

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), La Habana, Cuba

Efectividad y seguridad del uso de ior[®] EPOCIM en pacientes en prediálisis Ensayo clínico

Effectiveness and safety in the use of ior[®] EPOCIM in predialysis patients. Clinical trial

Alicia Vargas Batista^I, Jorge Pérez-Oliva Díaz^{II}, Maytée Robaina García^{III}, Patricia Piedra Sierra^{IV}, vis Mendoza Hernández^{VI} y Yusnely Román Rodríguez^{VI}

^IMáster en Farmacia Clínica. Investigador Agregado. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. alicia@cencec.sld.cu

^{II}Doctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Nefrología. Máster en Epidemiología. Investigador Titular. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto Nacional de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". insnef@infomed.sld.cu

^{III}Especialista Primer Grado en Bioestadística. Investigador Agregado. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. mrobaina@cencec.sld.cu

^{IV}Especialista Segundo Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Empresa Comercializadora CIMAB S.A. patrip@cim.sld.cu

^VMáster en Farmacología Experimental. Investigador Agregado. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. alicia@cencec.sld.cu

^{VI}Médico General Integral. Empresa Comercializadora CIMAB S.A. yusnely@cim.sld.cu

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los investigadores del Grupo
para el Tratamiento de Prediálisis con EPO de las instituciones
de salud del Ministerio de Salud Pública de Cuba, participantes en esta investigación.

RESUMEN

Introducción: El ior® EPOCIM (eritropoyetina humana recombinante) es un medicamento cubano que se produce en el Centro de Inmunología Molecular, el cual ha resultado ser seguro y no se han reportado eventos adversos graves asociados a su uso en pacientes dialíticos; sin embargo, en pacientes en prediálisis la información divulgada sobre su uso es insuficiente.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de ior® EPOCIM en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en prediálisis, estadios 3 y 4.

Material y Métodos: Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, abierto, no aleatorizado, fase IV, que incluyó una muestra de 242 pacientes con y sin anemia.

Durante 12 meses se evaluó el tratamiento con ior® EPOCIM, dosis inicial de 30 U/Kg/dosis e incrementó según respuesta hematológica hasta 150 U/Kg/dosis, para lograr estabilización de la hemoglobina entre 10,5-12,5 g/dl y/o hematocrito entre 33-36%. **Resultados:** La hemoglobina inicial promedio fue $10 \pm 1,5$ g/dl, se incrementó progresivamente hasta el cuarto mes, estabilizando su valor en $11,7 \pm 1,2$ g/dl, y el hematocrito tuvo similar comportamiento. La función renal se mantuvo estable; la calidad de vida mejoró; hubo mayor beneficio en las escalas de rol físico y salud general. Se reportaron 147 eventos adversos; tuvieron alguna relación causal 13,6%. El evento más frecuente fue la hipertensión arterial. Ninguna muerte estuvo relacionada con el producto.

Conclusiones: El ior® EPOCIM fue seguro y efectivo en los pacientes estudiados con Enfermedad Renal Crónica en prediálisis, estadios 3 y 4.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, prediálisis, ior® EPOCIM, eritropoyetina, anemia, ensayo clínico.

ABSTRACT

Introduction: The ior® EPOCIM (human recombinant erythropoietin) is a Cuban medicament produce by the Molecular Immunology Center, which result safety, not being adverse results associated to its use in dialytic patients, but regarding predialysis patients the disclosed information is not enough.

Objective: To evaluate effectiveness and safety of ior® EPOCIM in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) in pre-dialysis, stages 3 and 4.

Material and Methods: Was performed a multicenter, opened, non-randomized phase IV clinical trial, which included 242 patients with and without anemia. During a 12 months period was evaluated the treatment with ior® EPOCIM, with an initial dose of 30 U/kg/dose; and them increase according to the hematologic response up to a dose of 150 U/Kg/ to achieve the hemoglobin's stabilization between 10.5-12.5 g/dL

and/or hematocrit between 33-36%.

Results: The initial mean value for hemoglobin was 10 (SD \pm 1.5 g / dl) it gradually increased until the 4th month stabilizing its value in 11.7 (SD \pm 1.2 g / dl); hematocrit had similar behavior. Renal function remained stable. The life quality improved, was a greater benefit in the scale of the physical role and general health. 147 adverse events were reported; they had some causal relationship 13.6%. The most frequent event was hypertension (44.9%). No death was related with the product.

Conclusions: ior® EPOCIM was safe and effective in this population.

