

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD VICTORIA DE GIRÓN.
DEPARTAMENTO DE MÉDICINA
INSTITUTO DE NEFROLOGIA.
Dr. Abelardo Buch López**

**EFICACIA DE LA
ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA,
SIN ALBÚMINA, CUBANA,
EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS ITERADA**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en
Ciencias Médicas.

JORGE F. PÉREZ-OLIVA DÍAZ

Ciudad Habana
2010

AGRADECIMIENTOS

A mi profesor de Pre-grado Roberto Cañedo (fallecido) por hacerme ver la medicina como un arte y una pesquisa organizada.

A mi profesor de siempre, Charles Magrans Buch por su constancia, por su hacer de lo complejo en la práctica médica y la investigación algo sencillo.

Al Profesor Raúl Herrera Valdés, paradigma de investigador y clínico, por haberme vinculado al proyecto de desarrollo de la EPOrHu cubana desde sus inicios, por su estímulo exigente y su confianza. Por sobre todo su integralidad, entereza personal y modestia.

A la Dra. Marcia Lagarde Ampúdia hematóloga brillante, profesional indispensable, colega entrañable desde el primer estudio con eritropoyetina.

Deseo reconocer el trabajo de un grupo de médicos a los cuales he tenido el privilegio de asesorar o tutorear en sus trabajos sobre esta temática: Ma. del Carmen, Tamara, Iris, y a Belquis.

A los promotores del Centro de Inmunología Molecular y del Centro de Ensayos Clínicos, imprescindibles compañeros de esfuerzos a lo largo de estos años y copartícipes de todo este trabajo.

A mis excelentes amigos, inestimable apoyo de mi vida personal y profesional; a todos los que me apoyaron y estimularon para la realización de este trabajo y la presentación del documento final, en particular a la Dra. Laura López por su ayuda, paciencia y dedicación en su revisión.

A todos mis compañeros de trabajo por lo de bueno que hay en ellos y lo que han representado como estímulo para, pese a todo, enfrentar las complejas realidades, las dificultades y seguir adelante.

A los pacientes renales, que todo lo merecen y por cuya calidad de vida trabajamos.

A mis padres por enseñarme la importancia de trabajar y perseverar, aún
a riesgo de obviar la vida personal.

A mi Lizzette, Jorgito, Tito, Lorena y Jariel, motivos de todos mis actos.

SÍNTESIS

La corrección de la anemia renal con eritropoyetina recombinante humana cambió la calidad de vida del enfermo en hemodiálisis. Un producto nacional se emplea desde 1998, en una formulación con albúmina como estabilizante con demostrada eficacia y seguridad. El objetivo de este ensayo clínico fue evaluar un nuevo biosimilar, cubano, sin albúmina, su eficacia y seguridad. Método: ensayo clínico, controlado, monocéntrico, a doble ciega y aleatorizado, en enfermos hemodializados en el Instituto de Nefrología. Se incluyeron 60 pacientes, con anemia corregida durante al menos 3 meses, tratados con la eritropoyetina de referencia en Cuba. Se evaluó la respuesta hematológica luego de 12 semanas. Resultados: los grupos fueron homogéneos según la edad y peso. La dosis de eritropoyetina administrada no varió en el tiempo. Los resultados iniciales de la hemoglobina (11.6 g/dL vs. 11.7g/dL), comparándola con el nivel final, mostraron una diferencia inferior a 1 g/dL (10.6 vs. 10.7), y sin variación inter-grupos demostrándose la hipótesis del estudio. Los eventos adversos detectados fueron atribuibles al proceder de hemodiálisis sin diferencias estadísticas significativas, ($p=0.5938$). No se detectaron anticuerpos contra el biosimilar al final del estudio. Conclusiones: Se demostró la eficacia, la equivalencia y seguridad del biosimilar. Se requiere la fármaco-vigilancia prolongada para ratificarlo.

TABLA DE CONTENIDOS

Agradecimientos

Dedicatoria

Síntesis

Tabla de contenidos

Glosario de abreviaturas y términos empleados

Exergo

1: INTRODUCCION

1.- Generalidades	Pág. 1
2.- Justificación.	3
3.- Problema científico e hipótesis.	5
4.- Objetivo General y Específicos.	6
5.- Fundamento metodológico y métodos. Pasos del desarrollo de la investigación. Justificación, actualidad del tema y análisis del diseño.	6
6.- Aportes. Novedad científica.	10

CUERPO DE LA TESIS

CAPITULO I: MARCO TEORICO (BASE CONCEPTUAL)

1.- Enfermedad Renal Crónica y otras No Transmisibles: reto del Siglo XXI	Pag. 12
2.- Enfermedad Renal Crónica e Insuficiencia Renal Crónica-Terminal: situación mundial y en Cuba	19
3.- Anemia y ERC/ERC-V. Eritropoyesis normal. Mecanismos íntimos de la anemia vinculada a la ERC. Compensación de la anemia en la ERC-T e implicaciones.	24
4.- Eritropoyetina nativa y Eritropoyetina recombinante	28

humana (Agentes Estimulantes Eritropoyéticos) en el mundo. Terapia sustitutiva con los mismos. De la EPO nativa o endógena a las EPOrHu. ¿EPOrHu o Agentes Estimulantes Eritropoyéticos? Evolución y estado actual internacionalmente. Efectos Beneficiosos. Indicaciones. Metas de corrección de la anemia. Consideraciones terapéuticas generales. Vías o rutas de administración. Eventos adversos. Evaluación de la anemia del paciente con IRC-T en hemodiálisis. Respuesta adecuada, inadecuada y definición de resistencia a los AEE. Adyuvantes a la terapia con AEE. Costos: Gestión de Calidad en su empleo	43
5.- Eritropoyetina Recombinante Humana en Cuba. Resumen del capítulo.	48

CAPITULO II: DISEÑO METODOLÓGICO

1.- Diseño. Método. Diagrama del diseño.	Pág. 49
2.- Selección de sujetos. Criterios de diagnóstico, inclusión, exclusión, interrupción del tratamiento y de salida.	52
3.- Tratamiento. Frecuencia de administración, cantidades a inyectar, vía de administración y variación de la dosis administrada (ajustes de dosis). Asignación de los tratamientos, cegamiento. Tratamientos concomitantes.	54
4. Caracterización de los productos empleados. Composición del medicamento en estudio (EPOSA) vs. Producto líder a comparar. (ior®EPOCIM)	56
5.- Ética médica	58

6.- Evaluaciones. Evaluaciones efectuadas. De la eficacia.	59
Variable primaria de eficacia y de la equivalencia terapéutica.	
Datos de la respuesta individual: respondedor y no respondedor. Otras variables consideradas. Evaluación de la seguridad. Eventos Adversos. Monitoreo y registro de todos los EA. Información recogida. Monitoreo de parámetros de laboratorio y signos vitales como otra variable de seguridad.	
Conducta clínica a seguir frente a EA.	62
7.- Recolección y manejo de datos. Registro de información.	63
8.- Métodos estadísticos utilizados. Tamaño de muestra.	
Análisis estadístico. Comparabilidad de datos iniciales.	
Análisis de eficacia. Análisis de seguridad	67
9.- Resumen del capítulo	
CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSION	
Discusión del diseño del ensayo clínico.	Pag 68
Datos analizados. Características iniciales y demográficas.	78
Análisis de eficacia.	79
Análisis del metabolismo del Hierro	83
Datos de respuestas individuales. Dosis del producto y relación con la respuesta.	86
Valores de laboratorio en el tiempo	91
Análisis de seguridad.	91
Extensión de la exposición. Resumen de los eventos adversos presentados. Descripción de los eventos adversos.	92
Pérdida de pacientes durante el seguimiento	97

Muertes u otros eventos adversos graves. Valores de laboratorio en el tiempo.	98
Valores de parámetros clínicos en el tiempo Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad. Determinación de Anticuerpo anti EPO.	101 103
Sustitución de albúmina por aminoácidos en la formulación, su importancia.	104
Validez interna y externa.	109
Resumen del capítulo.	109
3: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	
Conclusiones.	Pág. 111
Recomendaciones	112
4. BIBLIOGRAFIA	
Bibliografía	Pág. 113- 136
5. TABLAS Y GRÁFICOS	
1: Tablas y gráficos	Pag. 137 — 155
6. En la VERSION ELECTRONICA, anexos:	

ANEXO 1.- Modelos seleccionados del “Cuaderno del Investigador”:

156 a 166

- 1. a- Registro de pacientes incluidos y no incluidos
- 1. b- Registro del paciente.
- 1. c- Registro para el control de la dispensación
- 1. d- Hoja de información al paciente
- 1. e- Consentimiento informado
- 1. f- Cuaderno de Recolección de Datos (resumido según documento original).
- 1. g-Reporte Expedito de Reacciones Adversas Inesperadas y Graves.

3. Base de datos: Inclusión. Verificación de los Criterios de Selección.

Verificación de los Criterios de Selección (Continuación)

Evaluación inicial.Evaluación durante el tratamiento. (Se repitió para cada enfermo drante las 12 semanas). Cumplimiento del tratamiento

Interrupcion del tratamiento. Tratamiento concomitante.

Anexo 1.h: Modelo para el Reporte Expedito de Reacciones Adversas Inesperadas y Graves

ANEXO 2.- BASE DE DATOS EPOSA VS. iorEPOCIM. rtf (119 pag)

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS EMPLEADOS

Instituto Nacional de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López” (INNEF)

Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP)

Centro de Ingeniería Genética y Biología Molecular (CIGB)

Centro de Inmunología Molecular Centro promotor del ensayo (CIM)

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, órgano regulador nacional de la actividad, el cual lo aprobó para su realización. (CECMED).

Ensayo clínico (EC)

Federal Drug Administration, órgano regulatorio en EEUU para los medicamentos (FDA, según sus siglas en inglés)

Enfermedad renal crónica (ERC)

Terapia renal de reemplazo (TRR)

Insuficiencia Renal Crónica Terminal o (IRC-T)

Intensidad de filtración glomerular (IFG)

Eritropoyetina, hormona, nativa (EPO)

Eritropoyetina endógena (EPOe)

Receptor específico de la eritropoyetina endógena (EpoR)

Eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu)

Agentes estimulantes-eritropoyéticos (AEE)

Glóbulo rojo o hematíes (GR)

EPOrHu cubana de referencia, producida por el CIM y comercializada en Cuba e internacionalmente (ior®EPOCIM)

Biosimilar en estudio, nueva EPOrHu cubana producida por el CIM, sin albumina sérica humana, motivo de este trabajo (EPOSA)

Albumina sérica humana (ASH)

Aplasia Pura Células Rojas inducida por EPOrHu (APCRiEPOrHu.)

Cuaderno de recogida de la información (CRD)

Eventos Adversos (EA)

Eventos Adversos Grave (EAG)

Enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT)

Hipertensión Arterial (HTA)

Diabetes Mellitus (DM)

Hemodiálisis (HD)

Tensión arterial (TA)

Pacientes por millón de población (pmp)

Iniciativa para la mejoría de los resultados en Enfermedad Renal Crónica: *Kidney Disease Improving Global Out comes* (KDIGO, según sus siglas en ingles)

EPOrHu de acción prolongada: *New Erythropoiesis stimulating protein* (NESP, según sus siglas en ingles)

EPOrHu pegilada: "*Continuos Erythropoietin Receptor Activator*", (CERA, según sus siglas en ingles)

Hematocrito (Htc)

Hemoglobina (Hb)

Índice de saturación de la Transferrina (IST)

Anticuerpos anti EPOrHu (Ac anti-EPO)

“Sabemos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar,
pero el mar sería menos si le faltara esa gota.”

Madre María Teresa de Calcuta

1.- GENERALIDADES.

Han transcurrido 47 años de la apertura de una nueva etapa para la medicina contemporánea: la posibilidad de mantener con vida a pacientes con una falla renal terminal. En este período, además de prolongar la vida a millones de personas y permitir a otros cientos de miles el acceder a un trasplante renal, la enfermedad renal crónica (ERC) se ha transformado en un problema de salud pública^{1, 2}, al aceptarse pacientes en hemodiálisis con mayor grado de complicaciones^{3,4}, por la discapacidad que provoca y la mortalidad a ella asociada en etapa prediálisis o de terapia renal de reemplazo (TRR)^{5,6,7}.

Uno de los principales desafíos de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRC-T), con necesidad de TRR es su costo creciente, debido a las tecnologías médicas y farmacéuticas empleadas en el cuidado de estos pacientes^{8, 9}. Esto, con su impacto humano a nivel familiar y de toda la sociedad, hace que se conceptualice como una enfermedad catastrófica^{10,11}.

La anemia es uno de los síntomas que más limita la capacidad del paciente para sus actividades cotidianas, provoca intolerancia al ejercicio, depresión, deterioro cognitivo y de la capacidad mental, disnea, contribuye a la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción sistólica del mismo. Así mismo, constituye un poderoso predictor de morbilidad y muerte cardiovascular aún antes del inicio de éstos en TRR^{12, 13}. Al normalizar la hemoglobina, disminuye la progresión de la ERC en etapa de prediálisis, disminuye el riesgo, duración de hospitalización^{14, 15} y mejora la calidad de vida de los pacientes^{16,17}.

Por su severidad en hemodiálisis (Hd), la anemia era corregida con transfusiones sanguíneas con los riesgos clínico, inmunológico y de transmisión de infecciones asociados¹⁸.

La inadecuada producción de eritropoyetina endógena a nivel renal al progresar la IRC, provoca que disminuya la estimulación de la médula ósea para producir hematíes, y se convierte en su principal causa etiológica¹⁹.

La aplicación de la Biotecnología en Nefrología contribuye en todas las esferas del trabajo de la especialidad, pero la de mayor relevancia e impacto ha sido la producción para su empleo clínico de la eritropoyetina recombinante humana.

La introducción a la práctica clínica, a partir de 1986 de la EPOrHu, la cual es biológica e inmunológicamente equivalente a la eritropoyetina endógena, se ha convertido en el más importante aporte al tratamiento de los enfermos renales crónicos, luego del advenimiento de la diálisis de suplencia, con beneficios indiscutibles pese a eventos adversos desfavorables que ponen en evidencia la necesidad de no sobrepasar los límites establecidos de hemoglobina y que indican que a mayor dosis de AEE necesaria para conseguir dianas de hemoglobina, mayor es el riesgo de complicaciones^{20,21}.

Los agentes estimulantes-eritropoyéticos (AEE), por sus beneficios cardiovasculares y no cardiovasculares, han equiparado la calidad de vida del paciente en diálisis a la de aquellos que viven con un injerto renal exitoso^{20,22}.

Unas pocas compañías biotecnológicas internacionales han monopolizado su comercialización con precios elevados²³, limitando su acceso para los enfermos en TRR en el mundo subdesarrollado y aún más para nuestro país, sometido al férreo bloqueo económico y financiero, impuesto por los Estados Unidos.

En 1989, promovido por el Grupo Nacional de Nefrología, se desarrolló un Taller de trabajo con todas las instituciones del polo científico de La Habana, para exponer los primeros resultados clínicos obtenidos con el producto de referencia internacional. El Centro de Inmunología Molecular (CIM), obtuvo una

formulación nacional, por la tecnología del ADN recombinante, en 1997, y el CIGB en el 2004.

El ensayo clínico, comparado con una EPOrHu líder internacional, Recormon, se efectuó en el INEF y permitió su registro bajo el nombre de ior®-EPOCIM^{24,25}

Durante más de una década, el autor ha estado vinculado a este proyecto de desarrollo, generalización y vigilancia fármaco-epidemiológica de la EPOrHu cubana²⁶

2. - JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López” (INEF), fundado en 1966, Centro de Ciencia y Técnica del Ministerio de Salud Pública de Cuba se encarga de la introducción, validación de tecnologías y realización de los ensayos en el dominio de la Nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Para ello, ha preparado un capital humano que responde por la apropiación tecnológica.

Una de las garantías de sostenibilidad de la especialidad es la producción de los principales medicamentos y soluciones para los métodos dialíticos por la Industria Biofarmacéutica cubana, los cuales han sido motivo de rigurosos ensayos clínicos antes de su extensión a todos los servicios del país en el INEF.

La investigación de un nuevo producto biotecnológico es un proceso de largos años de trabajo, investigación, desarrollo y ensayos clínicos, lo cual entraña elevados costos. El biopreparado debe cursar por un riguroso proceso de estudios preclínicos, in vitro, y en la etapa clínica de bioequivalencia, eficacia y seguridad, regulado y controlado por las autoridades nacionales^{27,28}, con gran responsabilidad de los investigadores clínicos que la efectúan.

Internacionalmente, se exige para los productos biotecnológicos un elevado rigor para su registro, aún mayor que los existentes con los medicamentos genéricos,

dada la intrínseca complejidad de estas proteínas recombinantes, ya que pequeñas diferencias en el proceso productivo pueden afectar la calidad, seguridad y eficacia de los biosimilares^{29, 30, 31}

Las grandes compañías internacionales han objetado el desarrollo de EPOrHu por países en desarrollo y plantean problemas en la metodología, conducción y resultados en los ensayos clínicos de los mismos^{29, 30, 31, 32}

La defensa de las EPOrHu cubanas, está dada por la seriedad y responsabilidad del expediente científico de Cuba, a quien se reconoce por sus importantes logros en el campo de la producción de medicamentos y de la Biotecnología aplicada a la Medicina con una cobertura superior a 80% de las necesidades nacionales provistas por ambas³³ y con una exportación de productos biotecnológicos superior a \$300 millones de USD en 2005³⁴ y por reconocerse la seriedad de los estándares empleados en su investigación y su seguridad, los que son “iguales o superiores a los establecidos por el órgano regulatorio en EEUU para los medicamentos, *Federal Drug Administration*”, FDA, según sus siglas en inglés³⁵.

La molécula original de EPOrHu cubana, ha sido caracterizada como una eritropoyetina alfa. Emplea como estabilizador la albúmina humana. Se registró con un expediente completo de desarrollo preclínico, bioequivalencia con la EPOrHu alfa líder, Procrit, y luego de eficacia terapéutica para demostrar la eficacia y seguridad con otra EPOrHu líder, Recormon, beta sin albúmina, luego se generalizó a todo el país y ha sido exportada a numerosos países en todos los continentes.

La nueva biomolécula en estudio, EPOrHu sin albúmina sérica (EPOSA), solo se diferencia en que emplea como estabilizante una mezcla de aminoácidos, alanina,

glicina, ácido glutámico con igual tampón, fosfato de sodio dibásico y para evitar la absorción al cristal, también el Polisorbato 20

En la etapa de desarrollo pre-clínico, al nuevo biosimilar se le realizaron las investigaciones de estabilidad acelerada, y de estabilidad a tiempo y temperatura reales. Se ejecutaron estudios toxicológicos comparados, y se obtuvo evidencias de la inocuidad del producto. Se realizó una farmacocinética comparada en animales de experimentación y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sus respuestas farmacocinéticas lo que permitió considerar la variante de EPOrHu libre de albúmina sérica humana como un nuevo producto, biosimilar, de ior®EPOCIM que se comercializa actualmente.

El cambio de formulación le confiere una mayor potencialidad en términos de seguridad biológica y los estudios señalados permitieron pasar a la fase del ensayo clínico inicial, motivo de este trabajo.

3.- PROBLEMA CIENTÍFICO E HIPÓTESIS.

Está dado por la necesidad de demostrar, en un ensayo clínico controlado y a corto plazo, la eficacia y seguridad de la nueva EPOrHu, sin albúmina, cubana en pacientes en hemodiálisis iterada, para poder, de ser positivos sus resultados, registrarlos ante las autoridades competentes, e introducirlo en la práctica clínica en la atención de la anemia, vinculada a la ERC.

La hipótesis científica es considerar que el nuevo biopreparado era eficaz si la media de la diferencia del intervalo a detectar en 1 g/dL hemoglobina, y de 3V% hematocrito, al comparar EPOSA con el producto de referencia cubano, ior®EPOCIM, luego de 12 semanas de tratamiento.

4.- OBJETIVOS.

General

Evaluar la eficacia terapéutica de la EPOSA y la seguridad de su aplicación a pacientes en tratamiento hemodialítico.

Específicos

- Determinar la eficacia de EPOSA, en relación a la respuesta hematológica (hemoglobina / hematocrito) luego de un período de tratamiento de 12 semanas en pacientes con IRC en hemodiálisis.
- Establecer si existe o no equivalencia terapéutica entre EPOSA en comparación al producto de referencia en Cuba, ior®EPOCIM, a las 12 semanas de tratamiento
- Conocer y cuantificar los eventos adversos, seguridad, a corto plazo, de EPOSA, comparando con la formulaciones ior®EPOCIM con respecto a la frecuencia de aparición de los mismos.
- Determinar la presencia o no de anticuerpos anti EPOrHu contra el biosimilar, EPOSA, luego de 12 semanas de tratamiento.

5.- .FUNDAMENTO METODOLÓGICO Y MÉTODOS.

Pasos del desarrollo de la investigación.

