un efecto positivo sobre la percepción de su condición física y fuerza por parte de los individuos [64].

En un estudio más reciente, Heuberger et al. (2017) evaluaron a 48 individuos de los cuales 24 recibieron tratamiento con rHuEPO y 24 recibieron placebo. Los participantes en el grupo de rHuEPO recibieron ocho dosis, siendo la dosis media de 5.000 UI/semana durante las primeras 4 semanas y 7.000 UI/semana en las siguientes 4 semanas, lo que resultó en un incremento en la concentración de hemoglobina y en el hematocrito, mientras que en el grupo placebo se mantuvieron estables. La evaluación del rendimiento en el ejercicio se llevó a cabo empleando parámetros tanto a intensidades máximas como submáximas. El ejercicio a intensidades máximas se evaluó en base a la potencia máxima, el VO_{2max} y la eficiencia bruta (potencia/gasto energético x 100), mientras que para la evaluación a intensidades submáximas se consideraron el VT1 y el VT2. Al inicio del estudio la media de potencia máxima tanto absoluta como por kg fue similar en ambos grupos, y a lo largo del estudio no se hallaron diferencias en la potencia máxima por kg, mientras que la potencia máxima absoluta aumentó significativamente en el grupo de rHuEPO. Se objetivaron también incrementos en VO_{2max} en ambos grupos, más acusado en el grupo de tratamiento, y aumento durante la prueba a intensidad máxima del consumo de oxígeno en VT1 y VT2, y la potencia en VT1 en el grupo de rHuEPO. Por otra parte, en la prueba a intensidad submáxima la potencia no fue diferente entre grupos, y el resto de parámetros para evaluar el rendimiento a intensidades submáximas tampoco mostraron diferencias entre los grupos. Los autores concluyeron por tanto que el tratamiento con rHuEPO en ciclistas bien entrenados mejora el rendimiento durante el ejercicio a máxima intensidad, sin embargo, no mejora el rendimiento a intensidad submáxima, y por tanto no tendría repercusión en una carrera ciclista en la vida real [60].

Sieljacks et al. (2016) llevaron a cabo un estudio sobre 36 individuos en el que evaluaron las diferencias en el rendimiento en sujetos entrenados o no, separándolos a su vez en dos grupos en función de si recibieron tratamiento con darbepoetina alfa o placebo. Se produjo un incremento en la concentración de reticulocitos, hemoglobina y hematocrito en ambos grupos tratados con darbepoetina alfa, lo cual no se observó en los grupos de placebo. En relación a las variables en el ejercicio, se observó un incremento en VO_{2max} y la potencia máxima en ambos grupos de tratamiento y en el grupo placebo que estaba realizando entrenamiento aeróbico. El entrenamiento incrementa el volumen total de sangre, primero aumentando el volumen total de plasma y posteriormente la masa de eritrocitos, lo cual añadido a las modificaciones en el corazón inducidas por el ejercicio aumenta el gasto cardíaco y con ello el VO_{2max} . Dado que tanto el entrenamiento como el tratamiento con rHuEPO aumentan el VO_{2max} parece lógico suponer que el grupo en

tratamiento y que además estaba realizando entrenamiento tendría un incremento mayor en el VO_{2max} , pero el incremento relativo no fue mayor que el del grupo placebo que estaba realizando entrenamiento. Estos datos permiten inferir que el entrenamiento es un estímulo más potente que el tratamiento con rHuEPO para el incremento del VO_{2max} , lo cual puede ser interesante para conseguir que individuos no entrenados se abstengan del uso de estas sustancias, sin embargo los autores concluyen que una muestra mayor podría poner de manifiesto un efecto aditivo entre el entrenamiento y el tratamiento para aumentar el VO_{2max} . Cabe destacar también que este estudio se realizó sobre sujetos no entrenados, en los que el efecto del entrenamiento sobre el VO_{2max} es mayor que el del tratamiento con rHuEPO, mientras que en sujetos bien entrenados el impacto del entrenamiento es menor y el tratamiento con rHuEPO sí puede conducir a mayores incrementos del VO_{2max} . Por otra parte, la potencia máxima se incrementó de forma significativa en el grupo de placebo y entrenamiento en relación al grupo en tratamiento con darbepoetina alfa y sin entrenamiento, por lo cual se postula que el entrenamiento es superior al tratamiento con rHuEPO en la mejora de la potencia ya que induce cambios en el metabolismo anaeróbico, lo cual no se consigue con el tratamiento con rHuEPO [68].