Keywords: Chronic kidney disease, predialysis, ior®EPOCIM, erythropoietin, anemia, clinical trial.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad renal crónica (ERC) es la pérdida lenta, progresiva e irreversible de las funciones renales, incluyendo su función endocrina, debida a diabetes, hipertensión arterial, las glomerulopatías primarias y secundarias, entre otras.^{1,2}

La etiología primaria de la anemia asociada a ERC es la insuficiente producción de la hormona renal eritropoyetina (EPO). Existen otros factores que contribuyen a este tipo de anemia, como son la deficiencia de hierro,³ el hiperparatiroidismo,⁴ las enfermedades inflamatorias crónicas y agudas,⁵ el acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos,⁶ el hipotiroidismo⁷ y las hemoglobinopatías subyacentes.⁸

La eritropoyetina es una hormona endógena que regula la producción de hematíes al estimular su diferenciación clonal y maduración, en las células madre, los diferentes estadios eritroblásticos, reduce el tiempo de maduración de los eritroblastos y de los reticulocitos y aumenta la secreción de estas células hacia el torrente sanguíneo.⁹

La clonación del gen de la eritropoyetina humana en 1985 condujo a la disponibilidad de la eritropoyetina humana recombinante (EPOrHu).^{10,11}

La EPOrHu es un tratamiento de alta tecnología ampliamente utilizado en Cuba a pesar de su costo. El ior® EPOCIM, eritropoyetina humana recombinante, se produce en el Centro de Inmunología Molecular (CIM) y obtuvo el Registro Sanitario en abril de 1998, para el tratamiento de la anemia asociada con la ERC, incluyendo los pacientes en diálisis y prediálisis.¹²

El tratamiento con eritropoyetina en pacientes con IRC se divide en dos etapas: fase de corrección de la anemia (o de inicio) y una fase de mantenimiento cuando se alcanza la hemoglobina diana. Con cualquiera de los agentes EPOrHu, se recomienda evitar aumentos de la hemoglobina > 2 g/dl al mes o cifras de hemoglobina por encima de 12g/dl, con ajustes cada 4 semanas. Entre los efectos beneficiosos conocidos debido al uso de EPOrHu se encuentran el aumento de la calidad de vida, la disminución de las hospitalizaciones y la reducción de complicaciones cardiovasculares.¹²

El uso del producto en pacientes dialíticos en Cuba ha resultado ser seguro y no se han reportado eventos adversos graves asociados a su uso.

OBJETIVO

En pacientes en prediálisis la información es insuficiente por lo que se realizó un ensayo clínico fase IV con el objetivo de evaluar la efectividad y la seguridad de ior® EPOCIM en pacientes con ERC en esta población.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, no controlado, abierto, fase IV, teniendo en cuenta que el producto se encuentra registrado en la indicación que se evalúa y se considera el tratamiento de elección según las guías clínicas de la especialidad.¹³

El ensayo clínico se realizó previa inscripción en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC00000123) por el Centro Promotor, CIMAB (Empresa Comercializadora del Centro de Inmunología Molecular).

Se realizó de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y según la Declaración de Helsinki y sus posteriores modificaciones, Seúl 2008. El protocolo de ensayo clínico fue notificado al CECMED y aprobado por los Comités de Ética de cada institución participante antes del inicio del estudio.

La población estudiada correspondió a cubanos de 18 años o más, con diagnóstico de ERC, estadios 3 ó 4 (filtrado glomerular teórico (FGT) entre 16 y 45 ml/min), según clasificación de la *National Kidney Foundation (KDIGO)*,¹⁴ con FGT estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault, y con diagnóstico previo de anemia asociada a ERC, que cumplieran el criterio diagnóstico y otorgaron su consentimiento informado.

Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad conocida a la EPO, con anemia secundaria a otras causas, Insuficiencia cardíaca clase III-IV o enfermedad oncológica. Se consideraron criterios de interrupción: el abandono voluntario, aparición de algún criterio de exclusión, eventos adversos graves, inicio del tratamiento dialítico, trasplante renal o fallecimiento.

La muestra final quedó constituida por 242 pacientes de 14 instituciones de todo el país, entre el 19 de marzo de 2011 y el 31 de julio de 2014.

En este estudio se esperaba, con el esquema de tratamiento y seguimiento de 12 meses, que 80 % de los pacientes con ERC en prediálisis que recibieran ior® EPOCIM, mantuvieran valores de hemoglobina entre 10.5 y 12.5 g/dL y/o hematocrito entre 33 y 36 % durante por lo menos 80 % del tiempo.