Se elaboró el protocolo de ensayo clínico (EC) por el autor, asesorado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y el centro promotor del mismo, CIM. Este se sometió a la aprobación del Comité de Ética de la Investigación y el Consejo Científico del INNEF siendo inscrito en la Dirección de Ciencia y Técnica del MINSAP como Investigación priorizada del Programa Ramal de Enfermedad Crónica No Transmisibles y el Centro para el Control

Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como órgano regulador nacional de la actividad, lo aprobó su inicio.

Para dar inicio al EC, a cada paciente se le solicitó su consentimiento libre, informado, por escrito.

A lo largo del estudio, en el sitio de investigación, INNEF, se efectuó en 8 oportunidades por el CENCEC, la revisión de los Cuadernos de Recogida de la Información y se recibieron cuatro visitas de Control de Calidad por parte del CECMED, informando al Consejo Científico del INNEF los resultados parciales. Por último, el CECMED al revisar toda la documentación primaria y compararla con la existente en los cuadernos de recolección de datos, avaló la calidad del ensayo clínico, el cual fue calificado como satisfactorio.

Justificación, actualidad del tema y análisis del diseño.

Este trabajo responde a las prioridades del país en Salud, en las esferas de Enfermedades Crónicas no Transmisibles, Medicamentos, y Vigilancia de productos. Se trata del ensayo clínico, efectuado con un nuevo fármaco de origen biotecnológico, cubano.

La introducción de la EPOrHu cubana desde 1998, permitió contar con este producto, gratuitamente, para todos los pacientes con ERC que la necesiten, no siendo necesario su importación, convirtiéndose en fuente de ingresos económicos para el país y, lo más importante contribuir a una mejor calidad de vida y pronóstico.

Demostrar que un nuevo producto biotecnológico de producción nacional, es eficiente y seguro, de menor riesgo biológico al eliminar la albúmina humana de su composición, ponerlo a disposición de los enfermos en el país, en los momentos que las patentes de los AEE de referencia caducan en el mundo

desarrollado, con el posible valor económico que representaría su exportación hasta este momento vedada, por las patentes o las legislaciones sanitarias en numerosos países, permite justificar la importancia, y actualidad del tema seleccionado.

En Cuba^{28,36}, las agencias reguladoras de medicamentos y ensayos clínicos CECMED, CENCEC y los centros biotecnológicos de alto nivel, además de velar a nivel de la producción por el cumplimiento del principio de “igual proceso, igual producto”, exigen, la intercambiabilidad biológica demostrada por estudios clínicos estrictos desde el punto de vista de la metodología de la investigación desarrollada, pero conociendo que solo un cuidadoso seguimiento fármaco-epidemiológico y monitoreo a largo plazo, pueden establecer la seguridad y eficacia en el tiempo de su utilización²⁹.

Los estudios de bioequivalencia, comparando, en lo farmacocinético, fármaco-dinámico, los fármacos objetos de estudio, es la mejor forma para efectuar el análisis científico de un nuevo preparado terapéutico^{29,30}. Pero existe el problema de carácter ético dado que 100% de la población sometida al tratamiento de hemodiálisis tiene acceso libre de costo a la EPOrHu; para muchos de ellos, desde su etapa prediálisis, y que se requiere de la extracción reiterada de sangre para el cálculo de dichos parámetros lo cual compromete el árbol vascular de los enfermos en hemodiálisis garantía del acceso vascular para la Hd. Por lo anterior, fue que se seleccionó este diseño, avalado internacionalmente^{29,30,37,38,39} y en nuestro país^{28,36} el cual fue aprobado, para demostrar o no, su seguridad y eficacia acorto plazo^{36,37,38,39}.

El tamaño mínimo de la muestra fue estimado científicamente, considerando un 10% de pérdida por cada grupo.

Diseño general.

Este ensayo Clínico Fase II-III, controlado, monocéntrico, a doble ciegas y aleatorizado, se efectuó en nuestro Centro INNEF, de marzo a junio de 2007.

Se incluyeron 60 pacientes portadores de ERC –V con niveles iguales o superiores a 30V% de Hematocrito y Hemoglobina 10 g/dL, no dependiente de transfusiones sanguíneas y con una dosis estable de ior® EPOCIM durante, al menos 3 meses.

Después de la evaluación inicial, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con ior® EPOCIM o con EPOSA en una relación de dosis 1 UI: 1 UI. Se incluyeron 30 pacientes en cada grupo de tratamiento.

Se realizaron 4 evaluaciones durante el estudio: Evaluación Inicial en la semana cero, antes de iniciar tratamiento; 2 Evaluaciones durante el estudio, en las semanas 4 y 8 de tratamiento; Evaluación Final en la semana 12, al concluir el tratamiento.

Se utilizaron, como medidas de eficacia, la hemoglobina y el hematocrito que son variables objetivas y las mediciones estándares de los ensayos clínicos con eritropoyetina.

El ensayo se desarrolló durante 12 semanas, considerando que la determinación del tratamiento efectivo requiere la adecuada duración del período de evaluación. La farmacodinamia de la eritropoyetina es variable entre pacientes y aún en un mismo paciente se pueden observar variaciones, en el tiempo. Normalmente, se requieren por lo menos de 4 a 6 semanas para evaluar tendencias o cambios en los niveles de hemoglobina. Este período nos asegura que se cubrió el efecto del

tratamiento evaluado y detectar el descenso en los niveles de hemoglobina y hematocrito en el caso de que la EPOSA no fuese eficaz.

La dosis de tratamiento para el ensayo se estableció no sería cambiada a lo largo del estudio a no ser en relación a la variación de peso corporal. Los bulbos eran indistinguibles y contenían similar rotulado, reflejaban el número de inclusión del paciente. El análisis se efectuó “por intención a tratar”. Se estableció la equivalencia cuando el 95% del intervalo de confianza del efecto estimado del tratamiento está completamente dentro del rango de equivalencia establecido en el grupo estudio.

7.- APORTES DE LA INVESTIGACIÓN Y NOVEDAD CIENTÍFICA

La producción por centros élites de los AEE en particular con su introducción a la práctica clínica ha incrementado notablemente los costos del tratamiento del paciente en métodos dialíticos, pero la relación costo beneficio que esto ocasiona, no son cuestionados.

La producción de una nueva eritropoyetina recombinante humana cubana, libre de albúmina sérica humana, (ASH), en su composición, EPOSA, la realización de este ensayo clínico, con rigor, en nuestro país, promovido y asesorado por centros de reconocido nivel científico y aprobado por la autoridad reguladora nacional para la introducción de los medicamentos en nuestro sistema de salud, los resultados similares alcanzados, comparado en lo hematológico con el producto de referencia cubano, líder en las exportaciones del CIM y Premio Nacional al exportador en 2003 y 2005 por su valiosa contribución a la economía cubana,²⁰ nos permitirá contar con un producto de óptima calidad, acorde con los requerimientos y exigencias internacionales.

Este nuevo biopreparado, es menos inmunogénico, potencialmente más seguro biológicamente, pudiendo superar barreras y limitaciones para su exportación existentes en muchos países.

Los resultados de esta investigación, con los de su fase preclínica y los estudios de estabilidad conforman el expediente a enviar a las autoridades regulatorias cubanas para su registro, favorecen la recomendación de introducirlo en la práctica médica asistencial, continuar profundizando en sucesivas etapas en su eficacia y seguridad, ello avala la novedad científico técnica y posible beneficios economicos del producto objeto de la investigación.

A su vez, concluye el ciclo de desarrollo de la primera generación de EPOrHu cubanas, luego de años de esfuerzo por los productores, los investigadores básicos y clínicos.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y OTRAS NO TRANSMISIBLES: RETO DEL SIGLO XXI

Las enfermedades caracterizadas por daño vascular sistémico, dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), muy en paralelo al incremento de los sujetos de edad avanzada, se encuentran entre las principales causas de morbilidad y muerte de causa cardiovascular en los últimos 80 años. Existen reconocidas disparidades en la atención médica⁴⁰, de ahí la importancia de la aplicación de correctas estrategias globales de tratamiento y prevención. Este modelo de transición epidemiológica constituye una tendencia global, común, incluso a los denominados países en desarrollo^{41,42}.

Dentro de las ECNT, la enfermedad renal crónica es una entidad clínica bien identificada, la vía final común de múltiples causas etiológicas, con factores de riesgo comunes a otras ECNT, pero con una característica particular: la existencia de la terapia renal de reemplazo por diálisis y trasplante renal ante el daño funcional renal irreversible. Lo anterior permite conocer con precisión, el número de pacientes que viven en estos métodos sustitutivos, su morbimortalidad, su supervivencia el grado de discapacidad y la calidad de vida de los mismos^{1,2,42,43}

Desde que en 1829, en Escocia, el médico químico Robert Christison se refiere a la retención de sustancias químicas en la sangre y su toxicidad, indicándolo como insuficiencia renal, hasta nuestros días, no poca confusión se vincula a este término.

Solo en los inicios del 2000, se ha introducido una terminología uniforme que permite comunicarnos en términos epidemiológicos, en la práctica clínica, y hacerla más clara para los pacientes y la comunidad no médica internacional. El

término "enfermedad renal crónica" permite incluir todo el espectro de enfermedades que condiciona el daño renal¹².

Se define la ERC como el daño estructural o funcional del riñón, evidenciado por marcadores de daño (orina, sangre o imágenes), independientemente de la causa que lo provocó, por un período igual o mayor a 3 meses¹².

La clasificación y estratificación de la ERC, aceptada internacionalmente, la presenta como un proceso dinámico, el cual podemos examinar y descubrir en diferentes momentos de su evolución. Permite la evaluación y el manejo individual de los pacientes. Es un modelo conceptual de progresión del daño, que establece los factores de riesgos para su inicio y evolución; su tratamiento preventivo curativo y precoz de complicaciones. Demuestra cómo el enfermo va transitando por etapas y que, si es atendido adecuadamente, se puede evitar la progresión a otras de mayor complejidad en continuo perfeccionamiento; así, podemos afirmar que existe una evolución en el tiempo de la enfermedad renal, una continuidad en su patogenia; conocemos cómo evoluciona, su fisiopatogenia y la afectación sistémica a los diferentes órganos provocado por la toxicidad urémica, lo que se expresa seguidamente en los estadios que caracterizan a la ERC:^{12,13}

Estadio I: Daño del riñón con filtrado glomerular normal o aumentado que está caracterizado por un filtrado glomerular mayor de 90 mL/min/1.73 m² con presencia de marcadores de daño renal. En esta etapa se debe establecer el diagnóstico y control estricto de la enfermedad causal, el tratamiento de la comorbilidad, un control estricto de factores de progresión y la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares.

Estadio II: Ligera disminución de la filtración glomerular que está caracterizado por un filtrado glomerular entre 89-60 mL/min/1.73 m². Los hallazgos que lo caracterizan además son la presencia de microalbuminuria, albuminuria, proteinuria, hematuria glomerular u otros elementos morfológicos o imagenológicos. Los pacientes deben ser identificados a través de la pesquisa en grupos de riesgo. Se debe establecer un control estricto de la enfermedad causal acompañado de un tratamiento enérgico de los factores de progresión y estimación de la misma.

Estadio III, a partir de la cual se habla de insuficiencia renal crónica, caracterizado por una disminución moderada de la filtración glomerular subdividido en dos estadios, III-a, para pacientes con un filtrado glomerular estimado entre 59-45 mL/min/1.73 m² y III-b para aquellos con filtrado glomerular estimado entre 44-30 mL/min/1.73 m², de peor pronóstico. Fundamentalmente en la III-b se deben iniciar las medidas nefrológicas específicas entre las que se encuentran la vacunación anti-hepatitis B, la prescripción de una dieta normoproteica, el empleo de quelantes fosfato, el uso de derivados activados de la vitamina D3 y el inicio con eritropoyetina recombinante humana si es necesario. Por último se debe establecer un tratamiento enérgico de los factores de progresión y potencial agravamiento así como la estimación de la tasa de progresión.

Estadio IV: Severa disminución de la filtración glomerular que está caracterizada por un filtrado glomerular entre 29-15 mL/min/1.73 m². En esta etapa se debe comenzar la: preparación para la terapia renal de reemplazo si se demuestra progresión así como el análisis y selección del método, y la preparación del acceso vascular.

Estadio V: falla renal o insuficiencia renal “avanzada o terminal” que está caracterizado por un filtrado glomerular menor de 15 mL/min/1.73 m² o diálisis. Es la etapa de los métodos sustitutivos por diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal (si existe uremia).

La ERC tiene dos complicaciones fundamentales: la disminución de la tasa de filtración glomerular y las cardiovasculares⁶. A los factores de riesgo cardiovascular clásicos, desde el estudio Framingham, no modificables o modificables, se le añaden factores “no tradicionales”, propios de la ERC, que explican el porqué de la elevada mortalidad de esta causa desde etapa prediálisis^{44,45}.

Desde 1999, la elevación de la creatinina se incorpora como factor de riesgo de lesión cardíaca⁴⁶ y es, al igual que la diabetes, una de las condiciones de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y mortalidad de ella dependiente⁴⁷.

La base de la elevada mortalidad cardiovascular es la pérdida de la función normal del endotelio, con un estrés oxidativo incrementado de naturaleza multifactorial, asociado a la dislipidemia y la inflamación crónica. Lo anterior provoca la disfunción endotelial y la aterogénesis, común a la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia ventricular izquierda entre otras⁴⁸⁻⁴⁹.

Lo anterior se demuestra en que la presencia de calcificaciones de las arterias coronarias es mínima en enfermos sin ERC, su magnitud aumenta de acuerdo con el grado de la severidad de la ERC, y se multiplica en cada estadio por la presencia de la DM⁵⁰.

Los grupos o factores de riesgo de desarrollo de ERC, comunes a otras enfermedades crónicas no transmisibles con daño vascular sistémico incluyen tres categorías principales¹²:

1.- Los de susceptibilidad o predisponentes entre los que se encuentran los factores raciales, étnicos y genéticos, los antecedentes familiares o personales de ERC, de enfermedad vascular aterosclerótica cardíaca cerebral periférica, el género masculino, bajo nivel de ingreso o educacional, bajo peso al nacer, edad avanzada, obesidad u obesidad abdominal, el sedentarismo e inactividad física, los consumidores habituales de analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos, el riesgo laboral de exposición a nefrotóxicos como abonos, plomo, mercurio, entre otros. Además están los de iniciación

2.- Los de iniciación o causales: Como la hipertensión arterial, la diabetes mellitas tipo I y II, las uropatías obstructivas, la edad avanzada, las enfermedades con lesión órgano específicas (hereditarias, infecciosas, sistémicas, tóxicas etcétera).

3.- Los factores de riesgo modificables de progresión como el tabaquismo, las dislipidemias, la microalbuminuria o proteinuria, la anemia, los factores protrombóticos y la proteína C reactiva elevada.

En la etapa de falla renal, ERC-V, se ha de lograr que las complicaciones sean mínimas y se hallan efectuado las intervenciones necesarias en cada momento a lo largo de la evolución de la enfermedad, como única vía de lograr una supervivencia adecuada en aquellos pacientes que entraran en métodos de TRR^{10,23,47,51}.

El ingreso oportuno de un paciente en métodos dialíticos, está vinculado actualmente, no a la presencia de síntomas y signos urémicos clásicos y floridos o indicaciones relativas para su inicio, sino a evitar la malnutrición prediálisis y la

pérdida de la calidad de vida del paciente así como la presencia de otras complicaciones no controladas previamente como la anemia. Su peor expresión está constituida por la detección tardía del enfermo, con el inicio imprevisto, sin adecuada preparación, en la TRR dialítica⁵¹. Por ello se debe actuar desde mucho antes.

En los próximos años del siglo XXI se presentan grandes retos: una población cada vez más envejecida, con mayor grado de complicaciones médicas asociadas, el incremento de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles y dentro de ellos, de la ERC de causa diabética y no diabética.

El compromiso activo en el desarrollo de estrategias comunitarias eficaces, unido a intervenciones médicas adecuadas y exitosas contribuye a la prevención de la progresión de la ERC a etapas más avanzadas hasta la necesidad de requerimiento dialítico y al daño vascular sistémico. Debemos actuar enérgicamente en cuanto a perfeccionar los conocimientos y frenar la epidemia.

El prevenir la ERC es posible, tratarla de modo precoz, adecuada, al igual que sus posibles complicaciones; son los pilares básicos para retardar la discapacidad, mejorar la calidad de vida y disminuir la morbimortalidad a ella asociada.

Lo anterior no es solo trabajo del nefrólogo. Se requiere un abordaje multifactorial y de todas las especialidades médicas con la aplicación de medidas para la prevención de la ERC⁵², las cuales se resumen en:

Intervenciones sobre estilos de vida: práctica sistemática de ejercicios, suspensión del hábito de fumar, alertar sobre el consumo de analgésicos, intervenciones dietéticas dirigida a disminuir la ingesta de sodio, normalización de los aportes proteicos, restricción del fosfato e intervenciones sobre aportes de grasa saturadas.

Intervenciones sobre la enfermedad causal: control de la glicemia, de la hipertensión arterial, tratamiento por angioplastia transluminal, colocación de stent, tratamiento quirúrgico o combinación de los anteriores para resolver la estenosis de la arteria renal, atención precoz a la corrección del daño renal ocasionado por una nefropatía obstructiva o el reflujo vesico-ureteral.

Intervenciones específicas: disminución de la proteinuria, normalización de los niveles séricos de hiperfosfatemia e hipocalcemia, y del producto calcio-fósforo, así como del hiperparatiroidismo secundario, valorando tempranamente el empleo de derivados activos de la vitamina D³ y por último, corrección de la anemia renal.

Grupos o situaciones especiales a considerar: embarazo en pacientes con ERC-I, consejo genético en caso de embarazo en pacientes con ERC superior a estadio II, antecedentes de bajo peso al nacer, enfermos obesos o desnutridos, pacientes con enfermedad vascular sistémica, cardíaca o periférica identificada, empleo de drogas antihipertensivas en pacientes con ERC ajustadas a su estadio y la afección cardiovascular acompañante, empleo de medicamentos nefrotóxicos en grupos particulares: diabéticos, cardiópatas, pacientes con ERC conocida¹². Se particularizan los pacientes de edad avanzada, por la mayor susceptibilidad al daño renal del riñón envejecido, con desarrollo de fracaso renal agudo debido a nefrotóxicos, interacciones de los medicamentos, o el uso de dosis inapropiadas atendiendo al grado de disfunción renal y, lo más importante, ser aun controversial si en verdad estos individuos con filtrado glomerular estimado por debajo de 60 mL/min/1.73 m² tienen realmente una ERC¹³.

2.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA-TERMINAL: SITUACIÓN MUNDIAL Y EN CUBA

ERC como problema de Salud

La ERC es reconocida como un problema de salud y un reto internacional^{2,11,13}, por lo que se considera como “parte central del planeamiento de la salud pública de cada estado”⁵³, por su frecuencia y demostrarse un incremento creciente.

Para comprender a cabalidad la dimensión del desafío que enfrentamos, debemos establecer cuatro aspectos vinculados a la misma, a su vez, problemáticos:

I.- Magnitud real del problema: el número real de pacientes prevalentes en cualquier etapa de ERC podría afectar al 10-14% de la población adulta⁵³, con un alto grado de subdiagnóstico, se ha demostrado que solo el 1,6% de los pacientes está correctamente identificado^{49,54}.

II.- Prevención y abordaje integral de los grupos de riesgo y pacientes ya diagnosticados: se reconoce que el mismo no es adecuado y que los pacientes no son tratados de manera enérgica y eficaz^{12,13,53}.

III.- Necesidad creciente de capacidades dialíticas para los pacientes: la mejoría global de los sistemas de salud y la eliminación de la mortalidad debido a enfermedades infecciosas, transmisibles, unido a la mejor atención y supervivencia de las ECNT, ha provocado un cambio demográfico a nivel mundial con el envejecimiento poblacional; no aparejado a la práctica de estilos de vida más saludables y, por ello, la aparición de nuevas epidemias entre las que se encuentran la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, todas ellas causas de la ERC^{54,55}. Nuestro país comparte esos mismos problemas.

Al comparar la disponibilidad de capacidades dialíticas, el número de pacientes en TRR mundialmente, con el producto interno bruto de las naciones, se sugiere que factores económicos vinculados al elevado costo de estas tecnologías, los medicamentos y productos biotecnológicos empleados, impone restricciones para el acceso universal a estos tratamientos sustitutivos de la función renal⁴.

Las tasas internacionales de incidencia (nuevos pacientes) son muy variables. En América Latina, se estima en 150 nuevos pacientes por millón de población (pmp), siendo superiores a 346 pmp en Jalisco (México) y EE.UU.²⁰⁻²¹. Por grupo de edades, los mayores de 75 años presentan tasas en EE.UU. de 1 469 pmp, y en Israel de 1 232 pmp. En cuanto a su causa etiológica la principal es la diabetes que alcanza en Malasia y Jalisco un 54 %, en EE.UU. y Corea en 45,6 y 43,4, respectivamente⁵⁶.

La prevalencia no es más que el total de los pacientes que permanecen vivos en diálisis en un momento determinado. Los mismos son cada vez más ancianos, con mayor número de complicaciones asociadas y gravedad en las mismas. El valor medio en América Latina es superior a 400 pmp, pero alcanza en Japón, solo en diálisis 1 857 pmp, seguida de Taiwán con 1 706 pmp y EEUU con 1 563 pmp, respectivamente⁵⁶.

