

Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO
CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA CUBANA
(EPOCIM), EN PACIENTES ANEMICOS HEMODIALIZADOS**

*Dr. Jorge F. Pérez-Oliva Díaz. Calle 12 Núm. 11207 entre Pastora y 13. Casino Deportivo. Cerro. Ciudad de La Habana. Teléfono: 402123

**Dra. Marcia Lagarde Ampudia. Calle 23 Núm. 1365 entre 18 y 20 Apto. 2 El Vedado. Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana.

***DC Raúl Herrera Valdés. Calle 8va. Núm. 323 entre Dolores y Tejar. Lawton. 10 de Octubre. Ciudad de La Habana.

*Nefrólogo. Jefe Departamento Hemodiálisis.

** Hematóloga. Hospital CQD "Joaquín Albarrán".

***Nefrólogo. Director del Instituto de Nefrología.

RESUMEN

Se realiza un ensayo clínico, prospectivo y abierto, con el empleo de la eritropoyetina alfa recombinante humana cubana, EPOCIM, en pacientes hemodializados tratados por vía subcutánea a dosis iniciales de 20 U/Kg/dosis, para establecer su eficacia y seguridad. Resultados: 89 % de los enfermos cumplieron con el criterio de eficacia, lo que se mantiene a lo largo del seguimiento. El hematocrito aumentó de 22 V% a 30,4 V%. La dosis media de EPOCIM se mantuvo entre 64 y 80 U/Kg por semana, individualmente ajustada a la respuesta. El número de pacientes transfundidos pasó de 94.4 % pretratamiento a menos de 14%. El único efecto adverso fue la hipertensión arterial, sin presentarse complicaciones graves asociadas, ni necesidad de suspender el producto. EPOCIM muestra un comportamiento similar a otras EPOrHu comercializadas internacionalmente. Esta investigación permitió el registro nacional del producto, y se comenzó su generalización a todos los enfermos del país.

INTRODUCCIÓN

El daño renal progresivo de la insuficiencia renal crónica (IRC) produce la pérdida de secreción de eritropoyetina (EPO) y su deficiencia. La EPO es la principal reguladora de la producción de eritrocitos; actúa en la médula ósea sobre las células progenitoras, en la diferenciación y maduración.¹ Por ello la anemia es común en estos enfermos. En etapa de hemodiálisis otros mecanismos la agravan: las pérdidas sanguíneas; el déficit de hierro, de folato y B12; malnutrición; hemólisis; toxicidad por aluminio; fibrosis ósea medular y otros.^{2,3} Fisiopatológicamente la hipoxia tisular crónica es la más importante toxina urémica; ello se demuestra en las diversas alteraciones sistémicas que provoca, con una repercusión directa sobre la morbimortalidad, y la rehabilitación de estos enfermos.^{4,5,6}

La anemia severa se controlaba con el aporte de transfusiones sanguíneas con todos los riesgos asociados a ellas. La EPO recombinante humana (EPO-rHu) aparece como solución de la anemia renal desde 1986.⁷ Su eficacia y beneficios marcan el inicio de una nueva era, por la mejoría que produce en la calidad de vida de los dializados.^{8, 9, 10}

Sólo unas pocas compañías la han patentado, lo que encarece aun más el ya elevado precio del tratamiento sustitutivo. con eficacia clínica similar.^{11,12,13} Su producción en Cuba por el CIMAB nos instó a realizar esta investigación.

MATERIAL Y METODO

Se ha realizado un estudio clínico prospectivo, abierto, con la EPOrHu alfa, de producción nacional (EPOCIM), en pacientes portadores de IRC-T, adultos, hemodializados, con hematocrito (Hto) < 28V%. Criterios de exclusión: enfermedad hepática aguda, presión sistodiastólica mayor igual 180 por 115 mm de Hg, epilepsia, deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B12, déficit de hierro no corregido por su administración (ferritina < 100 ng/ml).