El tratamiento se administró en forma ambulatoria. En los pacientes vírgenes de tratamiento se recomendó administrar durante las primeras 8 semanas, dosis de 30 U/Kg/dosis de ior® EPOCIM por vía subcutánea, con frecuencia de 1 a 3 veces por semana, o comenzar con una dosis mínima de 2000 U/semana, y continuar con incremento gradual de la dosis hasta 150 U/Kg/ semana.¹⁵ Para los pacientes en tratamiento (fase de mantenimiento), los rangos de dosis fueron según la práctica

médica habitual, entre 4000 UI y 8000 UI, semanal, sin sobrepasar dosis de 150 U/Kg/sem.

Las variables principales fueron los niveles de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) evaluados mensualmente. Se consideró como criterio de respuesta el incremento en caso de anemia, a mantener la Hb entre 10.5-12.5 g/dl y/o Hto entre 33-36 % (Hb en criterio predominante). Las variables secundarias fueron el tiempo para la corrección de la anemia, el número de transfusiones recibidas, progresión de daño renal (FGT y creatinina), función ventricular (reducción masa ventricular izquierda), calidad de vida (SF-36) y la seguridad (eventos adversos).

Los datos fueron recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos; que se introdujeron por dos operadores distintos en ordenadores diferentes. Se compararon y se corrigieron las incongruencias y errores de entrada de datos, previo al análisis estadístico.

Se realizó análisis descriptivo de las variables de respuesta y control. Para el análisis principal se realizó estimación puntual y cálculo de IC 95 %; así como la prueba de hipótesis de comparación contra valor de referencia y de la diferencia inicio-final. Se realizó análisis de la respuesta hematológica por intención de tratamiento y protocolo. Complementariamente, considerando la respuesta esperada para la hemoglobina durante 12 meses (etapa de corrección de la anemia y posterior de mantenimiento), así como la presencia de datos faltantes, se implementó una modificación del modelo de regresión lineal jerárquica generalizada (modelo punto de corte, método de máxima verosimilitud). Este análisis se implementó en SAS. Se pudo estimar el perfil promedio de Hb en los meses controlado por su valor basal, además de incluir el momento de estabilización de la Hb y el tiempo de tratamiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La muestra estuvo constituida predominantemente por mujeres (52,1 %); de piel blanca (63,6 %); edad promedio de $63 \pm 13,3$ años, con un rango entre 19 y 93. El peso medio al inicio fue $67,6 \pm 14$ Kg. y el tiempo promedio de evolución de la ERC $4,2 \pm 6$ años, mínimo 0 (meses) y máximo 18 años. Tenían estadio 4 de la enfermedad renal 64,9 % de los pacientes. (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas iniciales

Variables	No.	%	Media	DS	Min.	Máx.
Sexo						
Masculino	116	47,9	-	-	-	-
Femenino	126	52,1	-	-	-	-
Estadio ERC						
Estadio 5	3	1,2	-	-	-	-
Estadio 4	157	64,9	-	-	-	-
Estadio 3	82	33,9	-	-	-	-
Edad *	-	-	63,1	13,3	19	93
Peso inicial (Kilogramos)	-	-	67,6	14,0	34	130
Tiempo de Evolución ERC (años) **	-	-	4,2	6,0	0	18

* No disponible en un paciente.

** Fechas de diagnóstico de la ERC no disponible en 16 pacientes.

Predominó como causa de enfermedad renal crónica la hipertensión arterial, 49,2 %, fueron menos frecuentes: la *Diabetes Mellitus* (40,5 %); las enfermedades quísticas renales (7,9 %) y la Nefropatía obstructiva (5,4 %). El resto de las causas se presentaron en menor proporción. En el momento del inicio del estudio, 172 pacientes (71,1 %) eran vírgenes de tratamiento con EPO, y 70 pacientes (28,9 %) ya venían recibiendo ior® EPOCIM (en mantenimiento); 50 % de ellos con tiempo menor de 6 meses.

Todos los pacientes recibieron tratamiento. La dosis promedio inicial fue de 4924.8 ± 2425 UI/semana, y la dosis final 4752.2 ± 2712 UI/semana. La dosis media fue 4818 ± 2413 UI/semana.

Interrumpieron el estudio 91 pacientes (37,6 %): por inicio del tratamiento dialítico, 27 pacientes; por fallecimiento, 11; por aparición de criterios de exclusión, 7; y por trasplante renal anticipado a diálisis, decisión del investigador e irregularidades en el tratamiento 1 paciente respectivamente. En 43 pacientes, la causa de interrupción fue abandono voluntario, se verificó que en 69,3 % de ellos se debió a dificultades para acceder a los servicios médicos en la frecuencia requerida, por vivir en zonas rurales. La mayor incidencia de abandonos voluntarios fue de los hospitales provinciales "Arnaldo Milián" (23,3 %) y "Abel Santamaría" (18,6 %).