Las dos vías de salida de los pacientes en métodos dialíticos son su fallecimiento aún elevado, entre 8 a 14% anualmente, y, sí existe indicación para ello, la realización de un trasplante renal exitoso.

IV.- Trasplante Renal: es la mejor opción en término de calidad de vida y costos para los enfermos que se puedan y deseen trasplantar, así como para la sociedad. Se reporta la tasa máxima en Cataluña (España) de 64,4 pmp; estando en el País

Vasco (España), Jalisco (México), Noruega y EE.UU. entre 55 a 58 pmp, aún muy lejos de cubrir las necesidades de ningún país^{9,51}.

En resumen la principal limitante para el incremento del número de enfermos en TRR es económica, por el elevado costo de las tecnologías empleadas, de los fármacos y preparados biotecnológicos y la retribución financiera al personal que participa en la misma.

Como expresión de la desigualdad de acceso se reconoce que solo en EE.UU., Japón y la Comunidad Económica Europea se dializan mas del 49% del total de enfermos en estas terapias⁴.

Veamos cómo se comportan los indicadores principales de nuestro país en relación con el 2007, comparando con el reporte de una base de datos supranacional del año 2006, en el que se manifiesta el esfuerzo realizado en este campo en Cuba^{52,57}.

VARIABLES	Mundo	Cuba
Población en TRR	940 pmp	273 pmp
Incremento de pacientes en TRR, período 2001-06	25 %	68,79%
Tasa de crecimiento en HD: USA, UE , Japón Otros países	3 a 4 8 a 10	11,5
Pacientes diabéticos como principal causa de inicio en métodos dialíticos.	25 a 54 %	2002: < 4% Un 24% en 2006
Pacientes incidentes de edad mayor de 60 años	Principal grupo De edad en crecer	2002: < 12%, hasta un 46% en 2006
Tipo de dializador según su material de la membrana: - 2000: Celulosa/Sintética (%) - 2006: Celulosa/Sintética (%)	50/50 22/78	100/ 0 4/96

Abordaje de la ERC en Cuba

Dentro de la Estrategia del Ministerio de Salud Pública en Cuba hasta el 2015, denominada Proyecciones Salud 2015, nuestra especialidad se encuentra presente entre las enfermedades no transmisibles y otros daños a la salud, dado que se señala que “la ERC está emergiendo como un problema de salud importante y creciente, ocupó en el 2004 la posición número trece como causa de muerte”⁵⁷. Por ello se trazaron objetivos concretos para mejorar la atención y los indicadores en el campo de la prevención, la diálisis y el trasplante renal, contando con una estrategia nacional bien definida recientemente actualizada⁵⁸.

En octubre del 2006, se inició la Campaña Educativa “Por la Salud Renal”, con énfasis especial en lo educativo con la incorporación de los conceptos básicos de la ERC y su íntima relación con otras ECNT en 21 perfiles de la tecnologías de la salud, revisar y perfeccionar el plan de estudios, y los programas de estudio de pregrado y postgrado de Medicina, y las especializaciones, específicamente del Médico General Integral, dirigidos a que apliquen los conocimientos adquiridos como habilidades y mejoren su competencia.

Lo que puede diferenciar a Cuba del mundo y convertirla en ejemplo, es el abordaje integral, estatal, intersectorial y médico de la ERC caracterizado por la promoción, prevención, diagnóstico precoz, tratamiento enérgico, oportuno y eficaz⁵⁸.

Las oportunidades y fortalezas que ofrece nuestro sistema están dadas por

- Tener, como máxima garantía del estado de salud de nuestro pueblo, al Estado cubano.
- La potencialidad real de la aplicación práctica de la intersectorialidad.

- Contar con un sistema de salud único, universal, gratuito, con su base en el policlínico docente-universitario y comunitario.
- El soporte dado por nuestra industria químico-farmacéutica y biotecnológica a la salud pública
- El aprovechamiento y empleo de las estructuras organizativas y programas de salud existentes con el perfeccionamiento continuado de la atención médica

Los beneficios derivados de tener estrategias de salud integradas y específicas; con el cumplimiento del chequeo médico preventivo en población total, la pesquisa activa en diabéticos y otras enfermedades crónicas no transmisibles con daño vascular asociado, el tratamiento y control estricto de los diabéticos, hipertensos; evitar que un solo paciente pierda un riñón por una uropatía obstructiva o mucho menos tenga necesidad de llegar a diálisis por dicha causa; remitir al nefrólogo precozmente para que este emplee las medidas adecuadas sobre los enfermos con nefropatías o ERC, acorde con su estadio evolutivo, tratando a los pacientes con eritropoyetina recombinante humana de producción nacional desde etapa predialítica en aquellos pacientes con anemia renal sintomática.

Este esfuerzo se concreta en diversas publicaciones nacionales aparecidas en el último período^{52,59,60} para alertar, profundizar en la educación de los trabajadores de la salud y lograr perfeccionar la calidad de la asistencia médica frente a estos retos, como se reclama cada vez más por la comunidad nefrológica internacional 12, 51, 61 .

Por último, señalar que este abordaje integral en Cuba incluye la mejoría de los indicadores de TRR en métodos dialíticos y trasplante renal, contando con los recursos profesionales y técnicos en número creciente y en perfeccionamiento

permanente así como la voluntad del Estado al facilitar, los recursos en tecnologías de punta, y la apertura de nuevos servicios pese a las limitaciones financieras derivadas de la compleja situación internacional.

3.- ANEMIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E INSUFICIENCIA RENAL

La anemia es un padecimiento común entre los pacientes con ERC; en 1836, Richard Bright describió entre otros síntomas presentes en los pacientes renales crónicos la palidez⁶².

El daño renal progresivo, origina una merma de las funciones detoxificadoras, de mantenimiento de la homeostasis del medio interno, y de producción de hormonas por el riñón. Es lógico considerar la anemia una manifestación “urémica” debido a la presencia de factores propios de la azotemia, acumulados en el suero de los pacientes con ERC-V.

La severidad de la anemia no es estrictamente lineal con la disminución de la intensidad de filtración glomerular; presenta una gran variación individual siendo más frecuente a partir de 30 ml/min en los pacientes no diabéticos^{15,22} y de 45 ml/min en los diabéticos^{63, 64}. Alcanza su máxima expresión en los pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis^{65, 66}.

Se convierte en un hallazgo constante antes del inicio de la diálisis, momento en el cual entre el 85 y el 95 por ciento de los pacientes la presentan. Es una anemia hipoproliferativa, no regenerativa, en general, normocítica y normocrómica con reticulocitos normal o disminuidos⁶⁷. Contribuye a ella una disminución en la vida media de los hematíes. Otras alteraciones encontradas en la morfología de los hematíes reflejan el papel de otros contribuyentes etiológicos entre los que se

señalan las hemoglobinopatias, el déficit de hierro, la intoxicación por aluminio y la macrocitosis, ocasionada por la carencia de folatos o vitamina B12 ^{67, 68}.

Eritropoyesis en el sujeto normal^{68,69}.

Se denomina eritropoyesis al ciclo de formación y maduración de los glóbulos rojos (GR) o hematíes.

Este proceso, en el sujeto normal, ocurre a nivel de la médula ósea por diferenciación y proliferación a partir de las células madres pluripotenciales de los que derivan las unidades de colonias eritroides, linfoides y mieloides. La serie roja o eritroblástica representa del 30 al 35 % de los elementos nucleados.

La maduración se inicia con el proeritroblasto, pasando por los estadios de eritroblasto basófilo, policromático y ortocromático, este expulsa el núcleo, y se torna en un reticulocito, hasta que al madurar se transforma en un GR.

Para que ocurra la diferenciación y proliferación de la serie eritroide se requiere como estímulo fundamental la eritropoyetina, además de factores de la inmunidad inespecífica tales como factor estimulante de colonias granulocíticas y de macrófagos [GM-CSF], e interleuquina 3 [IL3] ⁷⁰.

La maduración requiere además de otros factores aportados con los alimentos, un adecuado estado nutricional, de vitaminas, ácido fólico, B12, riboflavina, ácido ascórbico y minerales, hierro y cobre, los que aceleran el proceso.

El diagnóstico etiológico de una anemia renal o vinculada a la ERC-ERC-V es un diagnóstico por exclusión de los factores mencionados, necesarios en la eritropoyesis normal, por lo cual aún en un paciente con disfunción renal no se puede olvidar su potencial carácter multifactorial^{68,69}.

Mecanismos íntimos de la anemia vinculada a la ERC. La fisiopatogenia se relacionan con⁷¹

1. Disminución de la vida media del GR.

1a- Hemólisis intracorpúscular. La toxicidad urémica se expresa por el bloqueo metabólico en la vía de la pentosa-fosfato y del glutatión intracelular, por la presencia de radicales libres o disminución de enzimas como la carnitina palmitoil transferasa. Una causa clásica, pero infrecuente es el hiperesplenismo secundario a hepatopatía crónica, y la hemosiderosis. Por último, se señala la disminución de la actividad de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATP}$ asa.^{72, 73}.

1b- Hemólisis extracorpúscular. Ocasionada por enfermedades asociadas como la sicklemlia, talasemia, vasculitis, etcétera; o relacionados con el paciente, por la propia uremia, el hiperparatiroidismo secundario⁷⁴; el empleo de fármacos de uso frecuente como sulfas, metildopa, penicilina, cefalosporinas, etcétera. Pueden ocurrir condicionadas por el propio proceder de hemodiálisis por falla en los mecanismos de seguridad del generador de diálisis; de carácter físico por lesión térmica, osmolar; de tipo mecánico por trauma de la bomba; químicas ocasionadas por contaminantes del líquido de diálisis (cloraminas, nitrato, cobre etcétera), desinfectantes que afecten al paciente como formaldehído, glutaraldehido, ácido acético y por último bioincompatibilidad de la hemodiálisis, o subdiálisis^{75, 76}.

Las dos anteriores condicionan una tendencia a la hemólisis crónica en estos enfermos.

1c Asociado y agravados por las pérdidas sanguíneas frecuentes, mantenidas y crónicas, se convierten en el factor aislado más importante, luego del déficit de EPO. Las mismas están relacionadas con las extracciones de análisis reiteradas, la predisposición al sangrado digestivo, el sangramiento exagerado o accidental del acceso vascular, la coagulación de líneas o del dializador, esta última, vía por la

cual un enfermo puede llegar a perder entre 5 y 25 ml de sangre en cada proceder y por intervenciones quirúrgicas^{77,78}.

2. Eritropoyesis disminuida: determinada por la insuficiente producción de la hormona eritropoyetina endógena de origen renal⁶⁷, la existencia de déficit de los cofactores minerales, y vitamínico, madurativos, sin descartar un efecto de toxinas urémicas como contribuyente^{22,79}.

Como síntesis hay que reconocer que la anemia asociada a la ERC (etapa IIIb, IV y V) está causada por la producción deprimida de la eritropoyetina (EPO), contribuyendo la inflamación y el stress oxidativo. Esto se puede agravar por la deficiencia de hierro que es causada por la pérdida de sangre de las pruebas de laboratorio repetidas, y ya en hemodiálisis por la sangre residual que permanece en los circuitos, el sangramiento a nivel del sitio de la punción de la fístula y de la disfunción plaquetaria urémica. Además, cuando están presentes, los desórdenes hemolíticos, el hiperparatiroidismo, las deficiencias alimenticias, las toxicidades por droga y las enfermedades hereditarias exacerban la misma.

Compensación de la anemia en la ERC-T e implicaciones.

La anemia renal es tolerada inicialmente gracias a los mecanismos compensadores de adaptación para preservar la llegada y utilización de oxígeno tisular, ellos son:

--Disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, relacionada inversamente al grado de hemoglobina⁷³.

--Incremento del gasto cardíaco, ocasionado por la disminución de la postcarga y la viscosidad al disminuir el hematocrito⁷¹.

--Redistribución del flujo sanguíneo vascular, con incremento del flujo sanguíneo de los órganos principales⁷⁵.

Estas anomalías fisiológicas, con una hiperdinamia cardíaca anormal, son los responsables de la presentación de los síntomas y signos clínicos, así como las complicaciones cardiovasculares que al final reducen la calidad de vida^{76,77,78}, interfieren con la rehabilitación y reducen la supervivencia de los pacientes con ERC/ ERC-V^{79,80} y explica el énfasis actual en la necesidad de realizar un tratamiento temprano de la anemia en las etapas predialíticas, convirtiéndose así su corrección, en un factor de daño cardiovascular prevenible^{81,82,83, 84}.

No se pueden olvidar otras manifestaciones clínicas como son la disminución de agudeza mental y cognitiva^{17,69} las alteraciones de los ciclos menstruales^{85,86} la disminución de la tumescencia peneana nocturna⁸⁷, y los trastornos de la respuesta inmunológica^{63,68,88}. La anemia también desempeña un importante papel en el retardo del crecimiento en pacientes pediátricos⁸⁹.

En resumen, basado en la experiencia clínica, desde el inicio de la era EPOrHu se estableció su importancia en términos de eliminar los síntomas y complicaciones de la misma para mejorar la calidad de vida de los pacientes, aumentar la supervivencia de los mismos y optimizar los resultados^{90, 91, 92}.

4.- ERITROPOYETINA NATIVA Y ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (AGENTES ESTIMULANTES ERITROPOYÉTICOS) EN EL MUNDO.

De la EPO nativa o endógena a las EPOrHu.

La identificación del agente o factor estimulante eritropoyético secretado por el riñón, su aislamiento, purificación, caracterización, clonación del gen y producción biotecnológica puesta al servicio de los pacientes, es una historia de dedicación, esfuerzos y resultados de muchos investigadores y de largos años^{93, 94}.

La Eritropoyetina (EPO) es una hormona sialoglicoproteica elaborada, principalmente, por el riñón (90%) y en menor proporción por el hígado (10%), en respuesta a la hipoxia o la disminución de los glóbulos rojos. Actúa sobre la progenie eritrocítica como factor esencial para su crecimiento y de viabilidad. La eritropoyetina está formada por 166 aminoácidos, con un peso molecular de 34 000 daltons⁷¹.

En 1905, Carnot y Deflandre plantearon la existencia de un factor humoral “hemopoyetina” que regularía la producción de los eritrocitos, el cual fue demostrado, en 1936, por Hjort. En el 1948 se utilizó por primera vez el término “eritropoiesis” para describir la presencia de “factores plasmáticos”, no identificados hasta entonces, que se generaban en condiciones de anoxia para estimular la producción de eritropoyetina.

En 1950, Reissmann demostró que el gen de dicho factor era regulado por la presión de oxígeno. Pasaron más de 54 años antes de que en 1977, Miyake la purificara y en 1985, Lin y Jacobs clonaron el gen de EPOe y desarrollaron una línea celular transfectada (células CHO) que producía eritropoyetina recombinante humana para su empleo en la clínica^{93, 94}.

El denominado “factor inducible por la hipoxia”, ante la presencia de la misma, “in vivo”, estimula a los genes de respuesta a la hipoxia que son los de transporte de oxígeno (EPO endógena, síntesis de transferrina, receptor de la misma) y a los genes de regulación vascular: factor de crecimiento vascular (VEGF) e inductor de la óxido nítrico sintetasa (iNOS). Están también aquellos vinculados a la proliferación celular entre los que se encuentran la insulina-factor de crecimiento, IGF-2, proteínas transportadoras de IGF 1 y 3, TGF-1 β ; citoquinas (MCP-1 RANTES, TGF-1 β , PDGF-1); moléculas de adhesión (integrinas, VCAM-1

ICAM-1 E-selectinas, osteopontinas); producción de matriz extra celular como colágeno tipo I, II, III, laminina y fibronectina^{95,96}.

El gen de la EPOe ante la hipoxia; al unirse a su receptor específico (EpoR), desencadena una cascada de señales intracelulares⁹⁷ con la finalidad de poner fin a esta situación.

El número de receptores varía entre las distintas células del linaje eritroide desde las BFU-E hasta los normoblastos, siendo mayor en las CFU-E, y en grado decreciente a medida que las células eritroides se diferencian y maduran conociéndose que los eritrocitos maduros no contienen receptores⁹⁶. Este receptor, se expresa además en cerebro, retina, ovario, útero y testículos. Fue clonado de una línea celular eritroleucémica murina en 1989 y no posee actividad kinasa de ningún tipo⁹⁸.

La producción de EPOe nativa a nivel renal se ha demostrado ocurre en las células peritubulares^{98,99}.

Existe una producción extrarrenal. La EPOe producida en el cerebro por los astrocitos es de tamaño menor que la circulante en plasma, debido a un menor grado de glicosilación.

Se han demostrado efectos fisiológicos de la EPOe y de la EPOrHu actuando como una molécula multifuncional, citoquina, a nivel autocrino y parácrino, de carácter pleiotropico, proangiogenico, con efectos protectores en diversos organos de origen no hematopoiético, mediado por el aumento de la expresión de ciertos factores antiapoptóticos por lo que previene la muerte celular programada en las células, pero también alertando sobre su aparente potencial oncogenico, tendencia a desarrollar trombosis, además de la conocida incidencia de hipertension.^{100, 101}.

Se ha identificado presencia y expresión de receptores de EPO en numerosas líneas celulares de carácter tumoral¹⁰¹

¿EPOrHu o Agentes Estimulantes Eritropoyéticos? Evolución y estado actual internacionalmente

Durante más de 20 años, a partir de su producción biotecnológica por técnicas de ADN recombinante el calificativo genérico habitual era de EPOrHu, siendo biológicamente similares a la EPO nativa^{102, 103}.

Para esta parte del trabajo y en especial, para su marco teórico, se consultó como buscador el *Guideline Target Rationales Guideline at KDIGO*\", comparando las diversas guías internacionales existentes en esa página y trabajos a ella relacionados^{104,105,106}.

La primera EPOrHu comercializada fue aprobada por la FDA, a partir de 1988, efectuándose los ensayos clínicos desde 1986; es una eritropoyetina alfa origen DNA Procrit, Epogen, empleando como estabilizante la albúmina humana.

Casi de inmediato, en Europa, se aprobó el empleo de la eritropoyetina beta origen DNA Recombinante (Recormon); dicha molécula utilizaba como estabilizante la albúmina humana. Al eliminarse la albúmina, la nueva formulación fue denominada Neo-Recormon, empleando como estabilizante el polisorbato 20, glicina, así como una mezcla de 5 aminoácidos y urea, a partir de 1998.

Por su parte, una eritropoyetina alfa origen DNA recombinante, Eprex, con albúmina sustituyó también su formulación inicial, siempre presentada en jeringuilla precargada, empleando poli-sorbato 80, y glicina, como estabilizante, desde 1998.

En el 2000, aparece una nueva EPOrHu denominada “nueva proteína estimulante de la eritropoyesis”, NESP, con el nombre comercial de Darbepoetina. Esta se diferencia estructuralmente de la anterior por poseer una secuencia de cinco cadenas de aminoácidos; le incorpora dos cadenas extra de hidratos de carbono, con mayor contenido en ácido siálico, lo que le confiere una vida media en plasma tres veces mayor y permite su administración cada dos o tres semanas¹⁰⁴.

Todas las anteriores poseen un peso molecular similar a la EPO nativa de 34 000 daltons.

En 2007-2008, se aprobó para su comercialización, una nueva EPOrHu, denominada CERA: “Continuos Erythropoietin Receptor Activator”, con carácter pegilado. Así su peso molecular es el doble de la EPOe, al incorporar la cadena de polímero, “envolviendo” la molécula de EPOrHu, que prolonga su vida media hasta 4 semanas^{105,106}.

Existió una batalla en lo comercial; se aduce que esta nueva EPO pegilada constituye una violación a la patente de la AMGEN con la NESP por parte de la firma Roche¹⁰⁷.

En resumen, los Agentes estimulantes eritropoyéticos actuales y en desarrollo se pueden caracterizar en:

--Primera generación (intervalo posológico de 3-4 días). EPOrHu “líderes” y biosimilares.

--Segunda generación, de acción prolongada (intervalo posológico de 14 días), NESP.

--Tercera generación (intervalo posológico de 30 días): Eritropoyetina beta pegilada, CERA.

Por lo anterior, la denominación de AEE, es un término mas aceptado por la diversidad de agentes, y por estar en fase de ensayos clínicos otros nuevos agentes como: el hematíe, péptido mimético de la EPOe, y el factor inducido por la hipoxia.

La experiencia internacional demuestra que la eficacia comparativa de los AEE, es similar^{108, 109, 110, 111}.

Efectos beneficiosos del tratamiento con AEE.

La eficacia de la corrección de la anemia lleva implícito el primero de los beneficios asociados a estos agentes terapéuticos: la disminución de las transfusiones sanguíneas, lo que determina la disminución de las complicaciones a ella asociadas, reacciones transfusionales agudas o crónicas, sobrecarga de hierro, infecciones virales y sensibilización inmunológica¹¹².