Acorde con los criterios anteriores, de 148 enfermos, 24 pacientes se seleccionan por método aleatorio simple (edad media 42.8 años, tiempo medio en hemodiálisis 61.2 meses), son tratados por vía subcutánea, a una dosis inicial de 20 U/kg/dosis, 3 veces por semana, con aumentos a un máximo de 60, de acuerdo con la respuesta individual, o reducción de

ésta si el valor del Hto fue > de 36 V%. Se administró Hierro Dextrana por vía endovenosa 100 mg/semana (primeras 10 semanas) y después 50 mg por semana según pauta estándar.¹⁴

Las muestras para análisis, se efectuó en ayunas, por punción de la fístula arteriovenosa, a mediados de semana. Las determinaciones de Hto se realizaron en un complejo hematológico COBAS-ARGOS 5 DIFF, Roche, Francia. Para establecer la eficacia se consideró el incremento del Hto, en V%, sobre valor basal individual: Respuesta Ausente < de 2; No Satisfactoria < de 6 y Satisfactoria: 6 ó más. Sin transfusiones sanguíneas. Se valoró la seguridad por la aparición o no de efectos adversos, relacionados directamente con el producto empleado. Se estimaron las medidas de variable central y dispersión (media, mediana, intervalo de confianza para la media a 95%, valores máximo y mínimo, DS). Se calculó la regresión lineal por el método de una vía de Anova, para las variaciones del Hto en relación con el tiempo de tratamiento, con un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 24 pacientes, salió del estudio al 2do. mes un enfermo (fallecido, sepsis) y al inicio del 4to. mes, tres enfermos (déficit de hierro no corregido), por lo que el número de enfermos para el análisis de la eficacia y seguridad queda en 20. Durante el seguimiento, 4 se trasplantan y 3 fallecen (IMA, ECV y dos sepsis). A los 3 años se mantienen 13 enfermos.

Se obtuvo una respuesta satisfactoria en 18 enfermos a los 3 meses. Se mantuvo sobre 85% a todo lo largo del seguimiento. Se obtuvo un incremento del Hto, estadísticamente significativo, mantenido a lo largo del estudio con ajustes individuales de la dosis, similares a los estudios internacionales con reportes de empleo entre 120-150, incluso hasta 350 U/Kg./semana. El número de enfermos transfundidos disminuyó de 94% pretratamiento, a 14 % a los 3 meses y luego sólo 2 enfermos en el seguimiento, vinculado en ambos a comorbilidad.^{15, 16, 17} Los enfermos con respuesta no satisfactoria se debió a déficit funcional de hierro, hiperparatiroidismo severo, sangramientos, nefrectomía de riñones propios y sepsis; todos ellos bien establecidos en otros trabajos.^{18,19,20, 21,22,23}

El único efecto adverso que se encontró fue la HTA agravada o que reapareció en 50% de los casos, pero que disminuye entre 29% y 33% en el seguimiento, con tratamiento farmacológico y cambios en la prescripción de diálisis, sin complicaciones graves secundarias, ni suspensión del empleo de EPOCIM. Un comportamiento similar se reporta internacionalmente.^{24, 25, 26, 27} Es la IRC-terminal el que condiciona su aparición, ya que el empleo de EPO-rHu en la anemia inducida por quimioterápicos, del SIDA y del mieloma múltiple, pese a que se emplean dosis hasta cinco veces mayores, no la condiciona.^{1, 10}

Existen factores clínicos de riesgo para su aparición: preexistencia de HTA en etapa predialítica, intensidad de la anemia, velocidad de incremento del Hto o máximo alcanzado, dosis de EPO-rHu y ruta de administración, Los mecanismos que la explican son complejos: aumento de la viscosidad sanguínea, con abolición de la vasodilatación hipóxica; activación del sistema simpático renina-angiotensina; desequilibrio en la síntesis de sustancias vasoactivas en detrimento de las vasodilatadoras; acción vascular directa; aumento de la reactividad vascular a la endotelina I y la angiotensina II.^{28, 29}

Como resultado de este trabajo, se obtuvo el registro nacional de EPOCIM y inició su generalización progresiva a todos los enfermos en diálisis que la necesiten de modo gratuito.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Valderrábano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1996; 50: 1373-1391.
- 2 Winearls C.B. Effect of human Erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet.* 1986; 2:1175-1178.
- 3 Hernández Herrera G., Martín Calvo C., Aljama García P. *et al.* Anemia de la insuficiencia renal crónica. En: Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: MASSON; 1998;667-80.
- 4 Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29 (3): 319-333.
- 5 Herbert V. Biology of disease. Megaloblastic anemias. *Labinvest.* 1985;52:3-19.