Resultados de evaluación de respuesta hematológica

Tanto la hemoglobina como el hematocrito incrementaron su valor promedio progresivamente con estabilización a partir del cuarto mes, lo que se corresponde con la respuesta esperada al tratamiento con EPO en pacientes en prediálisis (etapa inicial de corrección de la anemia y posterior de mantenimiento). (Tabla 2 y Gráfico 1).

Tabla 2. Evolución de los valores de hemoglobina y hematocrito

Meses	M 0	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 12
Muestras-Hb	226	198	192	173	163	156	143	147	145	135	137	130	129
Hb(g/dl) Media	10,0	10,8	11,1	11,6	11,7	11,7	11,7	11,7	11,7	11,7	11,7	11,6	11,7
(±DS)	(1,5)	(1,6)	(1,6)	(1,5)	(1,4)	(1,2)	(1,2)	(1,3)	(1,2)	(1,4)	(1,1)	(1,2)	(1,2)
Min; Max	6; 15,3	6,6; 15,4	6,7; 16,8	6,8; 16	6,8; 15,2	8,5; 15,2	8,6; 15,7	6,7; 15,4	8,7; 16,9	4,5; 16	7,8; 14,9	7,6; 14,9	8,8; 16
Muestras-Hto	223	189	184	168	156	151	145	139	139	138	141	131	134
Hto (%) Media	31,9	34,2	35,3	37,0	37,2	36,9	36,9	36,9	37,4	37,2	37,2	36,6	36,9
(±DS)	(5,2)	(5,1)	(5,2)	(5,2)	(5,0)	(4,4)	(4,9)	(4,7)	(4,6)	(4,8)	(3,8)	(3,8)	(4,0)
Min; Max	20; 48	20; 52	20; 52	21; 50	22; 50	24; 53	21; 53	20; 50	27; 55	14; 52	23; 50	25; 46	26; 52

Tabla 2. Evolución de los valores de hemoglobina y hematocrito

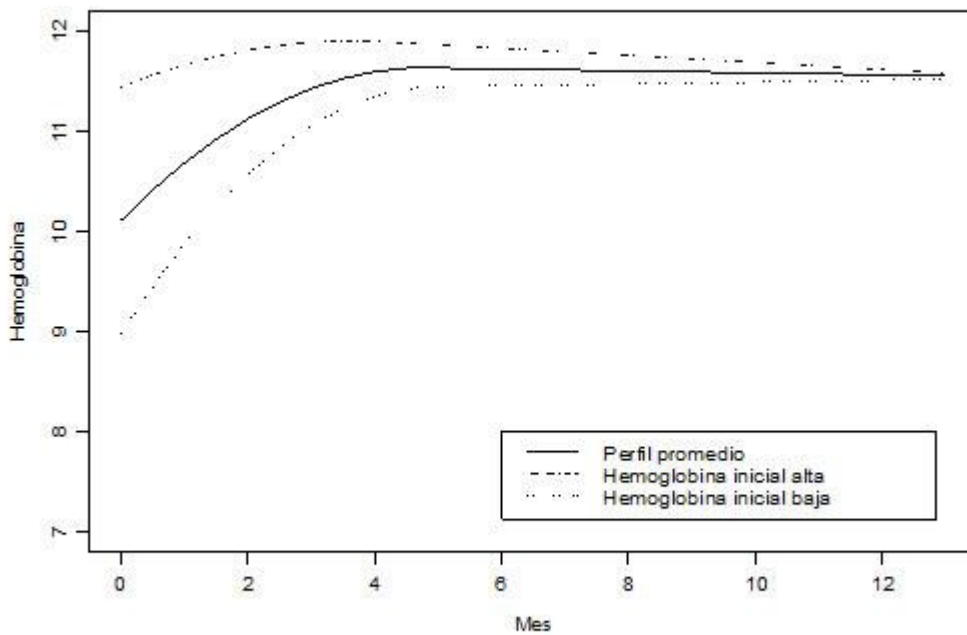


Gráfico 1. Perfil promedio de respuesta hematológica (hemoglobina)

La hemoglobina promedio general se incrementó de $10 \pm 1,5$ g/dL al inicio a $11,7 \pm 1,2$ g/dL al cuarto mes, y mantuvo ese valor hasta los 12 meses. (Tabla 2 y Gráfico 1).