La corrección de la anemia con EPOrHu conlleva, además, otros efectos pleiotrópicos:

--Cardiovasculares: disminución del gasto cardíaco, del volumen plasmático, aumento de la resistencia vascular periférica y de la hipertrofia ventricular izquierda^{113,114}. Mejoría de la angina, de la presencia de episodios de hipotensión en hemodiálisis¹¹⁵ Pese a lo anterior se reporta el incremento de la hipertensión arterial^{65,66,112}

--No cardiovasculares: incremento del consumo máximo de O₂ durante el ejercicio, de la capacidad anaeróbica, mejoría en la predisposición a la hemorragia (incremento en los niveles de fibrinógeno, factor VIII y cuali cuantitativamente, en la agregación plaquetaria), mejoría de la inmunidad celular y humoral, la disminución de los niveles de colesterol, triglicéridos y cLDL, disminución de anticuerpos citotóxicos, mejoría de la depresión y las funciones cognitivas,

capacidad ante esfuerzos físicos, capacidad de trabajo, en la actividad sexual, el apetito, normalización del patrón sueño/vigilia, en resumen, mejoría de la calidad de vida ¹¹⁶.

Múltiples estudios han demostrado cómo la anemia en la ERC-T está asociada estadísticamente a un incremento de la mortalidad cuando los pacientes presentan niveles de concentración de hemoglobina inferiores a 10 g/dL(100 g/L), igualmente, se incrementa el riesgo de hospitalización y el tiempo de la misma^{117, 118}.

Las guías internacionales recomiendan el tratamiento de la anemia sintomática¹⁵. La meta establecida es un rango terapéutico mínimo de 10,5 g/dL y no debe superar de 12 o 12,5 g/dL, ya que niveles superiores a ello pueden ser dañinos, en especial, en pacientes con insuficiencia cardíaca^{119, 120}.

Indicaciones para iniciar el tratamiento con AEE en la Enfermedad Renal Crónica
Ante la presencia de anemia sintomática, cuando la concentración de Hb permanezca por debajo de 10,5 g/dL en análisis repetidos, tanto en HD, DP o prediálisis, debiendo descartarse su causa no renal antes de iniciar el tratamiento con AEE y con hierro.

Metas de corrección de la anemia

Debe ser individualizado teniendo en cuenta factores como la edad y la patología basal asociada, sin sobrepasar las metas de Hb/Htc establecidas y sin alcanzarlas en base a dosis cada vez superiores de los AEE.

No bajar de 10,5 g/dL. Por cada 1 g/dL de aumento del nivel de hemoglobina se reduce el riesgo de hospitalización en 14% y de mortalidad en 18%. Está demostrado que el nivel de hemoglobina 12-12,5 g/dL, es el óptimo y por encima del mismo no se observan beneficios adicionales y pueden observarse eventos

adversos pero difícil de mantener en la práctica clínica como es reconocido. El límite superior, óptimo, de la hemoglobina y la toxicidad posible de la terapia con AEE es motivo aun de controversia, tanto en ERC IV como V, son polémicas^{22,108}

Consideraciones terapéuticas generales

En los pacientes con anemia de causa renal y sintomática, no se debe de iniciar el tratamiento si no existe un adecuado control de la presión arterial, ni en quienes presenten signos de carencia férrica marcial o funcional.

Se establecen en general dos momentos:

--Fase de ajuste de dosis o inicial: 30-40 SC y 50 EV U/Kg./ dosis para EPOrHu y 0,45 a 0,75 ug/Kg/semana para darbepoetina alfa.

La dosis debe ajustarse a la evolución clínica y aumento de la hemoglobina (1 y 2 g/dL por mes), con controles periódicos cada 2 semanas.

Si la Hb aumenta menos de 1 g/dL mes, se aumenta la dosis en 25% en un tiempo de 4 a 12 semanas. Si el aumento es superior a 2 g/dL por mes, se disminuye la dosis en 25 a 50%, o aún se puede suspender transitoriamente.

--Fase de mantenimiento: Control mensual o cada 2 meses (pacientes pre diálisis).

Si durante el mantenimiento, la Hb aumenta más de 1 g/dL en dos determinaciones consecutivas, está justificado disminuir la dosis en 25% o disminuir la frecuencia de administración.

Si aparecen enfermedades intercurrentes se debe aumentar la frecuencia de los controles y ajustar las dosis, incrementándolas, en particular ante procesos infecciosos.

No se debe sobrepasar los límites establecidos de hemoglobina/ hematocrito ni emplear dosis muy elevadas, superiores a 8000 UI/Kg/semanal ya que la

evidencia científica demuestra que a mayor dosis de AEE necesaria para conseguir dianas de hemoglobina, mayor es el riesgo de complicaciones^{20,21}.

Vías o rutas de administración de los AEE

Las mismas pueden ser intravenosa (IV), subcutánea (SC), o intraperitoneal.

Por vía IV, la posología habitual es de tres dosis semanales, administradas al final de la diálisis. No se recomienda dosis superiores a 300 UI7Kg /semana.

Por vía SC, los esquemas varían entre 1-3 dosis a la semana, en general. No se recomienda dosis superiores a 150 UI7Kg /semana

Ya hemos señalado como NESP se pueden administrar entre dos o tres semanas y CERA mensualmente^{19,104,105}

Está bien establecido que el empleo IV requiere de dosis entre 30 a 50% mayores que la SC, por lo que esta última vía disminuye de modo importante los costos asociados a su empleo.

Existe, reiteramos, una extrema variación de la respuesta individual en los sujetos, demostrada en los estudios fármaco-cinéticos y en la clínica tanto para una como para otra vía de administración^{25,65,66,37}. Ello debe considerarse en especial para los biosimilares^{32,122}

Todos los trabajos recientes insisten en individualizar la prescripción sin buscar niveles superiores de respuesta que los establecidos y no incrementar las dosis de AEE para alcanzar la diana de Hgb/Htc pues ello es causa de presentación de eventos adversos^{20,21,29, 119,120}

Eventos adversos (EA) más importantes de los AEE^{65,66,109,110,111}

--Deficiencia de hierro. En el criterio del autor de este trabajo es un verdadero EA, resultado natural del uso de los AEE, provocado por el empleo de hierro de

depósito necesario para la formación del hematíe. Se convierte en causa básica de no adecuada respuesta a la EPOrHu^{77,78}

--Hipertensión arterial: hasta 33% de los enfermos pueden necesitar incrementos de la dosis de los antihipertensivos empleados, o reaparecer una hipertensión que había sido eliminada previamente. Sus principales factores de riesgo son la hipertensión preexistente, la severidad de la anemia pretratamiento con AEE, el rápido aumento en la hemoglobina y los riñones nativos. Su causa íntima no es totalmente conocida, estando entre otros implicada en su génesis la pérdida de vasodilatación inducida por la hipoxia, el incremento abrupto de la hemoglobina con hiperviscosidad sanguínea, el aumento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica, el incremento de la síntesis de endotelina 1 y de la respuesta vascular a la norepinefrina, por último la relación de los eucosanoides vasoconstrictores/vasodilatadores^{123,124}.

--Otros EA^{125,126}.

-Hipercaliemia e hiperfosfatemia, han sido ocasionalmente reportados, relacionados en especial con la mejoría del apetito.

-Riesgo de trombosis del acceso vascular empleado para efectuar la hemodiálisis, evento lógico a considerar, derivado del aumento de la Hb y la potencial hemoconcentración relacionado con el proceder de hemodiálisis, es el resultado de la existencia de una estenosis no diagnosticada en la fístula arterio-venosa.

-Convulsiones y accidente cerebro vasculares: se asocia al empleo de elevadas dosis, incrementos abruptos y en exceso los niveles de Hb

-Disminución de los aclaramientos por la hemodiálisis, su significación es escasa o nula aún cuando teóricamente es posible, por la disminución del componente acuoso de la sangre.

-Aplasia Pura de Células Rojas inducida por EPOrHu (APCRi EPOrHu)^{127, 128}

Describe la complicación más grave secundaria de esta terapia, pese a ser muy rara.

Se han demostrado anticuerpos neutralizantes contra los precursores de la hematopoyesis en los pacientes tratados. Fue reportado inicialmente en Francia, y luego en España y Reino Unido. Las características de aparición de la “epidemia” fueron el empleo de la Eprex, en su nueva formulación sin albúmina y la vía de administración SC de la anterior envasada en jeringuilla pre-llenada. Se demostró en el sobrenadante su inmunogenicidad producto de la interrelación de la EPOrHu con el tapón de goma recubierta con resina de flúor^{26, 128}.

Su diagnóstico se establece por disminución súbita en el nivel de Hb, a un promedio superior a 1 g/dL/semana con necesidad de efectuar entre 1 a 2 transfusiones de GR por semana, con cifras normales de plaquetas y leucocitos, así como conteo absoluto de reticulocitos inferior a 10 000 por mm³¹²⁹.

De aparecer, se debe suspender todo AEE de inmediato y no emplear otro, pues existe una reacción cruzada por anticuerpos antiEPO. La respuesta de los pacientes a tratamiento esteroideo u otros inmunosupresores es buena.

-Dermopatía nefrogénica fibrosante (fibrosis nefrogénica sistémica), de causa desconocida, descrita desde 1977, pero recientemente de interés por aparecer más frecuente en la era post AEE y mejorar, al suspender al tratamiento con EPOrHu¹³⁰.

- Mortalidad por cáncer incrementada si hay antecedentes de neoplasias de pulmon, de cabeza, cuello así como de mama, ha provocado que los órganos regulatorios norteamericano y europeo hayan determinado que se establezca alertas de seguridad en las etiquetas de los AEE²⁹. Debemos señalar que pese ha

ello es una indicación en la anemia inducida por quimioterapia y existe evidencia de una mejora de la supervivencia en pacientes cancerosos que recibieron EPO humana recombinante a causa de su anemia

Es importante destacar que la comparación de la seguridad entre los diferentes AEE es similar.

Evaluación de la anemia del paciente con ERC-V en hemodiálisis

Se ha establecido cual es la evaluación imprescindible del paciente previo al inicio de la terapia y en su seguimiento^{64,65}

Luego de valorar el estado clínico del paciente, estabilidad o no de éste en hemodiálisis, su estado nutricional y conocer la dosis de diálisis obtenida y sus tratamientos, de forma rutinaria se debe efectuar:

--Hemograma completo (VCM, HTCM).

--Recuento de reticulocitos absoluto.

--Ferritina sérica para conocer el estado de los depósitos de hierro, mayor de 200 ng/mL y límite máximo de 500 ng/mL.

--Saturación de la transferrina para establecer el aporte adecuado de hierro para la eritropoyesis, mayor 20%.

Se recomienda testar el metabolismo del hierro luego de una semana o 15 días del último empleo de hierro IV. Su control ideal en pacientes en hemodiálisis es la determinación mensual, pero como mínimo cada 3 meses^{109-111,131}

Respuesta a AEE: Más de 90% de los pacientes en diálisis responden adecuadamente al tratamiento con hierro y AEE, el resto presenta, en mayor o menor grado, respuestas insuficientes.

La respuesta individual a los AEE es en extremo variable, en cuanto a la dosis necesaria para alcanzarla y mantenerla en el tiempo. Ello está condicionado por

elementos de variabilidad individual de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de cada sujeto al biopreparado, la biodisponibilidad de los cofactores necesarios para la eritropoyesis y en la ERC-T la presencia de complicaciones asociadas.

Respuesta inadecuada y definición de resistencia a los AEE

Se debe sospechar en caso de la necesidad de aumento de las dosis de AEE para mantener un cierto nivel de Hb, la disminución progresiva en el nivel de Hb con la misma dosis de AEE, el fracaso para conseguir aumentar la hemoglobina o alcanzar el nivel de Hb establecido como meta para el paciente.

Resistencia a la EPOrHu: es la no obtención del nivel de Hb/Htc deseado, en presencia de depósitos de hierro adecuados y descartando otra causas de hiporespuesta a una dosis de EPOrHu de 300 UI/k/semana SC de 500 UI/k/semana IV luego de 6 meses de tratamiento.

Mencionamos a continuación las causas de la misma^{64,65,109,110,111}

--Déficit de hierro marcial o déficit funcional: el primero con ferritina e IST bajos y el segundo con hierro de depósito adecuado (IST baja con Ferritina normal o alta)¹²³

--Déficit de co-factores de la maduración: ácido fólico, vitamina B12, cobre, zinc, fosfatos.

--Trastornos hematológicos: hemoglobinopatías (talasemia, anemia de células falciformes), mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos.

--Bioincompatibilidad de la hemodiálisis o hemodiálisis insuficiente¹²¹.

--Nutricional: hipoalbuminemia, vinculada o no a estado micro inflamatorio¹²⁶.

--Condiciones inflamatorias agudas o crónica clínicas, pero en especial subclínica, caracterizada por la presencia de la proteica C reactiva elevada¹²², con bloqueo reticuloendotelial del hierro^{125,126}

--Intoxicación por aluminio: induce defectos en el empleo de hierro o interfiere en su disponibilidad^{65,66,129}

--Hiperparatiroidismo: fibrosis medular en general asociada a elevados niveles de hormona paratiroidea¹²⁷

--Otras: hipotiroidismo, hemólisis, hiperesplenismo, empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, quimio-terapia, o radioterapia.

Por último, luego de su analisis exhaustivo, puede ser considerada la valoración por un hematólogo y la realización de una biopsia de médula ósea^{64,111}

Adyuvantes a la terapia con AEE

--Terapia con Hierro

Debemos recordar que en la uremia la absorción digestiva de hierro es insuficiente, en especial sí existe un nivel de ferritina mayor a 50 ng/l. En los pacientes sin diálisis se puede iniciar con sales de hierro por vía oral entre 200 a 800 mg de hierro elemental/día. En los pacientes en diálisis la vía IV es la óptima, entre 50-100 mg/semanal¹²³.

Existe el peligro de la sobrecarga de hierro, se debe suspender su administración cuando la ferritina es superior a 500 ng/l. El exceso de hierro celular tiene un papel importante en numerosos estados patológicos; provoca hemosiderosis, disfunción cardíaca y hepática, e incrementa la oxidación y predispone a infecciones^{64, 65, 109, 111, 132}.

--Otros adyuvantes empleados:

-Dosis de hemodiálisis adecuada y óptimo estado nutricional

-Vitaminas a dosis farmacológicas: B12 1 mg/semana y ácido fólico 2 mg/semana, vitaminas C no se debe sobrepasar por vía oral la cantidad de 60 mg/día. En pacientes sometidos a nutrición parenteral considerar el déficit de cobre.

-L-Carnitina: pese a reportes en dicho sentido de como seleccionar a los enfermos para su empleo, no es concluyente la utilidad de su administración, 20 mg/kg IV al final de cada sesión de HD¹³³

-Acido ascórbico, en especial, ante déficit funcional de hierro, vigilando de cerca los niveles de oxalato, el tiempo de administración y la duración del tratamiento, se preconiza el empleo de 300 mg 3 veces/semana post diálisis^{134,135}

-Decanoato de Nandrolone, en la era pre AEE era de elección pero sus eventos adversos lo limitan y actualmente no se recomienda en las guías de buena prácticas para su uso¹³⁵

-Empleo de derivados de la vitamina D, se ha señalado mejora la anemia y reduce las necesidades de AEE^{127,129}

Costos de los AEE

Las EPOrhu son muy costosas, entre un 5% a 25% del presupuesto dedicado a los pacientes en hemodiálisis es destinado a cubrir su empleo^{107,121,122}, lo cual estimula la producción nacional de AEE como vía de garantizar su uso¹³⁶.

Gestión de Calidad en el empleo de AEE

Tratar de optimizar este tratamiento es una necesidad dado sus costos, por lo cual se establecen algunos elementos de control sobre su empleo

--Porcentaje de pacientes con hemoglobina objetivo superior o igual a 85%. En el numerador se expresan el número de pacientes con Hb media > 11 g/dLy en el denominador el total de pacientes que emplean AEE.

--Dosis media semanal de eritropoyetina: 100 a 125 (máximo 150) UI/Kg./semana.

--Porcentaje de pacientes con Ferritina: < 100 ug/l.: 15% y > 800 ug/l.: 12%.

--Índice de resistencia a los AEE: expresa la relación existente entre la dosis administrada de AEE y las concentraciones de hemoglobina mantenidas. Es la razón existente entre las UI de AEE empleado/Kg./semanal dividido entre el nivel de Hemoglobina del paciente (g/dL). Los valores del IR en una misma unidad de hemodiálisis varían de un paciente a otro y también en un mismo paciente a lo largo del tiempo. Estos valores pueden ir desde 0, en los pacientes capaces de mantener unas cifras de Hb adecuadas mediante la eritropoyetina de producción endógena, hasta valores superiores a 50 UI/Kg./semana/g/dL, en pacientes a los que ni siquiera administrándoles dosis muy altas de AEE (más de 300 UI/Kg./semana) se logran las concentraciones de Hb deseadas¹³⁹

El incremento de la hemoglobina se puede alcanzar a expensas de una dosis superior de AEE lo cual puede ocultar problemas de calidad inherentes al proceder de hemodiálisis o inclusive una atención médica superficial y no adecuada y predisponer a las complicaciones.

5.- ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA EN CUBA

Los ensayos clínicos han permitido un mejor control de la ERC en sus diferentes aspectos y lograr mejores resultados en la atención de estos enfermos tanto en su etapa de prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal, y se contribuye así a mejorar su calidad de vida.

Para la especialidad de Nefrología en Cuba se ha garantizado contar con los productos farmacéuticos básicos para el desarrollo de este costoso programa, sustituyendo importaciones y generando exportaciones.

El 14 de junio 1998 se inició el ensayo clínico comparando la EPOrHu cubana, con Recormon, sin albúmina, líder en el mercado. Este estudio demostró que la EPOrHu cubana aplicada en 24 pacientes y durante nueve meses, al ser comparada con la EPOrHu de referencia, alemana, Neo-recormon tenía un comportamiento similar en cuanto a su eficacia en la corrección de la anemia renal, seguridad y beneficios cardiovasculares^{24,25,26}

El comportamiento de los niveles de hematocrito inicial-final para Neo´Recormon pasó de 22,6 V% a 31,0 V% con una dosis final de EPOrHu de $25,8 \pm 12,4$ UI/Kg./dosis. Para la EPOrHu cubana el comportamiento del Htc, de 21,8 V% a 31,4 V% con una dosis final de EPOrHu de $25,8 \pm 15,3$ UI/Kg./dosis

Los beneficios cardiovasculares demostrados luego de nueve meses con la EPOrHu cubana estuvieron dados por la demostración al ecocardiograma de una mejoría de la hipertrofia ventricular izquierda en un 18% y en la prueba ergométrica por un incremento en el tiempo de ejercicio en un 26%, del consumo de oxígeno en un 30%, de la capacidad funcional en un 15% y de la resistencia al ejercicio en un 8% y disminución en el grado de fatiga física en un 18%.

Los beneficios sobre hormonas seleccionadas fueron publicados igualmente¹⁰. Ya en el año 2000 estaba generalizada a todo el país de manera gratuita para el empleo de todos los pacientes que la requiriesen en planes dialíticos. La eficacia de su extensión en los pacientes en el INNEF fue motivo de publicación en el 2003²⁵

Disponiendo de este producto, en Cuba, las Guías de Buenas Prácticas en hemodiálisis plantean alcanzar un Htc ≥ 30 V% y de Hb superior a 10 g/dL

Ya señalamos como el ior®-EPOCIM, constituye el medicamento líder en las exportaciones del CIM y es comercializada a países de Centro y Sudamérica, Asia

y Medio Oriente^{20,24} La seguridad de su empleo, comercializado en más de 14 países fue publicada por el autor²⁶.

Con la finalidad de cubrir las crecientes necesidades de su utilización en etapa prediálisis, así como otras indicaciones y mercados, se validó otra eritropoyetina recombinante humana cubana, producida en esta ocasión por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), comercializada como Heberitro, a partir del 2005; cuyos resultados también fueron publicados por el autor de esta tesis¹³⁷.

El ensayo clínico paralelo, aleatorizado, a doble ciega, para evaluar parámetros en lo farmacocinético y farmacodinámico de la Heberitro del CIGB con la EPREX consistió en la administración del medicamento mediante inyección subcutánea única de 100 UI/Kg. A partir de este momento durante las primeras 120 horas; se efectuaron 12 mediciones sobre los niveles de la proteína en suero, sin detectarse diferencias clínicamente relevantes, en los parámetros farmacocinéticos (AUCinf: 6935 vs. 6946) y la concentración máxima (142.8 mUI/L vs. 126.3 mUI/L), aclaramiento (Cl: 0.156 mL/h Kg vs. 0.154 mL/h Kg.), biodisponibilidad absoluta (Fa: 0.44 vs. 0.45), y fracciones absorbidas (Fabs: 0.76 vs.0.74) para ambas formulaciones, todo lo cual permitió efectuar su registro, y desde junio de 2007 es empleado en el país, en Nefrología, así como otras indicaciones.

En un trabajo de terminación de residencia¹³⁸, realizado en el INNEF, se expone la experiencia en el empleo de EPOCIM durante 6 años en la Unidad de Hemodiálisis Ambulatoria del propio centro con el objetivo de describir el manejo y resultados de su uso. Para ello, se realizó un análisis descriptivo, prospectivo, observacional en 200 pacientes hemodializados, quienes cumplieron un año de tratamiento con ior®EPOCIM.