En relación a la seguridad del tratamiento con rHuEPO en ciclistas entrenados, Heuberger et al. (2017) observaron que todos los eventos adversos fueron leves o moderados y con una incidencia similar en individuos tratados y no tratados. Aunque no hallaron diferencias en eventos adversos, la E-selectina y P-selectina, marcadores de función endotelial, aumentaron significativamente en el grupo de rHuEPO en comparación con el grupo placebo, lo que sugiere un potencial aumento del riesgo de trombosis [60]. Heuberger et al. (2013) informaron de un aumento significativo en la presión arterial sistólica en reposo y durante el ejercicio a intensidad submáxima, así como un potencial aumento del riesgo de eventos trombóticos dado el incremento en la viscosidad sanguínea potenciado por la deshidratación e hipertermia del ejercicio. Por otra parte, el manejo y almacenamiento incorrectos de preparados de rHuEPO para su uso ilícito podrían aumentar el riesgo de reacciones inmunológicas que den lugar a aplasia pura de células rojas, junto a otras complicaciones inmunológicas [64]. Los datos sobre el uso de rHuEPO en individuos sanos y atletas son limitados, y se requieren más estudios para evaluar los posibles riesgos para la salud asociados con el uso de rHuEPO en estos sujetos, dado que la mayoría de estudios que tratan acerca de efectos secundarios se refieren a pacientes, y la información no es extrapolable [67].

En los últimos años el dopaje empleando microdosis de rHuEPO es una alternativa particularmente interesante, ya que su ventana de detección es muy estrecha y así se intenta evadir un posible positivo. Las microdosis se definen como el uso de menos de 10 UI/kg o 500 UI de rHuEPO. No obstante, la introducción del Pasaporte Biológico aumenta la sensibilidad para su detección, mientras que el método directo tiene una tasa de identificación significativamente más baja, especialmente pasadas 20 horas desde la administración [6]. Ashenden et al. (2006) administraron dosis altas de rHuEPO a dos atletas durante dos semanas junto a hierro IV, y en las tres semanas siguientes pasaron a administrar microdosis de rHuEPO. Observaron que las microdosis

consiguieron mantener el incremento en la hemoglobina que se había logrado durante la primera fase, lo que apoya que son útiles para mantener los cambios conseguidos con las dosis más elevadas, ello unido a que su detección es más difícil ha contribuido a la popularidad de esta técnica [69].

Es importante reseñar que la capacidad de obtener un rendimiento deportivo de élite tiene un componente genético muy marcado, y en la actualidad se conocen más de 200 genes implicados en el rendimiento y la condición física, es decir, que contribuyen a mejorar la fuerza, resistencia y/o velocidad, entre los cuales se incluyen el gen *Epo* y el del *HIF*. En el mundo deportivo la modificación génica es considerada un mecanismo de dopaje potencial, ya que puede incrementar la síntesis de sustancias que mejoran el rendimiento [2].

En 2003, el COI se refiere por primera vez a la manipulación genética como una técnica de dopaje potencial. En 2008, la AMA incluyó el dopaje genético dentro de la lista de sustancias y métodos prohibidos y lo definió como el uso no terapéutico de células, genes y elementos genéticos o la modulación de la expresión genética con capacidad para mejorar el rendimiento deportivo. En 2013 especificó que la manipulación genética prohibida en el deporte era la transferencia de ácidos nucleicos o sus análogos en las células, y el uso de células modificadas genéticamente [70]. Como ya se ha especificado, en la lista de sustancias y métodos dopantes en vigor actualmente en España el dopaje genético figura en la categoría M3, prohibido en todo momento (en y fuera de la competición) [29].

En la actualidad la lucha contra el dopaje genético es una prioridad para las agencias deportivas tanto nacionales como internacionales. Por todo ello, se financian numerosos proyectos de investigación con el objetivo de detectar este tipo de dopaje y con ello, disuadir de su utilización no solo por la posible mejora en el rendimiento deportivo sino también por los efectos adversos que pueden conllevar. Además, con este tipo de dopaje el deporte de competición tal y como hoy en día se entiende desaparecería.