Al diferenciar en subgrupos (Gráfico 1), se observó que en los pacientes que entraron con anemia, (Hb inicial promedio 8,9 g/dl), ocurrió un incremento rápido y entre el primer y segundo mes, ya la Hb promedió $\geq 10,5$ g/dl; la mediana del tiempo para alcanzar $Hb \geq 10,5$ g/dL fue de 2 meses. En los pacientes que entraron en etapa de mantenimiento con EPO, el valor inicial de Hb fue de 11,7g/dl, con variaciones propias del seguimiento y sin pérdida de respuesta ($Hb < 10$ g/dl). El incremento medio inicio-final de hemoglobina fue de 1,7 g/dl y de hematocrito 5,4 % en ambos.

Al analizar la frecuencia de respuesta hematológica en rangos de valores esperados para la hemoglobina y/o hematocrito durante los 12 meses de tratamiento (Tabla 3 y Gráfico 2), se evidencia que el porcentaje de pacientes con $Hb \geq 10,5$ g/dL y/o $Hto \geq 33,0\%$ se incrementó desde 35,2% al inicio, a más de 80% desde el cuarto mes hasta el final del estudio. Asimismo, la frecuencia de pacientes en rango de $Hb < 10,5$ g/dL y/o $Hto < 33,0\%$ disminuyó de 64,8% al inicio hasta 9.0% al final. Al diferenciar la frecuencia de pacientes con respuesta en los rangos diana deseados (hemoglobina 10,5-12.5 g/dL y/o hematocrito 33-36%) o por encima de estos, vemos que aún se mantiene un porcentaje de pacientes con respuesta por encima de esos valores. Mantuvieron valores diana de Hb y/o Hto durante 80% del tiempo, 23% en el análisis por intención de tratar, y 31,3% en el análisis por protocolo.

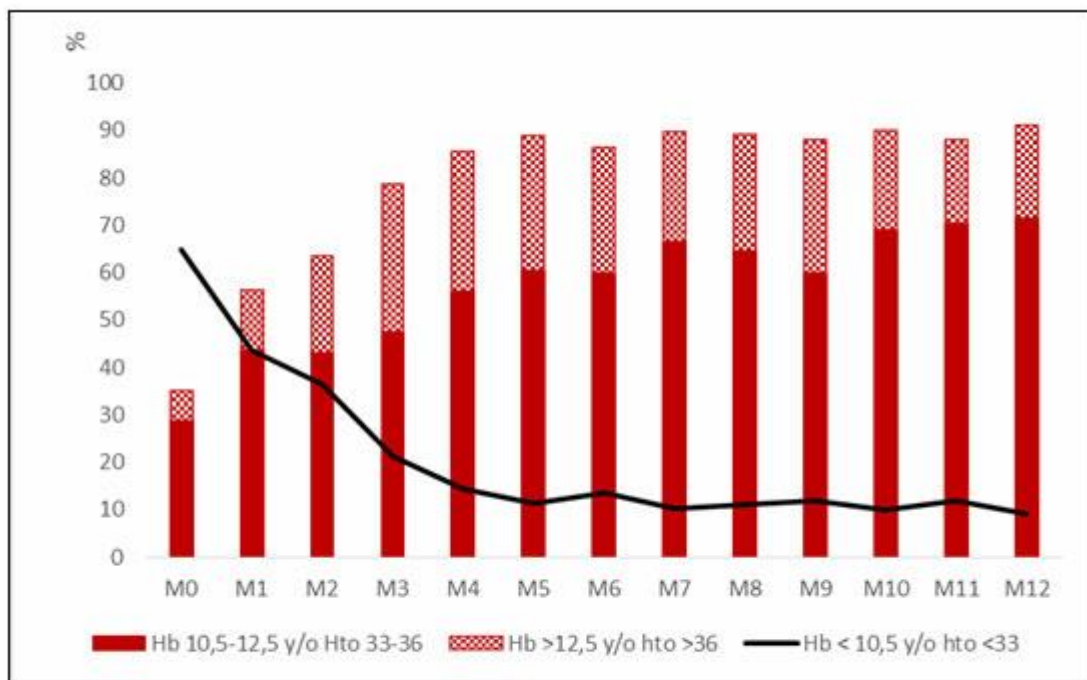


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes con respuesta hematológica en los rangos definidos

Los resultados se corresponden con KDIGO-NKF-2012¹³ y los estudios de Singh¹⁶ y Drüeke,¹⁷ que recomiendan Hb diana entre 11-12 g/dL en pacientes en prediálisis con uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). El metanálisis, publicado en el 2012,¹⁸ donde fueron analizados 15 ensayos y 461 pacientes en prediálisis tratados con eritropoyetinas reportó un incremento de la Hb al final del estudio de 1,84 g/dL (IC 95% 1,35; 2,28) y del Hto de 9,85% (IC 95% 8,35; 11,34), este último

ligeramente superior a los resultados encontrados en este trabajo. También *Drueke, et al*¹⁷ reporta incremento de la Hb en un 1,7 g/dL, mientras que *Singh¹⁶ et al*, entre 1,2 y 2,5 g/dL.