Los datos sobre los aspectos hematológicos, metabolismo del hierro, transfusiones, eventos adversos y complicaciones se tuvieron en cuenta, previo al inicio del tratamiento y a los 4 y 12 meses de iniciado éste. En el estudio, se determinó la presencia de eventos adversos. Como resultados, señalamos que al inicio el Htc promedio fue de 22.6V%; al 4to mes, 31.4V% y al 12vo mes, 32.9V%; el número de pacientes transfundidos disminuyó desde 98% (T-0) hasta 6.5% (T-12). Al inicio del tratamiento 98% de los pacientes presentaban cifras de Htc < 28V% y a los 12 meses solo 9%. A los 4 meses, 46% tenían cifras de Htc > 33V% y a los 12 meses, 61%. La ferritina y el índice de saturación de la transferrina disminuyeron a lo largo del estudio, el evento adverso más frecuente fue la HTCA, la trombosis venosa de la vía de acceso vascular no se incrementó. La HVI mejoró en todos los pacientes, fundamentalmente en los que tenían Htc > 30V% (por ciento de regresión 15.6)

En este estudio, el riesgo de hospitalización para estos enfermos se incrementó en la medida en que el grado de anemia era superior. Ello significó para los enfermos con un Htc < 30V%, un 44% de incremento de hospitalización; para los enfermos con Htc, entre 30-32V%, el riesgo fue de 22% más; por último, para el grupo con Htc ≥ 33V%, solo un 9%.

El riesgo relativo de mortalidad, en estos mismos grupos, fue de 65% mayor para pacientes con un nivel de Htc < 30V%, 23%, con Htc 30-32V% y de 8% de riesgo, con Htc. ≥ 33V%.

Internacionalmente, el empleo de transfusiones debe ser mínimo, tanto en la pre EPOrHu como en la actualidad¹³⁹, las que no se deben considerar al obtener el Índice de resistencia a los AEE¹⁴⁰. Cuando se parte de niveles extremadamente bajos de hemoglobina, o cuando la anemia es sintomática u ocurre un

agravamiento agudo de la misma por sangramiento, hemólisis, es necesario transfundir, aún conociendo que puede provocar que la respuesta al empleo de la EPOrHu demore varias semanas más al actuar como un inhibidor de la eritropoyesis^{64, 65}

En el estudio referido en el INNEF, en la etapa previa al inicio con ior®EPOCIM, la inmensa mayoría de los enfermos, se transfundieron, lo que disminuyó en la fase de ajuste, y en el transcurso de los 4 a los 12 meses, período en el cual sólo 13 pacientes requirieron transfusiones, motivado por las siguientes razones: en 3 enfermos por sangramiento digestivo alto, 2 por estallamiento de la fístula arteriovenosa, 2 por intervenciones quirúrgicas (nefrectomía), y 6 enfermos se transfundieron por criterio médico, al presentar síntomas posiblemente relacionados con Htc menores de 28 V%.

En todo ello, los resultados internacionales de múltiples estudios clínicos, consolidados en las guías de buenas prácticas sobre su empleo en estos pacientes, estableciendo niveles de evidencia similares^{64,109,110,111} por ejemplo, las guías europeas de Buenas Prácticas señalan que en los pacientes analizados se cumple el criterio de hemoglobina en 60,8% al cuarto mes, en diálisis, y al año, 65,2% de los pacientes⁶⁵.

El comportamiento de la fármaco vigilancia de las EPOrHu nacionales y el comportamiento de los niveles de Hb alcanzados en el último corte del registro cubano de Nefrología, motivo de otras publicaciones, demostró, en los 2 347 pacientes prevalentes, independientemente de su tiempo en hemodiálisis, una respuesta acorde a lo esperado en nuestras guías de buenas prácticas, con un 72,7% de enfermos con hematocrito > de 30%. Además, no se produjo la aplasia

pura de células rojas secundaria o inducida por EPOrHu, sobre cuya posibilidad se mantiene una estricta vigilancia^{26,141}

Todo lo anterior demuestra la seriedad y rigor científico que avala la eficacia y seguridad de las formulaciones cubanas de EPOrHu con albúmina y permite pasar a validar una nueva EPOrHu, de superior calidad, sin albúmina, con mejores propiedades inmunogénicas, potencialmente más segura y que cubre los requerimientos actuales exigidos por múltiples países en sus regulaciones para la importación de fármacos y biopreparados al respecto. Ello constituye la culminación del desarrollo de la primera generación de las EPOrHu en Cuba y es el objetivo del ensayo clínico da lugar a esta tesis.

Resumen del capítulo

La hemodiálisis ha prolongado la vida de millones de pacientes que de otra manera hubiesen muerto por la enfermedad renal crónica terminal, lo que significa un hito en la historia de la medicina. Se ofrecen los elementos para conocer este problema de salud, su relación con las enfermedades crónicas no transmisibles y su clasificación. Se profundiza sobre las características de la anemia renal a ella asociada, el desarrollo de los factores estimulantes eritropoyéticos para su tratamiento, tanto internacional como nacionalmente, la realización del ensayo clínico inicial efectuado en el INNEF, que permitió su registro, generalización y posteriormente, la exportación de ior®EPOCIM por el Centro de Inmunología Molecular de Cuba, a más de 14 países y el porque se considera el avance más trascendental para estos pacientes luego del inicio de la diálisis sustitutiva.

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

1. Diseño del estudio

Tipo de ensayo: Ensayo Clínico fase III monocéntrico, abierto, a doble ciegas, controlado y aleatorizado.

Universo: Se incluyeron ciudadanos cubanos de ambos sexos con antecedentes de anemia por ERC-V, eliminada gracias a ior®EPOCIM, incluidos en el Programa Nacional de Diálisis y que se hemodializaban en el centro asistencial que participó en la investigación.

Se seleccionaron pacientes con niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dL y que estén recibiendo dosis estables de ior®EPOCIM con el objetivo de determinar la capacidad de los pacientes de mantener tales niveles de hemoglobina después de la conversión de ior®EPOCIM a EPOSA.

Método

En este ensayo clínico, diseñado para demostrar la eficacia de EPOSA para un período de 12 semanas de tratamiento, se incluyeron 60 pacientes en diálisis que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión.

Estos pacientes no presentaban anemia, ya corregida por el empleo de dosis estables de ior®EPOCIM.

Del total de enfermos que cumplían los criterios de inclusión se realizó un listado consecutivo. Todos recibieron la información necesaria para decidir su participación en el estudio (Anexo), el propósito del mismo, los procedimientos a ejecutar, los beneficios esperados, los riesgos potenciales e inconvenientes. Se obtuvo, en todos los casos, el consentimiento informado por vía escrita, según establecen las normas de Buenas Prácticas Clínicas y se completaron los modelos de Inclusión y Evaluación Inicial del Cuaderno Recogida Datos (CRD, anexo).

Los pacientes incluidos recibieron aleatoriamente EPOSA (grupo A) o ior®EPOCIM (grupo B). Se utilizó la aleatorización en este estudio con el objetivo de evitar el sesgo de asignación del tratamiento a los pacientes incluidos en el ensayo y para incrementar la probabilidad de que las características individuales de los pacientes sean igualmente homogéneas entre los grupos.

El esquema de aleatorización fue generado en forma automática en un ordenador y se mantuvo con acceso estrictamente confidencial a las personas del Centro Productor. En el sitio de la investigación, INNEF, existió un sobre sellado con el nombre de cada paciente y su número de identificación, el que sería abierto solo en caso de aparecer algún EA Grave y de esta manera conocer el producto empleado.

En el protocolo de investigación, estuvo previsto que todos los pacientes incluidos continuaran con la misma dosis que venían recibiendo de ior®EPOCIM. El tratamiento para el ensayo se mantuvo por 12 semanas, EPOSA o ior®EPOCIM, según la asignación aleatoria.

Una vez establecido, que el sujeto cumplía con los criterios de selección, se procedió a entregar, el listado aleatorio con los bulbos que contenían el número de inclusión del paciente, a la Enfermera Responsable de la dispensación de los productos. Los bulbos eran indistinguibles y contenían similar rotulado, reflejaban en el exterior el número de inclusión del paciente, de acuerdo con la asignación de tratamientos establecida en la lista aleatoria.

Los medicamentos se almacenaron entre 2 y 8 grados centígrados. La manipulación del producto se realizó por personal capacitado, que habitualmente labora en la administración de este medicamento como un tratamiento concomitante indispensable para los pacientes en hemodiálisis. La enfermera

encargada llevó el control de la recepción y dispensación del medicamento para los pacientes. Se administró siempre en el sitio clínico, luego de cada sesión de diálisis. Se llevó un Registro de su aplicación, frecuencia de administración y dosis, para todos los pacientes sometidos al estudio.

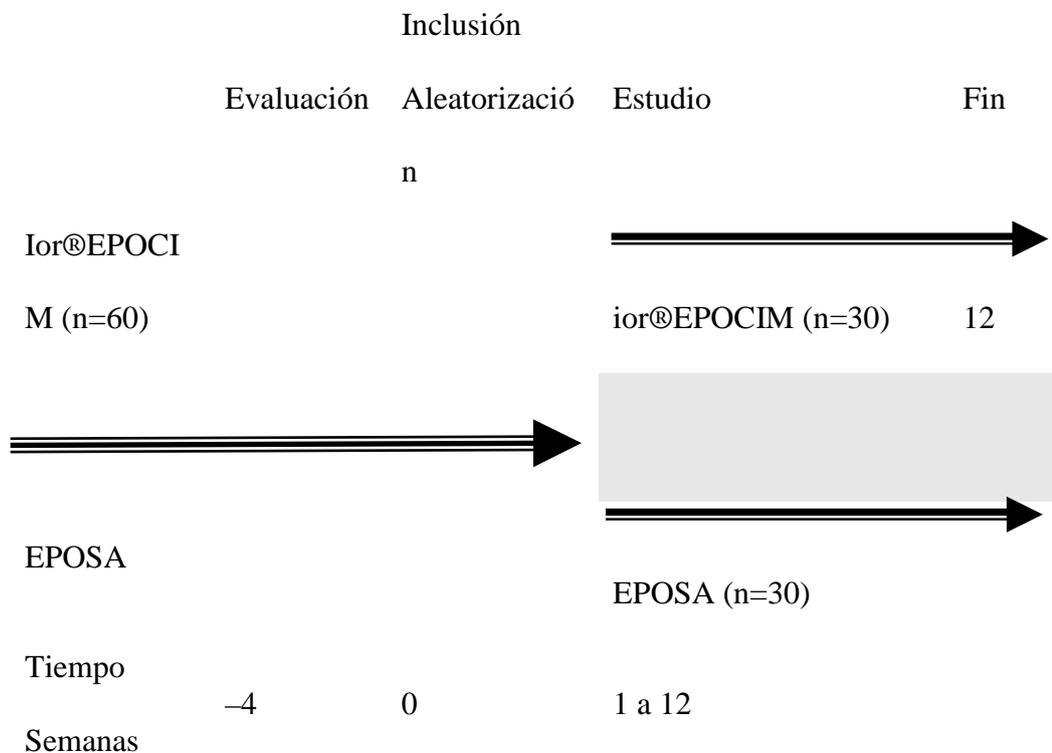
Después de la evaluación inicial, los pacientes tratados con ior®EPOCIM fueron randomizados para recibir uno o el otro tratamiento. No existió un período de ventana sin EPO (frío) por no ser éticamente permisible. Ambos grupos de 30 pacientes cada uno, recibieron tratamiento por un período de 12 semanas, con una frecuencia de 2 o 3 veces por semana, según el mismo esquema de tratamiento previo con ior®EPOCIM, En dicho tiempo, dada la farmacocinética de la EPO se garantizó que la respuesta obtenida al final del estudio se debió al producto empleado para cada grupo.

Todos los pacientes continuaron con la dosis habitual que recibían, la relación de la dosis fue continuar a partir de la aleatorización 1:1.

El medicamento era administrado por la enfermera, según la dosis prescrita y el número del paciente rotulado en cada bulbo, indistinguibles de otro modo entre sí. De inmediato, escribía en el CRD, la fecha y dosis administrada.

Periódicamente, se supervisó en el sitio clínico de investigación y el local de administración del producto, que el bulbo que contenía el rótulo con el código de identificación, y era administrado por la enfermera, correspondía al paciente, quien en el listado aleatorio tenía ese mismo número o código de identificación.

Diagrama del diseño



2. Selección de sujetos

Criterios de diagnóstico:

Pacientes portadores de una ERC-T estables en el proceder de hemodiálisis, con diagnóstico anterior de anemia renal y que hubieran recibido tratamiento con Ior®EPOCIM para su corrección al menos durante seis meses, con una respuesta favorable a la misma, acorde a la guía cubana de buenas prácticas en hemodiálisis, expresada en mantener valores de hemoglobina 10 g/dL y de hematocrito iguales o superiores a 30 V % en los últimos tres meses previos a su inclusión en el estudio.

Criterios de Inclusión

- Pacientes que otorgaron su consentimiento de participación en el estudio por escrito.
- Pacientes con edad superior a los 18 años
- Pacientes con tratamiento sustitutivo por hemodiálisis estable por un período mínimo de 6 meses.
- Pacientes que se encontraban recibiendo ior® EPOCIM para el tratamiento de la anemia asociada a ERC, que mantuvieran niveles iguales o superiores a 30V% de Hematocrito (Hemoglobina 10 g/dL), no dependiente de transfusiones sanguíneas y con una dosis estable de ior® EPOCIM durante, al menos 3 meses,.

Criterios de exclusión

- No cumplir con el criterio básico: Hb < de 10 g/dL por 3 o más meses.
- Pacientes mujeres, en edad fértil, que no estuvieran utilizando métodos anticonceptivos.
- Pacientes con hipertensión arterial no controlada (presión sistólica \geq 180mm Hg. o presión diastólica \geq 120mm Hg.).
- Pacientes que recibieron tratamiento con inmunosupresores, andrógenos o esteroides anabólicos en el mes previo a la inclusión.
- Pacientes con antecedentes de epilepsia.
- Pacientes con sepsis o infección activa.
- Pacientes con enfermedades hematológicas: sicklemlia, síndromes mielodisplásicos, trastornos de la coagulación o sangramiento activo.
- Pacientes con diagnóstico de tumor maligno o terapia anticáncer.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a productos derivados de células de mamíferos.

--Pacientes con enfermedad psiquiátrica descompensada.

--Pacientes con alcoholismo o drogadicción en los dos años previos a la evaluación para inclusión.

Criterios de interrupción del tratamiento o de salida

--Abandono voluntario del sujeto.

--Aparición de alguno de los criterios de exclusión.

--Por decisión del investigador clínico en cualquier momento cuando la incidencia o severidad de los eventos adversos en este estudio indicaran un riesgo potencial causado por el tratamiento con este medicamento.

--Pacientes que requirieran ser sometidos a trasplante renal.

--Fallecimiento del sujeto.

--Violación del protocolo.

--Pérdida del seguimiento.

3. Tratamiento

Los pacientes incluidos recibieron aleatoriamente EPOSA (grupo A) o EPOCIM (grupo B), a doble ciega. Ambos grupos recibieron tratamiento por un período de 12 semanas.

Frecuencia: La misma que el enfermo tenía previa a la aleatorización; es decir, una, dos o tres veces por semana.

Cantidades a inyectar: Recibieron un rango de dosis entre 20-200 UI/Kg. de peso corporal, en una correspondencia 1 UI: 1 UI a partir de la aleatorización.

Vía de administración: Subcutánea, de forma ambulatoria, luego de cada sesión de hemodiálisis.

Dosis administrada: Se utilizó una dosis entre 20-200UI/Kg. de peso corporal, según lo establecido en el protocolo de investigación y teniendo en cuenta que se debía mantener la dosis habitual de EPO que recibía el paciente.

Variación de la dosis administrada (ajustes de dosis)

Para reducir el sesgo relacionado con la adopción de decisiones de los investigadores de realizar ajustes de dosis, basado en la respuesta clínica del sujeto, se estableció que sólo se efectuaría variación en relación a las unidades por Kg de peso corporal y excepcionalmente incremento de la misma para aquellos casos en los que la Hemoglobina hubiera disminuido a 8 g/dL o menos; es decir, lo más idóneo para la comparación de las formulaciones, y así cotejar los niveles de hemoglobina con la dosis de EPO que presentó cada paciente antes de su inclusión y en la valoración final.

Para el caso en que el valor del hematocrito sobrepasara 36%, se disminuiría la dosis de EPO en 25 %, a partir de ese momento.

Asignación a los tratamientos.

Cegamiento. Se realizó un ensayo a doble ciega para evitar el sesgo de asignación del tratamiento por los investigadores. Posterior a la confección de la lista aleatoria, generada automáticamente en un ordenador, se etiquetaron los bulbos por el Centro Promotor. Cada bulbo contenía externamente el código de identificación del paciente, y la enfermera responsable de la dispensación fue la encargada de distribuir los medicamentos a cada paciente incluido según su número de inclusión.

Se elaboraron también sobres sellados los cuales contenían el Nombre del ensayo clínico y el código de Identificación del paciente. El sobre, en el exterior y en su interior contenía el tratamiento que recibiría el paciente de acuerdo a su código de

Identificación, esto se hizo con el objetivo de conocer el tratamiento asignado cuando un paciente presentara evento adverso con peligro para su vida, solamente el investigador principal, era la persona autorizada a abrir el sobre para conocer el tratamiento recibido e informar inmediatamente el evento adverso al Centro Promotor.

Tratamiento concomitante

Todas las condiciones patológicas coexistentes en los pacientes, fueron tratadas de acuerdo con las normas terapéuticas de la institución y a discreción del investigador. Todos los tratamientos concomitantes recibidos por el paciente durante el ensayo clínico fueron registrados en este modelo del CRD.

El suplemento de hierro fue administrado siguiendo las pautas habituales.

Todos los nuevos medicamentos indicados por la aparición de una condición patológica o empeoramiento de una condición preexistente, quedó registrada en las páginas del CRD.

4. CARACTERIZACIÓN (COMPOSICIÓN) DE LOS PRODUCTOS EMPLEADOS

Medicamento en estudio: EPOSA

Componentes de la formulación final	Concentración	Función
Eritropoyetina humana Recombinante tipo Alfa	2 000 UI/mL	Principio Activo
Alanina	1 mg/mL	Estabilizador
Glicina	2 mg/mL	Estabilizador
Ácido glutámico	2 mg/mL	Estabilizador
Fosfato de sodio dibásico	9,94 mg/mL	Como tampón
Cloruro de sodio	2,9 mg/mL	Como tampón
Polisorbato 20	0.220mg/mL	Evita la absorción al cristal
Agua para inyección	csp 1 mL	Disolvente

Medicamento líder: ior® EPOCIM

Componentes de la formulación final	Concentración	Función
Eritropoyetina Humana Recombinante	2 000 UI/mL	Principio Activo
Albúmina humana	2,5 mg/mL	Estabilizante
Citrato de sodio	5,8 mg/mL	Tampón
Cloruro de sodio	5,8 mg/mL	Tampón
Ácido cítrico	0,069 mg/mL	Tampón
Polisorbato 20	0.22 mg/ml	Evita la absorción al cristal
Agua para inyección	csp 1 mL	Disolvente

El CIM se responsabilizó con la obtención y entrega de ambos productos, utilizándose un solo lote de cada medicamento para cada grupo del estudio (EPOCIM-lote 030416, EPOSA-lote 1160402).

El Departamento de control de la calidad del CIM, realizó los ensayos de control para la liberación de ambos productos y el Departamento de aseguramiento de la calidad revisó el expediente de lote y los resultados de los ensayos para ver el cumplimiento de las especificaciones de calidad y liberar el lote para el ensayo clínico.

Los medicamentos se almacenaron entre 2 y 8 grados centígrados, en el refrigerador del cubículo de enfermería, de la sala de hemodiálisis del INNEF. Para la manipulación del producto se tuvieron en cuenta las normas de seguridad para trabajar con productos de uso endovenoso en humano, se trabajó con jeringuillas estériles y desechables. La manipulación del producto se realizó por personal capacitado (Licenciada en enfermería de la sala de HD, persona designada para ello) y que habitualmente labora en la administración de este medicamento como un tratamiento concomitante indispensable para los pacientes en HD.

Se tuvieron en cuenta, además, las normas para trabajar con estos productos biológicos, como, por ejemplo, que el contenido del bulbo de ambos productos no

debe ser agitado, pues un movimiento vigoroso puede desnaturalizar la glicoproteína y afectar su actividad.

Los bulbos de ior® EPOCIM y EPOSA fueron suministrados y etiquetados por el Centro Promotor, reflejando en el exterior el número de inclusión del paciente, de acuerdo con la asignación de tratamientos considerando la lista aleatoria.