5. CONCLUSIONES

1. En la anemia secundaria a ERC el descenso de eritropoyetina es la principal causa patogénica, sin embargo también aparece con frecuencia déficit de hierro, por lo que se precisa su suplementación antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetinas recombinantes.
2. La comorbilidad cardiovascular en ERC es frecuente, tanto en pacientes con anemia severa como en aquellos con concentración de hemoglobina mayor de 12 g/dl alcanzada con el tratamiento con eritropoyetinas recombinantes.
3. En los casos de anemia sintomática secundaria a ERC y niveles de hemoglobina menores de 10 g/dl el tratamiento con eritropoyetinas recombinantes se estructura en una fase de corrección y otra de mantenimiento, ajustando la dosis en función de los niveles de hemoglobina y evitando superar los 12 g/dl.
4. El IRE elevado en ERC se asocia al estado inflamatorio, que impide la acción de la eritropoyetina en la médula ósea, por lo que este parámetro se ha propuesto como un marcador de comorbilidad e inflamación subyacente en estos pacientes.
5. El tratamiento de la anemia secundaria a quimioterapia con eritropoyetinas recombinantes está indicado si el paciente presenta síntomas, una concentración de hemoglobina menor de 10 g/dl y no tiene expectativa de vida larga, recomendándose mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dl.
6. En pacientes con anemia secundaria a quimioterapia y expectativa de vida larga o pacientes con determinados cánceres avanzados la transfusión sanguínea se considera el tratamiento de elección.
7. La prehabilitación incluye la optimización de los niveles de hemoglobina, para lo cual en España está aprobada la administración de epoetina alfa y beta y biosimilares con lo que se busca reducir los requerimientos de transfusión y aumentar el rendimiento de la misma.
8. La falta de producción de eritropoyetina es el principal mecanismo patogénico de la anemia del prematuro, y en nuestro país la epoetina beta está autorizada para la prevención de este proceso en prematuros entre 750-1.500 gramos y menores de 34 semanas.
9. Los efectos ergogénicos de las eritropoyetinas recombinantes en la actividad física y el deporte se basan en estudios con pequeño tamaño muestral, no controlados y sobre una población en muchas ocasiones no representativa, en los que no se puede reproducir las dosis empleadas en el dopaje.
10. Las eritropoyetinas recombinantes parecen mejorar el rendimiento deportivo a intensidades máximas, mientras que esta mejoría no se ha observado en parámetros de ejercicio a intensidad submáxima.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Salamin O, Kuuranne T, Saugy M, Leuenberger N. Erythropoietin as a performance-enhancing drug: Its mechanistic basis, detection, and potential adverse effects. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;464:75-87.
2. Bird S, Goebel C, Burke L, Greaves R. Doping in sport and exercise: anabolic, ergogenic, health and clinical issues. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(2):196-221.
3. Carnot P, Deflandre C. Sur l'activite hemopoietique du serum au cors de la regeneration du sang. *CR Acad Sci P.* 1906;143:384-386.
4. Reissmann KR. Studies on the mechanism of the erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. *Blood.* 1950;5(4):372-380.
5. Erslev AJ, Lavietes PH, von Wagenen G. Erythropoietic stimulation induced by anemic serum. *Proc Exp Biol Med.* 1953;83(3):548-550.
6. Sgrò P, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Di Luigi L. Effects of erythropoietin abuse on exercise performance. *Phys Sportsmed.* 2017;46(1):105-115.
7. Elliott S, Pham E, Macdougall I. Erythropoietins: A common mechanism of action. *Exp Hematol Oncol.* 2008;36(12):1573-1584.
8. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: Development and Differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;3(4):a011601-a011601.
9. Hattangadi S, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish H. From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood.* 2011;118(24):6258-6268.
10. Manonelles P, Luque A. Guía de prevención de dopaje. Murcia: Universidad Católica San Antonio de Murcia; 2015.
11. Darling RJ, Kuchibhotla U, Glaesner W, Micanovic R, Witcher DR, Beals JM. Glycosylation of erythropoietin affects receptor binding kinetics: role of electrostatic interactions. *Biochemistry.* 2002;41(49):14524-31.
12. Villa Alcázar L. *Medimecum 2017.* 22a ed. Madrid: Springer Healthcare Ibérica; 2017.
13. López-Gómez J, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2016;36(3):232-236.
14. McKinnon R, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner I, Packer N, et al. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2018;32(1):27-52.
15. De Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):949-956.
16. Medicamentos biosimilares aprobados por la EMA. *BioSim [Internet].* Biosim.es 2018 [citado 25 abril 2018]. Disponible en: <http://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>
17. Flórez J. Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético. En: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología humana.* 6a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 753-754
18. Birzniece V. Doping in sport: effects, harm and misconceptions. *Intern Med J.* 2015;45(3):239-248.
19. Beleslin-Cokic B, Cokic V, Yu X, Weksler B, Schechter A, Noguchi C. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells. *Blood* 2004; 104(7):2073-2080.
20. Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-Enhancing Substances in Sports: A Review of the Literature. *Am J Sports Med.* 2015;45(4):517-531.