Resultados de los requerimientos transfusionales

Solo 7 pacientes (2,9 %) de los 242 incluidos fueron transfundidos, solamente en 2 pacientes la causa fue no responder al tratamiento con ior® EPOCIM. Este resultado se corresponde con lo reportado en el metanálisis publicado en 2012 por *Cody*¹⁸ donde estudios similares mostraron requerimientos transfusionales bajos para el grupo que recibió EPOrHu.

Función Renal

La evolución de los valores de creatinina y el FGT se mantuvieron estables en los 12 meses de tratamiento, no hubo mejoría ni progresión de la ERC. La correlación entre la hemoglobina y el FGT (directa con coeficientes de correlación de Spearman 0,26) y con la creatinina (inversa, coeficientes de correlación de Spearman 0,18).

Función ventricular izquierda

Se evaluó el cambio en el Índice de masa ventricular izquierda (IMVI), mediante ecocardiograma, en 55 pacientes con disfunción ventricular grado I-II que al inicio del estudio cumplían el criterio de hipertrofia ventricular (IMVI >130 g/m² en los hombres y IMVI >100 g/m² en las mujeres). Al final del estudio 50% redujeron en 9% o más el valor basal del IMVI, mientras que 40% redujeron en 12% o más, correspondiendo a 63% de los hombres y 37% de mujeres. El promedio de la reducción de la MVI fue 51,7 gramos.

Calidad de Vida

Se utilizó el cuestionario SF-36 (*Short Form General Survey*) y se analizaron las 8 dimensiones o escalas de salud para evaluar la calidad de vida en 75 pacientes que tenían evaluación basal y al terminar el tratamiento. (Gráfico 3).

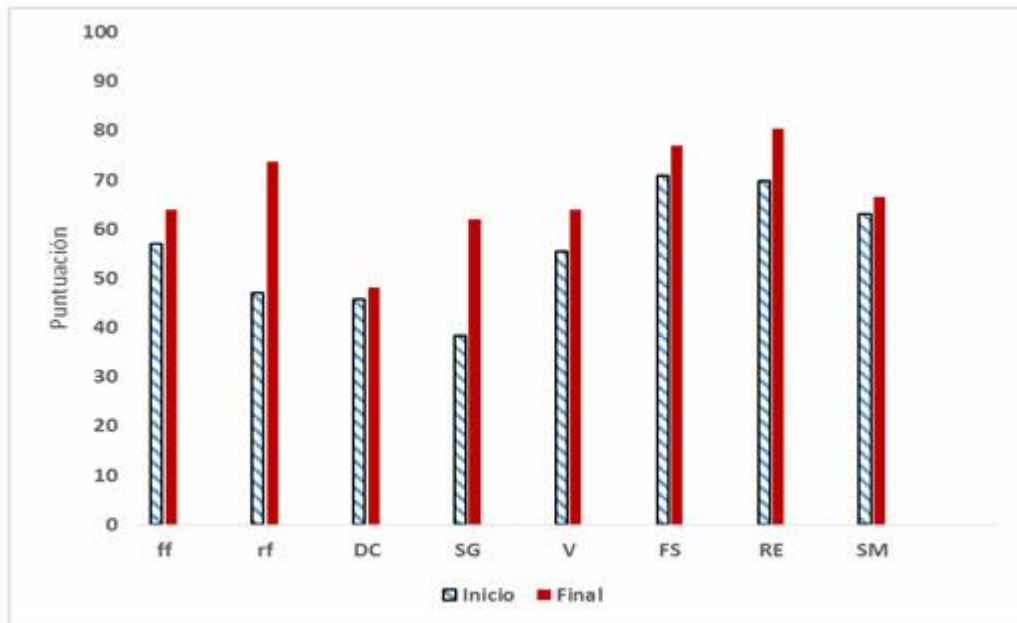


Gráfico 3. Perfil de salud

El perfil de salud mejoró en todas las dimensiones de la escala, los valores medios aumentaron. El aumento fue mayor para la escalas rol físico (las puntuaciones medias aumentaron de 47 al inicio a 74 al final) y salud general (de 38 puntos a 62); en ambos casos mayores que 50 puntos y con cambios significativos ($p < 0.001$). Estos resultados sugieren mejoramiento del estado físico y mejoría de la capacidad para realizar el trabajo y la actividad diaria, así como de la percepción de su estado de salud.