5. ETICA MEDICA

El ensayo previo a su ejecución, fue sometido a revisión por el Comité de Ética en la Investigación Científica y el Consejo Científico del Instituto de Nefrología. Una vez emitida documentalmente dicha aprobación, se presentó el expediente de solicitud del ensayo al CECMED, como autoridad reguladora de medicamentos que autorizó el inicio del ensayo según establecen las buenas prácticas clínicas. El CECMED efectuó 4 inspecciones in situ y se emitieron informes al Comité de Ética y a la Dirección del INNEF, con una periodicidad inicial, bimensual, y final. Este ensayo clínico fue realizado de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y sus posteriores modificaciones, además con las Guías Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos, de 1992 y con los requerimientos de la agencia reguladora nacional (CECMED).

El paciente recibió la información necesaria para decidir su participación en el estudio, por vía escrita (Anexo) y oral. No se consideró un lenguaje técnico, sino práctico y comprensible para el paciente. Se dio al mismo el tiempo suficiente y la oportunidad de preguntar acerca de los detalles del ensayo para decidir si participaba o no en él, además se le explicó la posibilidad de abandonar el ensayo, cuando lo deseara y que la información relacionada con su identidad iba a ser tratada de manera confidencial, mediante códigos de identificación asignados al inicio del estudio.

Los sujetos fueron identificados, en el Cuaderno de Recogida de Datos y en cualquier otro documento del estudio, solamente por el número que les fue asignado y por sus iniciales.

6. EVALUACIONES

Evaluaciones efectuadas:

Se realizaron 4 evaluaciones durante el estudio: La evaluación inicial en la semana cero, antes de iniciar tratamiento; dos evaluaciones durante el estudio, en las semanas 4 y 8 de tratamiento y la evaluación final, en la semana 12, al concluir el tratamiento. Después de la evaluación inicial, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con ior®EPOCIM o con EPOSA en cada grupo de tratamiento.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Variable primaria de eficacia y equivalencia terapéutica

Se consideró como variable principal para medir la eficacia del medicamento en estudio, con respecto al control, el nivel de hemoglobina/hematocrito a las 12 semanas de tratamiento.

Se estableció que existiría equivalencia terapéutica entre ambos tratamientos en caso de que la media del valor de hemoglobina (Hb) y la media del hematocrito (Htc) no diferían en más de 1g/dLy 3V% respectivamente, al comparar los grupos entre sí, luego de las 12 semanas de tratamiento.

Las determinaciones hematológicas fueron realizadas en autoanalizadores hematológicos en el Instituto de Nefrología. Las determinaciones relacionadas con la Ferritina y el hierro sérico fueron realizadas por personal especializado en esta técnica, del Hospital Hermanos Ameijeiras.

Datos de la respuesta individual:

--Respondedor: Aquel sujeto que mantuviera el valor de hematocrito igual o superior al valor inicial (30V%), al finalizar el tratamiento.

--No respondedor: aquel que al final del estudio el valor de hematocrito fuese inferior a 30V%.

Se analizó el índice de resistencia a la EPOrHu (IR-EPOrHu), determinado como el cociente entre la dosis semanal administrada de la EPOrHu a los pacientes de cada grupo por kilogramo de peso y la concentración de hemoglobina (UI/Kg./semana/g/dL) a lo largo del seguimiento, y se comparó además el mismo, según los datos de la respuesta individual (respondedor vs. No respondedor).

Otras variables de control consideradas

Edad, sexo, raza, peso, dosis de EPORHu, transfusiones sanguíneas.

Química sanguínea: Ferritina, Transferrina, Hierro sérico en el Hospital “Hermanos Ameijeiras” (sitio colaborador) Se realizaron en un Autoanalizador hematológico Hitachi, en laboratorio acreditado.

Otros parámetros bioquímicos analizados fueron: Creatinina, Urea, Glucosa, TGP, TGO, Albúmina, Calcio, Fosfato. Autoanalizador bioquímico Hitachi 902.

Se estandarizó el método para la toma de muestras del estudio y se tuvo en cuenta la extracción siempre antes de la diálisis y a media semana. La obtención de la muestra se hizo inmediatamente después de la canalización del extremo venoso y antes de la administración de heparina. Se mantuvieron medidas de asepsia apropiadas para el procedimiento.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Eventos Adversos.

Un EA es toda experiencia no deseable, nociva o patológica que ocurre a un sujeto durante su participación en un ensayo clínico, se considere o no relacionado con el

fármaco en investigación e indicado por signos, síntomas o cambios en los parámetros de laboratorio o clínicos.

Esta definición incluye enfermedades intercurrentes o lesiones, exacerbación de condiciones preexistentes y los eventos que ocurran como resultado del retiro de un medicamento, abuso o sobredosis.

Monitoreo y registro de todos los EA

La información recogida abarca los acápites: ocurrencia de algún EA en el sujeto, descripción del EA, duración del EA, tratamiento aplicado, intensidad del EA, relación de causalidad, actitud seguida ante la aparición del EA, resultado del tratamiento aplicado para contrarrestar el EA.

Monitoreo de parámetros de laboratorio como otra variable de seguridad

Hematología: Hemoglobina, Hematocrito, Leucocitos, Eritrocitos. Cada cuatro semanas.

Química sanguínea: Creatinina, Glucosa, TGP, TGO, Albúmina, Calcio, Fosfato, Ferritina, Transferrina, Hierro. Inicial y final.

Anticuerpos anti EPO. Inicial y final.

Monitoreo de Signos Vitales como otra variable de seguridad

Presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria y cardíaca, en cada sesión de tratamiento.

Conducta Clínica a seguir frente a EA

Para el tratamiento de cualquier evento adverso se indicó al paciente el tratamiento acorde al mismo. Si el EA, por su gravedad, amenaza la vida del enfermo, se estableció se debía proceder a abrir el sobre con el nombre del paciente y su número de identificación, sellado hasta ese momento, para conocer el producto empleado y realizar el Reporte expedito de EA Grave (anexo).

7. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS

Registro de la información

El investigador principal, autor, fue el encargado de ejecutar y supervisar todas las etapas del proceso.

A partir del “Cuaderno del Investigador”: se establecieron como datos de la investigación los siguientes documentos:

Anexo 2.a- Registro de pacientes incluidos y no incluidos

Anexo 2.b- Registro del paciente.

Anexo 2.c- Registro para el control de la dispensación

Anexo 2.d- Hoja de información al paciente

Anexo 2.e- Consentimiento informado

Anexo 2.f- Cuaderno de Recolección de Datos (CRD) (resumido según documento original). Durante el ensayo este constó de los modelos de inclusión, de evaluación inicial, de evaluación durante el tratamiento, de evaluación final, de cumplimiento del tratamiento, de interrupción de tratamiento, de eventos adversos, de tratamiento de los eventos adversos, de tratamiento concomitante

Anexo 2.g-.Reporte expedito de reacciones adversas inesperadas y graves.

El llenado de los modelos se realizó por el investigador clínico que atendió al paciente. Cada modelo se llenó por duplicado para que de esta forma se quedara una copia en el sitio clínico y la otra se entregó al CENCEC, que deben ser conservadas durante 15 años.

La enfermera responsable de la dispensación fue la responsable de la administración del tratamiento al paciente y del llenado del duplicado del modelo de cumplimiento del tratamiento perteneciente al CRD.

Los modelos debían ser llenados en su totalidad, cumpliéndose lo establecido en las “Instrucciones para el llenado, revisión y corrección de los CRD”, para asegurar la calidad de la entrada de la información en las Bases de Datos, su posterior procesamiento, análisis estadístico y obtención de los resultados finales.

En las visitas del CENCEC y del CECMED se verificó la adecuada inclusión de los pacientes, se revisaron los consentimientos informados, se cotejó que los datos registrados en los CRD coincidieran con la información primaria contenida en las historias clínicas. Se revisó el completamiento de las Hojas de Control Individual de la Hemodiálisis, en las que se recogen los signos vitales y algunos eventos adversos que pueden presentarse durante la hemodiálisis de cada paciente. Además se inspeccionó el modelo correspondiente al cumplimiento del tratamiento de cada uno de los incluidos en el estudio. Por último, también se chequeó el control en la farmacia hospitalaria de los productos, el control de temperatura de los medicamentos para su almacenamiento y conservación y la dispensación de los medicamentos por la enfermera.

El investigador principal, autor, fue el encargado de supervisar que se administrara a cada paciente el bulbo que contenía el rótulo con su código de identificación, lo que además fue supervisado por el CENCEC y controlado por el CECMED para garantizar el aseguramiento de la calidad en el ensayo clínico, con el objetivo de comprobar la correcta ejecución de la investigación a través de la adhesión al protocolo y a las Buenas Prácticas Clínicas.

8. MÉTODOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS. TAMAÑO DE MUESTRA

Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra fue estimado basándose en el parámetro primario de eficacia que es el valor de la hemoglobina al final del tratamiento. Los datos de la

literatura reportan que la variabilidad de la hemoglobina en el tiempo entre 1,3 a 1,5 g/dL en 8 semanas de tratamiento ERC-5 en hemodialisis¹⁴².

Para ello se utilizó el software Calcul de Tamany de Mostra, Versión 1.1 de Barcelona, con los siguientes parámetros:

Nivel de significación (alfa= 0.05).

Potencia (1-beta=0.8).

Desviación estándar de la hemoglobina (sigma=1.3g/dL).

Diferencia a detectar (d=1g/dLhemoglobina, d=3% hematocrito).

Para lo cual se obtuvieron 27 pacientes por grupo sin considerar el porcentaje de pérdida. Considerando 10% de pérdida de pacientes durante el estudio, que debía ser contemplado, se obtuvieron 30 pacientes por grupo. Para un tamaño definitivo de 60 pacientes en total.

Análisis estadístico realizado

El plan estadístico constó de dos etapas fundamentales: en la primera se realizó una exploración de los datos para describir el comportamiento de las variables de interés en la investigación. En la segunda se estimó la eficacia de EPOSA en relación al producto líder.

A partir de los modelos señalados del CRD, los datos fueron introducidos en una Base de Datos (BDs) confeccionadas con este propósito en el sistema EPI- INFO. Los datos se introdujeron de manera doble y separada (por dos operadores diferentes) por lo que se obtuvieron dos BDs con la misma información. Ambas BDs fueron comparadas de forma automatizada utilizando el módulo Validate del sistema EPI-INFO. El listado resultante de esta comparación contiene las diferencias entre las dos bases, las cuales fueron comparadas y rectificadas con los

datos registrados en los CRDs. Con este proceso se garantizó la limpieza de los datos incorporados en las bases que posteriormente fueron utilizadas en el análisis estadístico.

La etapa exploratoria se realizó con el objetivo de describir el comportamiento global de las principales variables registradas en el estudio, determinar la existencia de valores inconsistentes y datos faltantes (perdidos) y fuera de rango. El tipo de análisis se realizó de acuerdo a la naturaleza de las variables o sea cuantitativa o cualitativa y a al tipo de escala de medición: nominal, ordinal o de intervalo.

En esta etapa se trabajó con las variables descriptivas de la muestra, la variable de eficacia y las variables de seguridad. Se realizó un especial énfasis en las variables relacionadas con la seguridad.

Se realizaron gráficos que muestran el comportamiento de la variable hemoglobina en cada uno de los pacientes a través de las 12 semanas del tratamiento. Esto permitió presentar con claridad la influencia del medicamento en los pacientes. El análisis se realizó por intención de tratar.

Comparabilidad de datos iniciales:

Los datos demográficos y otras características iniciales tales como edad, sexo, raza y evaluaciones de laboratorio fueron resumidas y tabuladas por grupo de tratamiento.

Las variables continuas fueron analizadas por estadísticos descriptivos que incluyen tamaño de muestra, media, mediana, desviación estándar, mínimo y

máximo. Las variables discretas fueron analizadas utilizando tablas de contingencia (frecuencia y porcentaje).

Análisis de Eficacia

Los niveles de hemoglobina y hematocrito inicial - final del ensayo se analizaron por grupo de tratamiento. El efecto del tratamiento (diferencia media de los tratamientos) fue estimado a partir de ellos.

El valor final de la hemoglobina fue aquel que se alcanzó en la visita No. 12 o en el caso de salida del ensayo fue el último valor obtenido. El valor inicial se definió como el último disponible inmediatamente antes de la aleatorización.

El análisis se realizó por “intención de tratar”. Se estableció la equivalencia cuando el 95% del intervalo de confianza del efecto estimado del tratamiento está completamente dentro del rango de equivalencia establecido. El rango de equivalencia que se aceptó fue + 1g/dL para la hemoglobina y ± 3 % para el hematocrito.

Análisis de Seguridad

Los EA, tratamiento concomitante y datos de laboratorio se resumieron y fueron comparados por grupo de tratamiento.

La incidencia de EA, relacionados con tratamiento, EAG, EA que producen discontinuación del tratamiento en estudio fueron presentados por grupo de tratamiento.

Los EA se expusieron por grupo de tratamiento según el porcentaje de pacientes que presenten EA, según el sistema corporal donde se presenten los EA. También se analizó la severidad y relación de causalidad de los EA.

Los datos de laboratorio se presentaron por grupo de tratamiento, número y porcentaje de pacientes con valores de laboratorio fuera de los rangos pre-establecidos en el laboratorio de la institución donde se realizó el ensayo.

Para el análisis de la inmunogenicidad se determinó en el tiempo 0 y a las 12 semanas los valores de anticuerpos anti EPO. Los mismos en las muestras fueron medidos mediante una técnica de ELISA (Quantikine® IVD®, R&D System, Inc, Minneapolis).

A los valores de absorbancia obtenidos para cada muestra se les restó el del control negativo. El valor resultante se comparó con el valor de corte, que se definió como el valor promedio del control negativo menos dos veces su desviación estándar y se consideraron negativos aquellos valores inferiores al valor de corte.

Estas determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Ensayos Clínicos del CIGB, como centro colaborador, utilizando las Buenas Prácticas de Laboratorio. La metodología empleada fue previamente validada por el departamento de Aseguramiento de la Calidad del CIGB.

Resumen del capítulo.

Se expone todo el diseño metodológico del EC, criterios empleados, principios éticos y evaluaciones efectuadas. Se definen las principales variables a utilizar en para demostrar la eficacia del biosimilar, con iorEPOCIM, su perfil de seguridad y los métodos estadísticos empleados.

CAPÍTULO III RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La eritropoyetina es una hormona sialoglicoproteica secretada fundamentalmente por los riñones del adulto en respuesta a la hipoxia o a la disminución de los glóbulos rojos estimulando la eritropoyesis en la médula ósea. La ERC condiciona un déficit de EPO y ello provoca una anemia muy frecuente que se incrementa en la medida en que disminuye la función renal, y alcanza su mayor grado en etapa de diálisis de suplencia y, en especial, en hemodiálisis, lo que se expresa en niveles muy bajos de hemoglobina, la cual era rectificada con el empleo de transfusiones sanguíneas con los riesgos a ella asociada en la era pre EPOrHu^{18,62,68,69}.

Los AEE creados y empleados en la práctica médica, son el tratamiento de elección para la anemia renal sintomática asociada a la ERC-V, siendo efectivos para condicionar el incremento de la eritropoyesis, provocar numerosos beneficios cardiovasculares y no cardiovasculares en estos pacientes, mejora su calidad de vida y los resultados en términos de disminución de la necesidad de hospitalización y la mortalidad^{16,17}.

Su elevado costo se mantiene y representa 25% del presupuesto dedicado a estos pacientes^{51,121,142}, es por ello que su uso puede verse limitado a todos los enfermos que la necesitan por la disponibilidad de recursos para adquirirlos, en especial, en los países en desarrollo^{10,136} que ya ven seriamente restringido el acceso a estas tecnologías y los cuales con más de 85% de la población mundial solo atienden a 51% de los pacientes en métodos de diálisis iterada^{4,143}.

Los AEE se producen en diferentes países desarrollados y en la actualidad, al expirar las patentes de las EPOrHu originales, por la posibilidad de la entrada a dichos mercados de bio-genéricos producidos en otras partes del mundo, pero a

precios más competitivos, los convierte en motivo de preocupación y controversias en esos países^{30,144}.

Si los AEE son desde el punto de los análisis de laboratorio y químico semejantes a la EPO endógena, los estudios que muestran una respuesta terapéutica similar entre diferentes productos indican su intercambiabilidad y bioequivalencia, lo que está avalado por diferentes estudios internacionales, que demuestran se pueden emplear cambiando de un biopreparado a otro con igual resultado en cuanto a la corrección de la anemia renal^{145,146}.

Discusión del diseño del Ensayo Clínico (EC)

Definir un ensayo clínico es un tema complejo, imprescindible en todo enfoque epidemiológico y en la investigación de nuevos medicamentos y sus efectos.

Se acepta que es una demostración científica que avala su introducción al mercado, que debe cumplir con los criterios bioéticos de la experimentación en humanos, de valor social, solidez científica, y que debe contar con el consentimiento informado del enfermo y ser amparado por las Guías de buenas prácticas en su condición tanto internacionales como nacionales

Los EC son un estudio experimental y prospectivo en el cual el investigador provoca y controla las variables y el tratamiento a los enfermos. Se debe asignar de manera aleatoria, para comparar los efectos de las drogas estudiadas.

Un EC adecuadamente planificado y conducido constituye la mejor prueba científica para apoyar la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

El objetivo primario de este EC fue mostrar que EPOSA es eficaz en mantener los niveles de hemoglobina y hematocrito luego de 12 semanas de tratamiento y valorar si presenta un comportamiento terapéuticamente equivalente a

ior®EPOCIM con respecto a la respuesta hematológica después de efectuar el cambio terapéutico.

El criterio de selección fue pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal, estables, con antecedentes de anemia asociada a la Insuficiencia Renal Crónica que se encontraban recibiendo tratamiento con ior®EPOCIM y con corrección de la anemia por dicho producto.

Se utilizaron como medidas de eficacia la Hemoglobina y el Hematocrito que son las mediciones estándares utilizadas en los EC con eritropoyetina. Para reducir el posible sesgo en la evaluación de la eficacia del tratamiento, las conclusiones se basaron completamente en variables objetivas como el nivel de hematocrito/hemoglobina, lo cual no depende del juicio clínico de los investigadores. Por otra parte el empleo del nuevo biopreparado en los pacientes que habitualmente lo utilizan le da fortaleza al estudio

El desarrollo clínico de un medicamento es un proceso sucesivo de investigación, desarrollo in vitro, en animales, seguido de la experimentación en humanos aprobando la autoridad regulatoria nacional dado su valor (importancia social, científica o clínica), su validez científica, el cumplimiento riguroso de los principios éticos para la investigación en humanos y la proporción favorable de riesgo-beneficio la que determina se puede efectuar o no el EC.

Un EC debe dar respuesta inicialmente a la seguridad de su empleo, a su eficacia en la población que se beneficiaría del mismo en comparación con el producto innovador o de referencia y de esto ser positivos, al ser aprobado por el organismo regulatorio nacional, pasa en otras fases a reclutar cada vez mayor número de

enfermos demostrándose a través de la farmacovigilancia su seguridad y eficacia a largo plazo.

Es aceptado que el productor propone la estrategia de desarrollo de sus fármacos o biosimilares acorde a sus intereses, considerando el criterio del investigador clínico sin violar los criterios internacionales.

Previo a la aprobación de este EC por el CECMED se desarrolla la importante fase preclínica en la cual se estableció todo el complejo y riguroso proceso con la nueva formulación de EPOSA desde el punto de vista químico-farmacéutico, del proceso de producción y de la consistencia del proceso de formulación y llenado que pasamos a describir.

Los estudios demostraron que en su composición, ambas EPOrHu son eritropoyetinas alfa.

El centro productor, CIM, efectuó en una etapa inicial, ensayos preliminares y de estabilidad acelerada con varios candidatos y los resultados experimentales, obtenidos por ensayos físico-químicos y de actividad biológica in vitro, mostraron que la mezcla de aminoácidos ensayada le confiere a la molécula de EPOrHu una protección similar a la obtenida con la Albúmina Humana. Luego de ello, se inició un estudio de estabilidad a tiempo y temperatura reales (vida estante) para analizar el comportamiento de 3 lotes de EPOrHu formulados con dicha mezcla de aminoácidos como estabilizantes. Luego dos años esos lotes cumplieron con todas las especificaciones de liberación del producto final. Al ser almacenados a 4°C.

Se realizaron estudios toxicológicos comparados, de la formulación de EPOrHu con aminoácidos e ior[®] EPOCIM, a dosis única y dosis múltiple en ratas Cenp:

SPRD, con dosis de 3000 UI/Kg. En ambos estudios no se produjeron muertes ni se presentaron en los animales signos clínicos de toxicidad aparentes durante el ensayo, obteniéndose evidencias de inocuidad del producto en ensayos toxicológicos.

Se realizó una farmacocinética comparada en conejos F1, entre EPOrHu sin Albúmina Humana e ior[®] EPOCIM. En este ensayo ambas variantes de hr-EPO, la que presenta albúmina en su composición y la que presenta aminoácidos, mostraron patrones de disposición farmacocinético típicos para moléculas biológicas, con rápidos ritmos de depuración sistémica y cortos tiempo de vida media. Se resalta una notable tendencia a una declinación mono-exponencial regular, sin fluctuaciones abruptas, característica de la administración rápida endovenosa, con volúmenes de distribución muy cercanos al volumen plasmático de la especie seleccionada, lo cual sugiere un patrón típico de disposición vascular. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sus respuestas farmacocinéticas, tal como se manifiesta por la comparación de los parámetros de mayor relevancia (AUC, Cmax, Vss, CL), lo que permite considerar la variante de EPOrHu libre de albúmina como un similar de la variante de ior[®] EPOCIM que se comercializa actualmente. De esta forma se puede concluir que como consecuencia de la modificación realizada en su formulación final no se hallaron cambios relevantes en su disposición sistémica, y por ende en la respuesta biológica deseada,.