21. Seguridad de medicamentos. Notas sobre Farmacovigilancia [Internet]. Sefh.es 2018 [citado 3 may 2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fh/2002/n3/9.pdf>
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Aemps.gob.es 2018 [citado 3 may 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-10_epoetinas.htm
23. Cimlac R. Eritropoyetinas humanas: Nueva advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves [Internet]. Web2.redcimlac.org. 2018 [citado 3 may 2018]. Disponible en: http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1934:eritropoyetinas-humanas-nueva-advertencia-sobre-reacciones-adversas-cutaneas-graves&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40
24. Williams C, Williams M, Eynon N, Ashton K, Little J, Wisloff U et al. Genes to predict VO₂max trainability: a systematic review. *BMC Genomics*. 2017;18(8):831
25. Plumb J, Otto J, Grocott M. 'Blood doping' from Armstrong to prehabilitation: manipulation of blood to improve performance in athletes and physiological reserve in patients. *Extrem Physiol Med*. 2016;5(1):5.
26. Tokish JM, Kocher MS; Hawkins RJ. Ergogenic aids: a review of basis science, performance, side effects, and status in sports. *Am J Sports Med*. 2004;32(6):1543-1553
27. Lasne F, de Ceaurriz, J. Recombinant erythropoietin in urine. *Nature*. 2000;405(6787): 635.
28. Citartan M, Gopinath S, Chen Y, Lakshmi priya T, Tang T. Monitoring recombinant human erythropoietin abuse among athletes. *Biosens Bioelectron*. 2015;63:86-98.
29. Documento BOE-A-2017-15720 [Internet]. Boe.es. 2018 [citado 18 may 2018]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2017-15720
30. Mikhail A, Brown C, Williams J, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):345
31. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook E, Brown W, Grimm R, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: the Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int*. 2005;67(4):1483-1488.
32. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):423-435.
33. Ma J, Dou Y, Zhang H, Thijssen S, Williams S, Kuntsevich V, et al. Correlation between inflammatory biomarkers and red blood cell life span in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2017;43(1-3):200-205.
34. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):610-619.
35. Peters F, Ellermann I, Steinbicker A. Intravenous Iron for Treatment of Anemia in the 3 Perisurgical Phases. *Anesth Analg*. 2018;126(4):1268-1282.
36. Louw E, Chothia M. Residual renal function in chronic dialysis is not associated with reduced erythropoietin-stimulating agent dose requirements: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):336
37. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ*. 1990;300(6724):573-578.
38. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Browne J, Egrie J, Nissenson A, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998;339(9):584-590.

39. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K, Macdougall I, Tsakiris D, et al; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-2084.
40. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-2098.
41. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper M, de Zeeuw D, Eckardt K, et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-2032.
42. Palmer S, Saglimbene V, Craig J, Navaneethan S, Strippoli G. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009297.
43. Hahn D, Esezobor C, Elserafy N, Webster A, Hodson E. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD011690.
44. Saglimbene V, Palmer S, Ruospo M, Natale P, Craig J, Strippoli G. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD009904.
45. Hahn D, Cody J, Hodson E. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:CD003895.
46. Casadevall N, Dobronravov V, Eckardt KU, Ertürk S, Martynyuk L, Schmitt S, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of subcutaneous HX575 epoetin alfa in the treatment of anemia associated with chronic kidney disease in predialysis and dialysis patients. *Clin Nephrol.* 2017;88(4):190-197.
47. Del Vecchio L, Locatelli F. Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;27(1):125-133.
48. Bae M, Kim S, Kim Y, Jin D, Song H, Choi E, et al. Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *PloS one.* 2015;10(11):e0143348.
49. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin Resistance Index and the All-Cause Mortality of Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2014;37(2):106-112.
50. Mountzios G, Aravantinos G, Alexopoulou Z, Timotheadou E, Matsiakou F, Christodoulou et al. Lessons from the past: Long-term safety and survival outcomes of a prematurely terminated randomized controlled trial on prophylactic vs. hemoglobin-based administration of erythropoiesis-stimulating agents in patients with chemotherapy-induced anemia. *Mol Clin Oncol.* 2015;4(2):211-220.
51. Bormanis J, Quirt I, Chang J, Kouroukis C, MacDonald D, Melosky B et al. Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): Do they still have a role in chemotherapy-induced anemia (CIA)?. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):132-139.
52. Hollingsworth K, Romney M, Crawford A, McAna J. Risk evaluation mitigation strategy: impact of application of the Food and Drug Administration's strategy on use of erythropoiesis-stimulating agents and transfusion in patients with chemotherapy-induced anaemia. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(3):299-303.
53. European Medicines Agency - [Internet]. [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). 2018 [citado 7 may 2018]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
54. U S Food and Drug Administration Home Page [Internet]. [fda.gov](http://www.fda.gov). 2018 [citado 7 may 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/default.htm>

55. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, Kumar A, Djulbegovic B. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009624.
56. Minnella E, Carli F. Prehabilitation: How to Enhance Cardio-respiratory Functional Reserve Before Surgery. En: Betelli G, editor. *Perioperative Care of the Elderly.* San Marino: Cambridge University Press;2017. P.81-89.
57. Lin D, Lin E, Tran M. Efficacy and Safety of Erythropoietin and Intravenous Iron in Perioperative Blood Management: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2013;27(4):221-234.
58. Mirjana M, Tanja D, Robert P, Milena T. Treatment with Erythropoietin in Neonatology. *Signa Vitae.* 2016;11(2):61-65.
59. Halperin DS. Risk of neonatal transfusion and potential use of recombinant human erythropoietin. *Curr Opin Pediatr.* 1990;2(2):289-303.
60. Heuberger J, Rotmans J, Gal P, Stuurman F, van 't Westende J, Post T et al. Effects of erythropoietin on cycling performance of well trained cyclists: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(8):e374-e386.
61. Plenge U, Belhage B, Guadalupe-Grau A, Andersen PR, Lundby C, Dela F, et al. Erythropoietin treatment enhances muscle mitochondrial capacity in humans. *Front Physiol.* 2012;3:50.
62. Boning D, Maassen N, Pries A. The hematocrit paradox--how does blood doping really work?. *Int J Sports Med.* 2011;32(4):242-6.
63. Joyner MJ. Vo2max, blood doping, and erythropoietin. *Br J Sports Med.* 2003;37(3):190-1.
64. Heuberger J, Cohen Tervaert J, Schepers F, Vliegthart A, Rotmans J, Daniels J et al. Erythropoietin doping in cycling: lack of evidence for efficacy and a negative risk-benefit. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(6):1406-1421.
65. Berglund B, Ekblom B. Effect of recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and some haematological parameters in healthy men. *J Intern Med.* 1991;229(2):125-30.
66. Parisotto R, Gore CJ, Emslie KR, Ashenden MJ, Bruignara C, Howe C, et al. A novel method utilising markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica.* 2000;85(6):564-572.
67. Durussel J, Daskalaki E, Anderson M, Chatterji T, Wondimu DH, Padmanabhan N, et al. Haemoglobin mass and running time trial performance after recombinant human erythropoietin administration in trained men. *PloS one.* 2013;8(2):e56151
68. Sieljacks P, Thams L, Nellesmann B, Larsen M, Vissing K, Christensen B. Comparative Effects of Aerobic Training and Erythropoietin on Oxygen Uptake in Untrained Humans. *J Strength Cond Res.* 2016;30(8):2307-2317.
69. Ashenden M, Varlet-Marie E, Lasne F, Audran M. The effects of microdose recombinant human erythropoietin regimens in athletes. *Haematologica.* 2006;91(8):1143-4.
70. Hardeman M, Alexy T, Brouwer B, Philippe C, Friedrich J, Harm K, et al. EPO or PlacEPO? science versus practical experience: panel discussion on efficacy of erythropoietin in improving performance. *Biorheology.* 2014;51(2-3):83-90.