Eventos adversos

Los 242 pacientes tratados con ior® EPOCIM recibieron al menos una dosis (población de seguridad). Se reportaron 147 eventos adversos (EA) en 78 pacientes, 32,2%. En 50% de ellos se reportó sólo 1 EA (39 pacientes), dos EA en 20 (26%), tres en 12 (15%) y de cuatro a seis EA en 7 pacientes, 9%.

Prevalcieron los eventos adversos leves (53,1%), fueron de intensidad moderada el 32,7% y severa 14,3%. El EA más frecuente fue la hipertensión arterial presente en 66 EA (44,9%). Fueron clasificados con causalidad muy probable o probable 27 EA, de ellos 20 hipertensión arterial y los restantes fueron: 1 síndrome anafiláctico, 1 ardor en sitio de puntura, 3 dolor en el sitio de inyección, 1 equimosis extensa y 1 prurito. Solo dos eventos fueron severos y relacionados con el tratamiento, ambos mejoraron (1 síndrome anafiláctico y 1 hipertensión arterial).

73 (49,6%) de los EA reportados fueron de causa cardiovascular, el más frecuente fue la HTA con 66; Edema agudo del pulmón (2), Infarto agudo de miocardio (2), Enfermedad cerebrovascular (2) y arritmia ventricular compleja (1). Del total de EA fueron clasificados como graves, 19 (12,9%), ninguno de causa cerebrovascular. Se produjeron 11 fallecimientos (4,5%) del total de incluidos; ninguno asociado a la

administración de ior® EPOCIM. Las causas de muerte fueron: morbilidad asociada a la enfermedad de base en 9 pacientes, 1 por accidente y 1 suicidio.

En los estudios realizados por Sing¹⁶ y Drüeke¹⁷ fueron descritos porcentajes de mortalidad de 29,3 y 10% respectivamente; en el presente estudio la incidencia de este evento fue de 4,5%, cifra inferior a los estudios referidos. También fue inferior la frecuencia de Infarto agudo de miocardio (sólo 1,4%), mientras que fueron de 2,8 y 5% en los estudios de Singh¹⁶ y Drüeke,¹⁷ respectivamente..

Otro evento frecuentemente relacionado al uso de Epoetin alfa es la hipertensión arterial, la que se reportó con frecuencia superior a la referida por Drüeke¹⁷ en su estudio, donde solo fue reportada en 30% y fue inferior a la reportada por Akizawa¹⁹ con 71,1%. En el metanálisis publicado por Cody¹⁸ se analizaron 7 ensayos clínicos que no mostraron diferencias significativas al final, en relación con este evento.

En el metanálisis, publicado por Palmer,²⁰ se identificaron los factores de riesgo asociados a muerte e ictus, y señaló que los riesgos son independientes del estadio de la ERC y se reconocen los beneficios de los AEE.²¹

Debido a lo anterior, se considera que la seguridad del producto fue buena y que el medicamento fue bien tolerado. Se evidencia que no hubo un elevado porcentaje de pacientes que sufrieran interrupción por aparición de eventos adversos y los eventos descritos en su mayoría no fueron atribuibles a la administración del producto, sino a la causa de la ERC subyacente. Podemos decir que el empleo de ior® EPOCIM en el tratamiento de pacientes en prediálisis resultó efectivo y seguro en esta población

El presente estudio tuvo como *limitaciones*, la complejidad de la realización de un ensayo multicéntrico ambulatorio, en las condiciones de la práctica médica habitual, en 14 servicios de Nefrología de todo el país, lo cual influye en la variabilidad y disponibilidad de los datos. Además la realización de un ensayo ambulatorio conlleva que un número considerable de pacientes no acuda a efectuarse el seguimiento mensual en el tiempo establecido y la propia decisión de los pacientes de completar el cuestionario de calidad de vida limita la obtención de la totalidad de la información deseada para este objetivo. Tampoco se incluyó un grupo control, teniendo en cuenta que el tratamiento en estudio es el de elección para la anemia en pacientes con ERC y por cuestiones éticas no se consideró adecuado privar a un grupo de pacientes del medicamento.

Pese a ello el estudio tuvo validez interna ya que se efectuó una correcta selección de la muestra a estudiar, con criterios de selección adecuados y tamaño muestral calculado estadísticamente, entre otros.