Se está efectuando, luego de concluida esta investigación y presentado sus resultados, una experimentación conjunta CIM- BioMg, Brasil, para la realización de transferencia en cuatro ensayos nuevos para el producto final EPOSA

Pero lo más importante luego de registrado el biopreparado o medicamento genérico, es la política de gestión de riesgos y fármaco vigilancia del producto. El Comité para el empleo, en humanos, de productos médicos (CHPM), perteneciente a la Agencia Europea de Medicamentos, ha establecido una Guía específica en relación al empleo de productos que contienen eritropoyetina recombinante en la que consta que luego de la autorización de empleo del producto se debe establecer un programa de fármaco vigilancia extendida a todos los EA y en toda la cohorte de pacientes con indicación para su empleo¹⁴⁷

El presente ensayo se desarrolló calculando el tamaño muestral, durante 12 semanas. Se consideró que la determinación del tratamiento efectivo requiere de la adecuada duración del período de evaluación. La farmacodinamia de la eritropoyetina es variable entre pacientes y aún en un mismo paciente se pueden observar variaciones, de un mes a otro, de 2 a 3 puntos en el hematocrito de un paciente a pesar de que se utilice la misma dosis de eritropoyetina durante dicha fase de tratamiento. En este, todos los pacientes incluidos, mantuvieron la dosis de EPO estable durante el tiempo que duró el estudio, ya que un incremento de la dosis administrada condiciona una respuesta hematológica superior

Normalmente se requieren al menos de 4 a 6 semanas para evaluar tendencias o cambios en los niveles de hemoglobina, por esta razón el período de 12 semanas de ensayo nos asegura que se cubrió el efecto del tratamiento evaluado. Este período permite detectar el descenso en los niveles de Hemoglobina y Hematocrito en caso de que la EPOSA no hubiese sido eficaz en mantener los niveles de los mismos y además se puede comparar si es equivalente a ior[®] EPOCIM.

Para considerar la diferencia del intervalo a detectar en 1.3 g/dL hemoglobina, y de 3V% hematocrito, se tomaron en consideración las guías internacionales^{65,66} y las evidencias recogidas en los mayores trabajos publicados sobre esta temática que consideran la variabilidad de la hemoglobina en el tiempo entre 1,3 a 1,5 g/dL en 8 semanas de tratamiento^{144,148}.

Internacionalmente^{149,150} y en Cuba¹⁵¹ se considera que los estudios para la información de equivalencia pueden ser “in vivo” como los de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia), los estudios farmacodinámicos comparativos en humanos y los estudios clínicos comparativos, e “in vitro” que comprenden los perfiles de disolución comparativos.

La “equivalencia terapéutica” es un estudio clínico comparativo aceptado internacionalmente y en Cuba. Después de la administración a la misma dosis molar, dos productos farmacéuticos son farmacéuticamente equivalentes si mantiene en el tiempo el mismo efecto.

El ensayo en voluntarios sanos es el estudio de mayor rigor y máxima calidad por tratarse de una situación más controlada^{149,150} y existen pocas referencias del empleo de EPOrHu, o las nuevas generaciones de AEE de los mismos^{33,145}.

En los ensayos clásicos de bioequivalencia, los estudios con períodos de lavado inter tratamientos son preferidos en voluntarios sanos^{29,31,36,147} pero en pacientes que viven en diálisis, a quienes ya se les corrigió la anemia, suspender el biopreparado determinaría la reaparición de esta, lo que no es éticamente aceptable.

Pero, de cualquier modo, se señalan limitantes al significado real de los estudios de bioequivalencia a dosis única o múltiple con o sin períodos de lavado al no

tratarse de la población que habitualmente los consumirá en la cual puede cambiar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico^{150,152,154,155,156,157}.

Además, los estudios en enfermos portadores de ERC-V bajo tratamiento dialítico, requieren la necesidad de efectuar un número muy elevado de tomas sanguíneas, para conocer la evolución en el tiempo de la determinación de EPO, lo cual es muy cuestionable por la necesidad de preservar su capital vascular.

Los estudios internacionales iniciales para registro de diferentes AEE se efectuaron con un limitado número de pacientes: Epogen 10 pacientes¹⁵⁸, Recormon 20 pacientes, cambio de formulación de EPREX en 24 voluntarios sanos, bioequivalencia de darbopoitina vs. EPOGEN en 30 pacientes.

En Cuba la comparación de eficacia de la EPOrHu cubana, se efectuó en solo 24 pacientes vs. Neorecormon (12 pacientes). Sus resultados permitieron el registro de la primera EPOrHu cubana, ior[®]EPOCIM y posterior generalización^{24,25}.

El estudio de la EPOrHu producida por el CIGB permitió compararla con EPREX analizando parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos luego de administrar una dosis única del producto en 30 pacientes con ERC-V¹³⁷ y ello permitió su registro y comercialización.

Todo lo anterior explica el porque internacionalmente se aplican, de manera habitual a los enfermos con ERC-V, los estudios iniciales con un número limitado de pacientes tipo “equivalencia, eficacia, terapéutica” buscando demostrar la similitud de la eficacia terapéutica en relación con un producto líder, registrado y con prestigio reconocido, lo que es aceptado tanto por las agencias reguladoras de medicamentos de EE.UU. como de Europa^{29, 32, 151}.

Por estas razones, se escogió por los investigadores este diseño, el cual además fue sometido a la consideración y aprobado previamente por el Comité de Ética de la Investigación Científica y el Consejo Científico del INNEF y por la autoridad reguladora cubana, CECMED, que tiene la responsabilidad de aceptar o no el EC, luego, el registro del producto sometido a su consideración con los resultados del ensayo y su consideración del cumplimiento de la Buenas Prácticas a lo largo del mismo.

Luego de los estudios iniciales que garantizaron el registro de ior[®]EPOCIM, en el país se han conducido estudios en pacientes con ERC-V de fase III-IV que han involucrado a más de 1 100 enfermos. EL CIGB finalizó un estudio de fármaco vigilancia con HEBERITRO y otro de su empleo en pacientes con IRC-no terminal.

Actualmente el sistema para la aprobación de nuevas drogas y biosimilares por fases bien definidas, está siendo sometido a un radical proceso de cambio. Ello se basa en adecuar los conceptos anteriormente aceptados, pero muy esquemáticos, por fases, con un número de pacientes preestablecidos a involucrar en cada una de ellas hasta poder permitir el registro, a la realidad vigente dado los altos costos de la investigación desarrollo de estos productos y su posible impacto beneficioso en el tratamiento de múltiples enfermedades¹⁵⁹.

Un prestigioso investigador y nefrólogo español señala que las características diferenciales de la investigación en biosimilares no AEE y en EPOrHU, además de la preclínica, la documentación farmacodinámica y farmacocinética, debe contar al menos, con un estudio de bioequivalencia, ensayos en pacientes con anemia renal en fase de corrección inicial, e incluir la administración del

biosimilar por diferentes vías y estudios de eficacia clínica y de inmunogenicidad en el período de post-comercialización durante 6 a 12 meses¹⁶⁰.

Un ejemplo de lo anterior, es el EC luego de obtener el registro, post comercialización, efectuado en Bulgaria con el empleo de una EPOrHu conocida, epoetin zeta para demostrar, en este caso en 600 enfermos incidentes en hemodiálisis, en comparación con EPOCRIT, para demostrar su eficacia, la diferencia en la aparición de EA, así como el desarrollo de anticuerpos entre los dos grupos de pacientes durante 24 semanas¹⁶¹

Es nuestra opinión que, el haber calculado el número de pacientes necesarios a incluir en el estudio, establecer un diseño de EC paralelo, aleatorizado, a doble ciega, dar un tiempo suficiente para estar convencidos que las variables hematológicas finales correspondían al biopreparado en estudio, con un criterio internacionalmente avalado de las variaciones en el tiempo de la respuesta a los AEE, el considerar al final del estudio que las diferencias intergrupos fuesen menores a 1 g/dL, como demostración de bioequivalencia, justifica plenamente este diseño y ofrece una sólida base estadística y científica a los resultados de este EC.

Al reclutar el número de pacientes para este EC, tuvimos en cuenta los nuevos criterios internacionales^{144,160} y nacionales¹⁵¹ de no absolutizar las cantidades de pacientes requeridos o necesarios para alcanzar el registro^{147,151,159}

Lo verdaderamente importante son los estudios clínicos de post-comercialización en término de reclutar cantidades superiores de enfermos para establecer criterios definitivos de eficacia, con un análisis de gestión de riesgo y vigilancia fármaco epidemiológica bien establecido^{161,162}.

Está demostrado que ese ha sido el camino seguido por las EPOrHu nacionales utilizada con eficacia y seguridad en nuestro país y en otras partes del mundo desde 1998^{24,25,26} y será continuado con la EPOSA

Datos analizados

De los 60 pacientes incluidos, ocurrió solamente una interrupción de tratamiento (1.67%), INNEF48, por aparición de un evento adverso clasificado según su intensidad, como grave, con amenaza para la vida del paciente (hemorragia cerebro vascular), que llevó al investigador a suspender el tratamiento antes de la 4ta semana. El resto de los pacientes se evaluaron en las consultas correspondientes de 4ta, 8va semana y en la evaluación final (semana 12).

Para el análisis de las variables principales de respuesta intergrupos finales, (Hb y Htc), se analizaron los datos de 59, de los 60 pacientes incluidos en el ensayo.

Para la comparación inicial final se analizó, como estaba previsto en el protocolo, “por intención a tratar” la media de los parámetros hematológicos iniciales en los 30 pacientes de cada grupo contra los 30 pacientes que lo culminaron en el grupo A, EPOSA, y los 29 del grupo B, ior[®]EPOCIM.

En las valoraciones establecidas, además de la hemoglobina y el hematocrito, se analizaron otras como ferritina sérica, saturación de transferrina, hierro, conteo de leucocitos, creatinina, glucosa, TGP, TGO, etcétera y variables de laboratorio para determinar la seguridad biológica, anticuerpos antiEPO, y la tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.

Se recogieron todos los eventos adversos, que presentaron los pacientes durante el transcurso de la investigación, incluido el del enfermo que no culminó el seguimiento.

Características iniciales y demográficas

Existió un predominio del género masculino, representado por 63.3 % de la muestra y el género femenino representó el 36.7 %.(Tabla 1).

El género masculino es un factor no modificable de respuesta clásico al tratamiento con EPOrHu^{155,156} No determinó en los resultados de la presente investigación influencia sobre la variable principal, la hemoglobina y el hematocrito, al mostrar el análisis estadístico de los grupos en estudio, homogeneidad entre sí.

En relación con el color de la piel, predominó la blanca, 34 pacientes de 60 (56.7%), con 16 pacientes, del grupo A y 18, del grupo B. Proporciones menores representaron la piel negra, mestiza y amarilla. (Tabla 2).

La edad media para el grupo A fue de 43.8 años, mientras que para el grupo B fue de 46.8 años. Respecto al peso, la media para el grupo A, fue de 61.1Kg y para el grupo B, fue de 60.4 kg. Los grupos fueron homogéneos para ambas variables.

De igual forma, los grupos de tratamiento fueron homogéneos, con respecto a las variables hematológicas y otras variables de laboratorio iniciales como el conteo de leucocitos, conteo de eritrocitos, ferritina, saturación de transferrina, hierro, creatinina, glucosa, TGP, TGO, albúmina, calcio y fosfato.

Análisis de eficacia

La anemia afecta a la mayoría de los pacientes en hemodiálisis, siendo la causa principal para que muchos de ellos presenten fatiga, debilidad, malestar físico y es el principal motivo de una incompleta rehabilitación física y sociolaboral de los enfermos renales. Por ello, contribuir a la eliminación de la anemia es un avance importante en el mejoramiento de la calidad de vida de este tipo de pacientes. La administración de la EPOrHu ha demostrado ser útil en la disminución de la

necesidad de transfusiones¹⁸ y en lograr alcanzar una mejoría subjetiva del bienestar del paciente¹⁷. En las 12 semanas de seguimiento, ningún paciente requirió de transfusiones sanguíneas, lo cual coincide con lo reportado habitualmente en las guías internacionales^{64,65,111}, y es la experiencia cubana anterior^{24,25,138}.

Al final del tratamiento, la media del valor de hematocrito para el grupo A, EPOSA, fue de 33.8V% y para el grupo B, ior®EPOCIM, una media de 34.5V% (Tabla 3). No existieron diferencias significativas entre ambos, (p=0.570), según la Prueba T-Student

Como se aprecia en dicha tabla y sus gráficos 1 y 2, los valores de hematocrito disminuyeron ligeramente en el tiempo en ambos grupos de tratamiento.

La media de la hemoglobina, al final del tratamiento, en el grupo A, EPOSA, fue de 10.6g/dL y en el grupo B, ior®EPOCIM, de 10.7g/dL. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0.668), según la Prueba T-Student. Los gráficos 3 y 4 de dicha tabla lo muestra por grupo de tratamiento.

La Tabla 4 muestra la variación de la hemoglobina durante el estudio, la cual tuvo un comportamiento similar al hematocrito.

Al final del tratamiento, se observó en ambos grupos una disminución de la hemoglobina del hematocrito y del número total de glóbulos rojos, eritrocitos, con respecto a los valores iniciales; todas ellas significativas estadísticamente (Tabla 5).

Las anteriores variaciones se explican debido a que no se alteró la dosis de EPO durante el transcurso del ensayo, lo que habitualmente se hace en las consultas mensuales donde se analiza el valor de hematocrito o hemoglobina del paciente y

se reduce o aumenta en 25 % la dosis, dependiendo de la respuesta hematológica como establecen las buenas prácticas cubanas¹⁵⁶ e internacionales^{64,65}; además de ello, considero puede haber estado influido por un déficit de hierro en los pacientes, lo que impide el efecto adecuado de la eritropoyetina, aunque se administre ésta con la dosis y frecuencia requeridas.

Los valores finales del hematocrito para el grupo A, EPOSA y el grupo B ior[®]EPOCIM, fueron respectivamente de 34,1V% y de 34,5V%, con un valor de $p=0.570$, por la Prueba T-Student, (Tabla 3).

Los valores finales de la hemoglobina para el grupo A, EPOSA y el grupo B ior[®]EPOCIM fueron respectivamente de 10,6 g/dL y de 10,7 g/dL, con un valor de $p=0.668$, por la Prueba T-Student, (Tabla 4).

Las tablas 5 y 6 confirman lo anterior en cuanto a la significación estadística de hematocrito y hemoglobina final por grupos de tratamiento y las diferencias relacionadas inicial y final de hematocrito y hemoglobina por grupo de tratamiento, la que permite establecer la equivalencia que el 95% del intervalo de confianza del efecto estimado del tratamiento está completamente dentro del rango de equivalencia establecido.

Con lo anterior, quedó demostrado el efecto farmacodinámico primordial de las EPOrHu a las 12 semanas de tratamiento para ambos biopreparados. La diferencia de medias para la hemoglobina, de 1g/dL, es un valor incluso más estricto que la señalada variabilidad de la hemoglobina en estos pacientes^{142,148}. Ello se demostró también para el comportamiento del hematocrito.

Los esquemas clásicos para estudios estadísticos de EC de no inferioridad plantean reclutar superiores volúmenes de pacientes, pero siempre definiendo que el margen de la diferencia entre ambos productos, para poder afirmar que existe

equivalencia entre los mismos, no debe ser superior a un 10%. El parámetro estándar de eficacia, en hematología es el nivel de hemoglobina¹⁶³. Este estudio cumple con dicho postulado.

En un estudio muy similar al presente, para demostrar eficacia terapéutica entre un biogénico de producción nacional en Malasia, durante 12 semanas, con 93 pacientes por grupo, demostró una declinación global en los niveles de hemoglobina de 0,47 y 0,45 g/dL en el producto líder, Eprex, y el biopreparado en ensayo. Lo más importante es que ello se presentó con ajuste de dosis a discreción de los investigadores. Especifiquemos otros hallazgos del mismo:

Al analizar los rangos de disminución se observó la caída de la Hb entre 1 a 3 g/dL en el grupo tratado con Eprex en un 44.08% de los pacientes y con el nuevo biopreparado en el 49,46% de los enfermos.

La disminución de la Hb superior de 1g/dL ocurrió en 25 y 30 de los pacientes respectivamente

Una reducción de la Hb de más de 2 g/dL se observó en 11 pacientes de cada grupo.

Un descenso de la Hb superior de 3 g/dL en 5 pacientes de cada grupo respectivamente, incluso se suspendió el tratamiento en dos pacientes del grupo del nuevo biopreparado por niveles de Hb muy bajos¹⁴⁶.

Análisis del metabolismo del Hierro.

En las tablas 7 y 8, se puede observar que las cifras finales para el hierro y el índice de saturación de transferrina, difieren en valores mínimos para ambos grupos de tratamiento. El comportamiento del IST se observa en el Gráfico 5.

Al evaluar la variable Ferritina se pudo ver un incremento proporcional en ambos grupos de tratamiento. Si analizamos la Tabla 9, podemos apreciar que los valores máximos de Ferritina son extremadamente altos, por encima del valor de 500 ng/ml; esto se evidenció en 28 pacientes, comportándose de forma similar en ambos grupos. Ello pudiera deberse, al estado microinflamatorio crónico que acompaña a los pacientes en hemodiálisis y que se expresa en la ferritina como un reactante de fase aguda positivo y en segundo término debido a la administración de suplementos con sales de hierro sin control de este parámetro, lo cual incrementa el depósito de hierro en las reservas, de no suspenderse el aporte

Se comprobó de acuerdo con los valores iniciales de ferritina (< 100 ng/ml) e IST (< 20 %), que 16 pacientes (26.7%), 8 del grupo A, EPOSA y 8 del grupo B, ior®EPOCIM, presentaron déficit absoluto de hierro, además en 5 pacientes (8.3 %) existió un déficit funcional de hierro, lo que influye negativamente en el efecto de la EPOrHu. Se conoce que la modalidad de hemodiálisis repercute negativamente en el estado del hierro por las pérdidas sanguíneas que condiciona¹⁶⁴

A la semana 12, se observó que presentaron déficit absoluto de hierro 18 pacientes (30 %), 8 pacientes del grupo A y 10 pacientes del grupo B, y se le sumaron 7 pacientes (11.7 %) con déficit funcional de hierro, 5 pacientes del grupo A y 2 pacientes del grupo B.

Las anteriores determinaciones en esta investigación se efectuaron luego de culminado el ensayo por dificultades con el equipo para la realización de los mismos, hierro, ferritina e IST, en el Hospital Hermanos Ameijeiras, centro colaborador del estudio. De contarse en la práctica clínica con las mismas, se hubiese cubierto el déficit de hierro en los pacientes que lo presentaban, se hubiese suspendido los aportes de hierro parenteral a los otros enfermos e investigado los factores que condicionan microinflamación crónica. Todo lo anterior conspira contra la eficacia de la terapia con AEE y explica el número de pacientes no respondedores al final del estudio.

Se ha señalado que la anemia persistente severa a pesar de altas dosis del EPO, las variaciones en los niveles de hemoglobina en el tiempo, el uso de hierro intravenoso por el estrés oxidativo que produce y a la inflamación pueden explicar los resultados de los últimos estudios internacionales que alertan sobre peores resultados para un grupo de enfermos^{20,21, 119, 120,165}

El anterior resultado demuestra la importancia del monitoreo permanente y rutinario de los parámetros del metabolismo del hierro, el cual está limitado en nuestro medio por razones de no disponibilidad de recursos y es reportado internacionalmente, por otras causas^{167,168} Esto se señala en las guías de buenas prácticas en hemodiálisis en Cuba, como factor de hiporrespuesta a las EPOrHu¹⁶⁹

Al analizar el comportamiento del hierro sérico de los pacientes durante el estudio se observó, una disminución al final del tratamiento, en ambos grupos, debido al efecto farmacodinámico de la EPO, que requiere, para la eritropoyesis efectiva, un consumo de hierro de los depósitos, lo que se traduce en una disminución del valor de hierro sérico al mantener el tratamiento con este medicamento (Tabla 7, Gráfico 5).

Respecto al Índice de Saturación de transferrina, los valores, luego de finalizar el tratamiento, son inferiores en ambos grupos, en relación con los valores iniciales de esta variable. (Tabla 8). Esto está en correspondencia con los resultados del hierro y el comportamiento de ambas variables que es similar, como se explicó anteriormente, condicionado por el efecto eritropoyético de este medicamento.