- 6 Winearls C.G. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10(suppl 2): s30-s39.
- 7 Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Admson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987; 316; 73-78.
- 8 Moreno F, López Gómez JM, Sanz Guajardo D, Jofre R, Valderrábano F. Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11(suppl 2): 125-129.
- 9 Eschbach JW, Glenny R, Robertson T. Normalizing the hematocrit in hemodialysis patients with r-HuEPO improves quality of life and is safe (abstract) *J. Am Soc Nephrol* .1993;4:425.
- 10 López Pedred J. y Píera Robert L. Efecto beneficioso del tratamiento con Eritropoyetina Humana Recombinante. Fernando Valderrábano. España: Biblio STN. MASSON; 1998, p. 119-179.
- 11 Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK. *et al*. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*. 1989; 111:992-1000.
- 12 Sundal E, Kaeser U. Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin; Safety and efficacy of one year treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis dependent patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1989.
- 13 Scigalla P. Therapy of renal anemia with recombinant human erythropoietin in children with end-stage renal disease. *Nephrol*.1989; 76: 100-105.
- 14 Taylor JE, Peat N, Porter C, Morgan AG. Regular low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11: 1979-1083.
- 15 Eschbach J.W. Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*. 1987; 316. 76-78.
- 16 Clinical Practice Guidelines. For the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. Final Report from the Anemia Work Group of the National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative. DOQI 1997 NKF.

- 17 Lee GR. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. En: Lee R, Bithell TC, Foerester JW, Lukens JN. Wintrob's clinical hematology, 9na. Ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993.
- 18 Valderrábano F. Situaciones de mala respuesta al tratamiento. En: Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: MASSON; 1998; 105-118.
- 19 NFK DOQI. Inadequacy of epoetin response. Am J Kidney Diseases. 1997; 30(suppl 3): 218-220.
- 20 Mc Dougall IC, Cavill I, Hulme B. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. Br Med J. 1992; 304: 225-226.
- 21 Horl W. Is there a role for adjuvant therapy in patients treated with epoetin? Nephrol Dial Transplant. 1999; 14(suppl 2): s50-s60.
- 22 NFK DOQI. Endnotes. Am J Kidney Dis. 1997; 30 (suppl 3): s224-s 237.
- 23 Cherng Taung Per, Po Huang Tung., Wan Chen Tzen. Mathematical approach for estimating iron needs in hemodialysis patients on erythropoietin therapy . Am J Nephrol. 1997; 17:158-164.
- 24 Editorial Review. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. Kidney Int. 1997; 51: 622-630.
- 25 Collins A.J., Xia A., Fheben J. Trends in anemia treatment with Erythropoietin usage and patients outcomes (Abstract). Am J Kidney Dis. 1998; 32(suppl 4): s133-141.
- 26 Singbartl G. Adverse events of erythropoietin in long-term and in acute short-term treatment. Clin Invest. 1994; 72(suppl6): s36-s43.
- 27 Pascual Santos J. Efectos cardiovasculares de la Eritropoyetina. En: Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona :MASSON; 1998:163-180.
- 28 Vaziri N.D, Ateshkadi A. Effects of epoetin on vascular biology .Nephrol Dial trasplant. 1999;14 (suppl 2) : s46-s49.
- 29 McMahon LP, Johns JA, McKenzie A, Austin M, Fowler R, Dawborn JKL. Haemodynamic changes and physical performance at comparative levels of Haemoglobin after long-term treatment with recombinant erythropoietin . Nephrol Dial Transplant erythropoietin. Nephrol Dial Transplant. 1002;7:1199-1206.

ANEXOS

Tabla 1

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON EPO-rhu Cubana EPOCIM

	MESES DE TRATAMIENTO			
	3	12	24	36
Pacientes en seguimiento	18	17	15	13
Ausencia	0	0	0	0
No respuesta	2	2	2	2
Satisfactoria	16	15	13	11
(%)	89	88	85	85

Fuente: Dpto. Hemodiálisis INEF.2001

Tabla 2

AUMENTO DEL HEMATOCRITO EN RESPUESTA A LA DOSIS DE EPOCIM

	Meses de tratamiento			
	3	12	24	36
Hto. (V%)	21.9	30.4	32.9	33.7
Dosis EPOCIM(*) (U/Kg./Sem)	64	78	84	81

(*) Valor de la Mediana. Fuente: Dpto. Hemodiálisis INEF.2001