También el estudio demostró su validez externa e impacto al comprobar la efectividad en el mantenimiento de la hemoglobina y hematocrito en el rango deseado y la seguridad del producto en estudio, en cuanto a los eventos adversos reportados mayoritariamente conocidos y el balance positivo riesgo-beneficio, por lo cual ior® EPOCIM podrá continuar siendo indicado como tratamiento de la anemia en pacientes con ERC en prediálisis.

CONCLUSIONES

El ior® EPOCIM en pacientes en prediálisis favorece la respuesta hematológica, con corrección de la Hb entre el primer mes y segundo de iniciado el tratamiento, así

como estabilización de hemoglobina promedio en valores diana entre 10.5 y 12.5 g/dL. Además popicia menor frecuencia de requerimientos transfusionales y mejora la calidad de vida. El ior® EPOCIM evidenció un perfil de seguridad que se corresponde a los esperado para este tipo de tratamiento en la población estudiada.

RECOMENDACIONES

Se recomienda extender el uso de ior® EPOCIM a pacientes en prediálisis en estadios previos a los estudiados, con el fin de lograr los beneficios esperados sin llegar los pacientes a los estadios avanzados de ERC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical Practice Guideline for Diabetes and Chronic Kidney Disease: 2012 Update. American Journal of Kidney Diseases. 2012; 60(5): 850 - 886.
2. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2012; 23(10):1631-1634.
3. Parker PA, Izard MW, Maher JF. Therapy of iron deficiency anemia in patients on maintenance dialysis. Nephron. 1979;23:181-6.
4. Potasman I, Better OS. The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. Nephron. 1983;33:229-31.
5. Adamson JW, Eschbach JW. Management of the anaemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. Q J Med 1989;New Series. 73:1093-101.
6. Eschbach JW, Funk DD, Adamson J, Kuhn K, Scribner BH, Finch CA. Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. N Engl J Med 1967;276:653-58.
7. Eschbach JW. The future of r-HuEPO. Nephrol Dial Transplant. 1995;10Suppl 2:96-109.
8. Kaiser I, Schwartz KA. Aluminium induced anemia. Am J Kidney. 1985;6:348-52.
9. Escalante ER. Anemias del recién nacido. Guía para el uso de eritropoyetina. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá. 2001;20(3).
10. Chávez LA, Flores NG. Uso de Eritropoyetina Recombinante Humana (r-HuEPO) para evitar anemia en pacientes pretérmino . Rev Hosp M Gea Glez. 2000;3(4):157-62.
11. Barrio A, Guemes M. Evolución del consumo de eritropoyetina en un hospital general durante el período 1991-1999. (Accessed January 12, 2015). Disponible en: <http://abgf@bio.hgy.es>

12. Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos CECMED. (Internet). Cuba: Ministerio de Salud Pública de Cuba. 2014 [citado 15 marzo de 2016]. Resumen de las características del ior® EPOCIM; [aprox. 9 páginas].
13. Valderrábano F. Tratado de Hemodiálisis.1999:317-88.
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. *Kidney International Supplements*. 2012; 2: 299-310.
15. Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *IT del Sistema Nacional de Salud*. 2009;(3): 1.
16. Singh A K, Szczech L, Kezhen L. Tang, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, for the CHOIR Investigators. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2006; 355:2085-98.
17. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N y cols. Normalization of Hemoglobin Level in patients with Chronic Kidney Disease and Anemia (CREATE). *N Engl J Med*. Nov 2006;2071-84.
18. Cody JD, Daly C, Campbell MK, Khan I, Rabindranath KS, Vale L, Wallace SA, MacLeod AM, Grant AM, Pennington S, Nistor I, Bolignano D, Webster AC. Rev. Cochrane. Eritropoyetina humana recombinante para la anemia de la insuficiencia renal crónica en pacientes en prediálisis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 2.
19. Akisawa T, Saito A, Gejyo F, *et al*. Impacts of Recombinant Human Erythropoietin Treatment During Predialysis Periods on the Progression of Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Cohort Study (Co-JET study). *Therapeutics Apheresis and Dialysis*. 2014;18(2): 140-8.
20. Palmer SC. Navaneethan SD. Craig JC. Johnson DW. Tonelli M. Garg AX. Pellegrini F. Ravani P. Jardine M. Perkovic V. Graziano G. McGee R. Nicolucci A. Tognoni G. Strippoli GF. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):23-33.
21. Singh A K. Does TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia? *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 21: 2-6.

Recibido: 17 de marzo de 2016.

Aprobado: 23 de noviembre de 2016.