Normalmente, el hierro suministrado a través de los alimentos o como suplemento oral, es absorbido aproximadamente en un 10 % por las células intestinales. Parte de ese hierro se une a la transferrina para viajar por el plasma y permite la síntesis de hemoglobina, de citocromos y enzimas, o conforma las reservas de este mineral como ferritina que es su depósito intracelular. Cuando se produce una sobrecarga de hierro administrada por vía parenteral, las citoquinas pro inflamatorias aumentan la captación de hierro por los macrófagos del sistema retículo-endotelial y disminuyen su disponibilidad desde los depósitos¹⁶⁵. Por lo anterior, se conforman grandes agregados de ferritina de reserva y disminuye la síntesis de hemoglobina⁸⁸. El Gráfico 7 refleja el comportamiento de la Ferritina en el tiempo.

En el análisis de todas las variables del metabolismo del hierro (Tabla 10), al comparar los valores iniciales y finales de las mismas, no se observó la existencia de diferencias significativas entre ellos a través de la Prueba de Rangos con Signos de Wilcoxon.

En el 90% de los pacientes tratados con AEE, se obtiene una buena respuesta, pero en el 10% que presentan hiporrespuesta a la EPOrHu, la causa más común son las alteraciones del estado del hierro, bien sea su déficit absoluto o funcional¹⁶⁶, aún cuando otros múltiples elementos pueden influir en la misma¹⁶⁵.

El monitoreo oportuno de los parámetros del metabolismo del hierro es fundamental y la administración adecuada del hierro por vía parenteral permite emplear menores dosis de EPOrHu¹⁶⁸, es decir, es cardinal para el empleo eficiente de los AEE en pacientes en hemodiálisis, pero al mismo tiempo puede contribuir al incremento de la mortalidad, en especial vinculado a altas dosis de EPOrHu para alcanzar niveles de Hb iguales o superiores a **13 g/dL**¹⁷⁰.

Datos de respuestas individuales

En la respuesta individual (Tabla 11), se consideró para incluir a los pacientes que las variables hematológicas, fuesen adecuadas y estables durante los tres meses previos a su inclusión en el EC. Basándose en ese criterio, se consideró respondedor a aquel sujeto que mantuviera el hematocrito igual o superior a 30V% al finalizar el tratamiento. En el grupo A, se obtuvo que 25 pacientes fueron respondedores (83.3 %) y en el grupo B, 24 pacientes (80 %).

En el análisis de posibles factores relacionados a la no respuesta individual, el más importante fue el déficit absoluto de hierro que afectó a un 30% de los pacientes.

Otro factor fue el estado de microinflamación crónica, demostrado por el análisis de dos elementos de laboratorio identificados como reactantes positivos y negativos de procesos microinflamatorios relacionados a la hemodiálisis (ferritina > 1 000 ng/ml, albúmina < 33.3g/L). El anterior se presentó en 3 enfermos (30%).

Su causa etiológica no se pudo identificar en cuatro pacientes. Ya se analizó el papel de ambos factores en la hiporrespuesta a los AEE.

En la Tabla 12, se analiza el Índice de resistencia a EPOrHu por grupo de tratamiento en el seguimiento, y se demuestra un incremento del mismo por la disminución en ambos grupos de la hemoglobina, sin realizar ajuste de dosis de la EPOrHu.

En un estudio de seguimiento de enfermos¹³⁶, el IR-EPOrHu para vía subcutánea en dos unidades de hemodiálisis fue respectivamente de $9,1 \pm 6$ UI/Kg./sem/g/dL en la unidad del hospital, y $8,6 \pm 5,7$ UI/Kg./sem/g/dL unidad extrahospitalaria, inferiores al rango del nivel del mismo en este estudio.

Al evaluar la variable IR-EPOrHu, relacionado con la respuesta individual (tabla 13), se pudo ver un marcado incremento en los sujetos no respondedores a las 12 semanas de seguimiento. Si analizamos la Tabla 13, podemos apreciar la diferencia significativa en los 10 pacientes no respondedores, similar a lo señalado al respecto^{65,135}.

Ello puede explicar como la variabilidad de la hemoglobina está asociada a mortalidad creciente entre los pacientes de hemodiálisis¹⁷¹ y como la duración en el tiempo de la Hb con valores altos y bajos puede ser el responsable de los resultados adversos, aun cuando no este claro el porque ello ocurre¹⁷²

Dosis del producto y relación con la respuesta

La dosis recibida por los pacientes del ensayo consistió en la dosis de mantenimiento de eritropoyetina que se encontraban recibiendo como tratamiento habitual para corregir la anemia, provocada por su enfermedad de base.

En la Tabla 14 se muestra el estadígrafo descriptivo de la dosis media inicial y su DS recibida por grupo según las UI/ por Kg. de peso corporal/dosis. Grupo A, EPOSA, vs. Grupo B ior®EPOCIM que fue respectivamente de $40,79 \pm 16,35$ y $44,36 \pm 22,73$, sin diferencias significativas.

En este EC, destinado a probar la eficacia del biosimilar EPOSA, nueva EPOrHU y su equivalencia terapéutica con el ior®EPOCIM, se utilizó la dosis de eritropoyetina correspondiente a la práctica diaria en el servicio de hemodiálisis

del INEF y se estableció que solo debía modificarse la misma en función de las variaciones, es decir, cambio de peso corporal del enfermo durante el estudio.

El análisis de la dosis de las EPOrHu administradas en UI/Kg.de peso corporal/semanal al inicio y final por grupo confirma que no existieron variaciones significativas entre las mismas (Tabla 15).

Tanto para la Hb como para el Htc los valores medios iniciales fueron más elevados para el grupo B, ior®EPOCIM con respecto al Grupo A, EPOSA, 11,8g/dL vs. 11,6g/dL y 36,6V% vs 35,9, pese a no ser diferentes estadísticamente. Las dosis algo más elevadas empleadas en el grupo ior® EPOCIM pudiesen contribuir a explicarlo.

Los resultados en este estudio, no difieren de los reportados internacionalmente en que las dosis semanales son entre 6000 a 8000 UI/kg¹⁷⁴, ni lo reportado por las guías internacionales⁶⁵ que enfatizan en la necesidad de mantener la Hb sin altos niveles de AEE y obtener niveles estables en el tiempo de la misma sin sobrepasar los aun no bien establecidos limites superiores sobre 13.0g/dl que se asocian a riesgos de mortalidad por enfermedad cardiovascular incrementados^{20,120,135, 171, 172}

En Cuba, para los enfermos con ERC-V, en hemodiálisis, se plantea adecuado alcanzar un nivel de hematocrito entre 30V% a 36V%¹⁶⁶. Pese a estos hechos, internacionalmente se afirma que el objetivo propuesto no se alcanza entre 25 y 40% de los pacientes^{161,165,171,172}.

En un notable trabajo de Lacson y colaboradores¹⁴⁸, involucrando a 48 133 enfermos, seguidos durante un período de 3 meses, sólo en un 38.4% no varió el nivel de Hb, el 21%, disminuyó 25% del percentil previo, en un 8%, lo cual disminuyó por debajo del objetivo de la hemoglobina planteado: de 11 a 12 g/dL; y aún más, 10.2% estaban por debajo de 10 g/dL, pese a realizar los ajustes de

dosis de la EPOrHu. El resto de los enfermos se movió en el sentido de incrementar la Hb, incluso sin variar la dosis de EPOrHu.

Durante el seguimiento de los pacientes, realizado durante un año, un total de 18 633 pacientes (28.7%) fueron categorizados como fuera del rango de objetivos de hemoglobina/hematocrito, y variaron su disposición de un extremo al otro de los valores mínimos o máximos¹⁴⁸.

En un estudio multinacional¹⁷³, se plantea que a los 120 días de tratamiento con EPOrHu, entre un 23 a 77 % de los pacientes lograron el incremento deseado en el hematocrito. El amplio rango en los porcentos de respuesta está dado por la variabilidad en el manejo a los pacientes entre los diferentes países.

En el estudio de Avilés y colaboradores¹⁷⁴, que reporta los resultados en la población seleccionada en España del EuClid (*European Clinical Database*)¹⁷³ se encontró que a los 3 meses, sólo 40.2% de los enfermos presentaba una Hb \geq 11 g/dL y al finalizar el estudio (6 meses), la cifra de pacientes con Hb \geq 11 g/dL se había incrementado sólo a 43.6% de los enfermos.

La literatura coincide en afirmar que, de no alcanzarse en los pacientes en hemodiálisis, tratados con EPOrHu, un nivel de hemoglobina entre 11 a 12-12,5 g/dL, la carencia de hierro es su causa principal^{167,170} Es por ello que se señala que para lograr una respuesta adecuada de la EPOrHu se deben cubrir los requerimientos de hierro previo al inicio de la misma y en general en la fase de mantenimiento, adecuando su administración o no al estado del estudio del metabolismo del hierro¹⁶⁸ pero es reconocido que su estudio no se efectúa con la frecuencia necesaria para optimizar el empleo de la EPOrHu^{73,78,177}.

Diversas investigaciones demuestran la relación entre el estado microinflamatorio crónico provocado por la hemodiálisis y la resistencia al tratamiento con

Eritropoyetina Humana Recombinante^{172,175}. Se reporta que alrededor de 35 a 65 % de los pacientes en hemodiálisis muestran signos de inflamación que puede ser una causa de anemia a través de la supresión de la eritropoyesis en la médula ósea por las citoquinas implicadas. Además, se señala que la malnutrición proteico-energética provoca resistencia al tratamiento con AEE, vinculado o no, al estado inflamatorio^{108,126,175,176}.

Como se conoce, los pacientes con ERC-V además del estado de malnutrición que puedan tener, presentan un elevado riesgo de padecer de otros déficit de cofactores vitamínicos y minerales por lo que requieren suplementos de los mismos y múltiples eventos o complicaciones infecciosas o no infecciosas que son capaces de deprimir la respuesta individual ante los AEE.^{73,78,126,126}

En el presente estudio, el comportamiento de la hemoglobina fue similar al hematocrito; resultado lógico si consideramos que existe una estrecha relación entre estas dos variables y desde el punto de vista clínico, el valor del hematocrito es una medida indirecta de control de la calidad del valor de la hemoglobina, por lo cual se prefiere la determinación de la hemoglobina. Como las medias de los valores de hemoglobina y hematocrito no difieren en valores superiores a lo establecido en la hipótesis de trabajo de nuestro protocolo, para considerar equivalencia, podemos considerar que ambos tratamientos, EPOSA e ior®EPOCIM fueron equivalentes en cuanto a eficacia terapéutica.

Las variaciones individuales para alcanzar la respuesta hoy se acepta condiciona peores resultados sin estar claramente establecido el porque^{20,21}., pero invocandose entre otros factores las variaciones en los niveles de hemoglobina en el tiempo, la anemia persistente severa a pesar de altas dosis del EPO, el uso de hierro intravenoso por el estrés oxidativo que produce y a la inflamación^{119, 120}.

Ello es motivo de actual controversia y debe ser respondido con estudios ensayos clínicos en el futuro

Valores de laboratorio en el tiempo

En el análisis de las variables de laboratorio se compararon los valores iniciales y finales de las mismas para determinar la existencia de relación significativa entre ellos a través de la Prueba de Rangos con Signos de Wilcoxon.

Ya analizamos las relacionadas directamente a la respuesta hematológica y a las del estado del metabolismo del hierro.

Se detectaron diferencias significativas entre los valores finales e iniciales de los leucocitos, no axial de las plaquetas..

La comparación inicial y a las 12 semanas de los valores de creatinina en ambos grupos de tratamiento, mostró la homogeneidad de los grupos, lo cual es de gran importancia para evaluar la evolución de la ERC-V en los pacientes incluidos en el estudio (Tabla No. 18). Este parámetro se comporta como un indicador para medir la calidad de diálisis y el estado nutricional de los pacientes.

Con respecto al análisis realizado de las variables bioquímicas, los valores finales e iniciales de TGP y Calcio no presentaron significación estadística en el grupo A.

En el grupo B no presentó significación estadística la TGP.

Además se determinó estadísticamente que los valores finales e iniciales de glucosa, TGO, albúmina y fosfato no presentaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo A y en el grupo B y estas variables se comportaron de manera similar.

Análisis de seguridad.

Se evaluó la seguridad de los tratamientos administrados exhaustivamente, teniendo en cuenta que se compara el tratamiento convencional usado extendido a

nivel nacional (ior®EPOCIM) con una nueva formulación (EPOSA), que cuenta con el mismo principio activo, en la cual se sustituye la albúmina como estabilizante por aminoácidos que realizan esta función.

La sustitución de la albúmina puede disminuir la aparición de eventos adversos potenciales a corto y largo plazo, por ser ella más inmunogénica, lo cual es una ventaja muy importante, dada la frecuencia con que se requiere la administración de este producto en la IRCT. Pese a todo los avances en la producción de los biopreparados, los peligros inherentes al empleo de derivados sanguíneos en la transmisión de enfermedades, provoca que muchas legislaciones sanitarias no acepten la importación de productos que lo contengan, entre ellas la nacional.

El análisis de la seguridad a corto plazo de un medicamento, debe considerar en la fase del EC todos los eventos adversos que ocurran, tanto relacionados con el producto como aquellas complicaciones propias de la enfermedad que presenta el paciente. Por ello y siguiendo los criterios de las buenas prácticas de las investigaciones clínicas, se efectuó el monitoreo y registro de todos los EA durante las 12 semanas de tratamiento, vinculados o no al empleo de los biopreparados, así como aquellas complicaciones que aparecen en estos pacientes vinculadas a la ERC-V, al proceder de hemodiálisis y la fecha de administración de la EPOrHu.

Extensión de la exposición

Recibieron tratamiento los 60 pacientes incluidos en el estudio, 30 recibieron EPOSA y 30 recibieron ior®EPOCIM. Los tratamientos fueron asignados de forma aleatoria, como se explicó anteriormente. De los 60 incluidos, 59 estuvieron expuestos al tratamiento todo el tiempo que duró el estudio, 12 semanas, excepto

un paciente que debido a la aparición de un evento adverso, estuvo expuesto solo 22 días al tratamiento con ior®EPOCIM.

Resumen de eventos adversos

La EPOrHu generalmente es bien tolerada y sus eventos adversos están bien establecidos como evidencia científica lo que se recoge en las guías internacionales.

Los eventos adversos reportados en este trabajo están frecuentemente asociados a la falla renal crónica y al proceder dialítico de HD, fecha de administración de las dos EPOrHu, por lo que solo serán discutidos someramente pues se salen del motivo fundamental de esta tesis que es demostrar la eficacia y seguridad de EPOSA. Por ello es que trabajos internacionales con nuevas EPOrHu^{146,161} y las guías al respecto se dirigen solo a los EA directamente relacionados al empleo de las EPOrHu^{65,66,147}.

De manera general se observó un predominio en los eventos adversos en los pacientes que recibieron el tratamiento B, ior®EPOCIM, aunque la diferencia de pacientes con eventos no fue significativa desde el punto de vista estadístico.

Los eventos adversos se presentaron con mayor incidencia en las primeras 4 semanas de tratamiento. En la semana 4, un total de 37 pacientes (62.7 %) presentaron eventos adversos, de éstos, 16 (53.3 %) correspondían al grupo A y 21 (72.4 %) al grupo B. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de eventos por grupo de tratamiento. (Tabla 19).

En la semana 8, ocurrieron eventos adversos en 24 pacientes (40.7%). De éstos, 15 (51.7 %) pacientes pertenecían al grupo B, ior®EPOCIM y 9 (30.0%) al grupo A, EPOSA (Tabla 20). No existieron diferencias significativas entre los grupos.

En la semana 12 de tratamiento, 16 pacientes presentaron eventos adversos, 4 pacientes (13.3 %) del grupo A, EPOSA y 12 (41.4 %) del grupo B, ior®EPOCIM. (Tabla 21). Se observaron diferencias significativas en esta semana en la proporción de pacientes con eventos por grupo de tratamiento.

En el grupo A, EPOSA 20 de 30 pacientes (66.7 %) presentaron eventos y en el grupo B, ior®EPOCIM, 26 de 30 pacientes presentaron eventos (86.7 %), $p=0.07$, para un total de 46 de 60 pacientes (76.7 %), quienes presentaron al menos un evento adverso durante el ensayo. (Tabla 22).

Se observó que los eventos más frecuentes fueron la hipotensión, calambre y cefalea. Ellos son atribuibles al propio proceder hemodialítico que ocurre frecuentemente asociado a eventos adversos.

Descripción de los eventos adversos

La hemodiálisis iterada, se efectúa habitualmente en tres sesiones a la semana, durante 4 a 6 horas cada una, tiempo en el cual la sangre del paciente, conectado al generador de hemodiálisis (riñón artificial), es detoxificada y se reestablece el equilibrio hidro electrolítico y ácido-básico.

Las complicaciones de estos pacientes se pueden clasificar desde el punto de vista técnico y clínico, considerando que ambas están relacionadas con la Hd, bien sea en el momento en el cual el enfermo arriba a la sesión de tratamiento, o se desencadena durante la misma, o en el tiempo subsiguiente a su terminación.

Las complicaciones durante la hemodiálisis, pueden ser de naturaleza técnica, o médicas. En el período postdialítico también se relacionan a la hemodiálisis, ocurre el: síndrome de desequilibrio, la fatiga post hemodiálisis, los calambres y la fiebre. Desde el punto de vista clínico pueden aparecer la sobrecarga de volumen, hiperpotasemia, infecciones, etc.

En cuanto a las alteraciones a largo plazo ellas pueden ser cardiovasculares, osteoarticulares, infecciosas, malnutrición, o tumorales¹⁶⁹.

Internacionalmente, las complicaciones intradiálisis más frecuentes en orden de frecuencia son: hipotensión (20% a 30%), calambres (5% a 20%), náuseas y vómitos (5% a 15%), cefalea (5%), dolor torácico (2% a 5%), dolor lumbar (2% a 5%), prurito (5%), y fiebre o escalofríos (<1%), ello está condicionado por múltiples elementos individuales, de la modalidad técnica de la Hd, de la calidad del proceder y de la biocompatibilidad de todos los factores a ella relacionada^{169,177}

En la Tabla 23 se muestran los eventos adversos más frecuentes ocurridos durante el ensayo. En la misma se puede apreciar que el evento más frecuente fue la hipotensión que se presentó en más de la mitad de los incluidos; o sea, en 32 pacientes (53.3 %), de éstos 15 (50%) pertenecían al grupo A, EPOSA y 17 (56.7%) al grupo B, ior®EPOCIM, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos. Esta es la principal complicación del proceder de hemodiálisis como ha sido señalado

Otro evento que alcanzó una alta proporción fueron los calambres (31.7 %), el cual se presentó en 19 pacientes, 6 (20 %) en el grupo A, EPOSA y 13 (43.3 %) en el grupo B, ior®EPOCIM. Este evento debemos señalar que es común que se presente en los pacientes por el propio proceso hemodialítico.

La cefalea, reacción alérgica y náuseas le siguieron en orden decreciente con 15%, 13.3% y 11.7%. De estos eventos, solamente las náuseas fueron estadísticamente diferentes entre los grupos, existiendo un predominio en el grupo con ior®EPOCIM, donde se presentó en 6 pacientes, mientras que en el grupo con

EPOSA sin albúmina, en un solo paciente. El calambre y la cefalea presentaron ligeras diferencias entre grupos sin alcanzar la significación estadística.

La reacción alérgica (rash cutáneo), ocurrió en 4 pacientes en cada grupo de tratamiento.

En la tabla mencionada anteriormente (Tabla-18), se puede apreciar que los eventos adversos se presentaron con menor frecuencia en la formulación A (EPOSA) que en la formulación B (ior®EPOCIM), lo cual era de esperar si se cumple el objetivo que se propone este estudio al sustituir la albúmina como estabilizante, que consiste en la disminución de las reacciones adversas de este medicamento.

La frecuencia de EA recogidos que se presentan en estos pacientes en el proceder de HD, dependientes de la misma o con carácter multifactorial son superiores a los de algunos reportes internacionales^{177,178,179}, predominando la hipotensión arterial como principal complicación a la técnica de HD, problema aún hoy no resuelto y tema a resolver para contribuir a mejorar la calidad del proceder y los resultados presente en la literatura^{180,181}

En la Tabla 24 se muestra la intensidad de los eventos que ocurrieron durante el ensayo. Se puede apreciar que los eventos adversos fueron en 89.3% de intensidad leve. En el grupo A, EPOSA, esta categoría representó 92.8% de los eventos y en el grupo B, ior®EPOCIM un 86.9%.

Respecto a la intensidad, debemos comentar que en el grupo A, EPOSA, se presentaron eventos de intensidad moderada solo en la astenia y la hipotensión (un evento de cada uno). En el grupo B, ior®EPOCIM, se presentó un evento que condujo a interrupción definitiva del tratamiento por ser de intensidad con amenaza para la vida del paciente (hemorragia cerebro vascular). El paciente

requirió ingreso y dos días más tarde falleció. A criterio del investigador, del equipo clínico y los productores, este evento no tuvo relación con la administración del medicamento lo que será analizado posteriormente.

En este grupo, ior®EPOCIM ocurrieron 5 hipotensiones de intensidad moderada y 1 clasificada como menos grave, con causalidad remota, y solo en un caso, fiebre clasificada como menos grave, pero sin relación con la administración del medicamento.

La relación de los eventos según la actitud respecto al tratamiento, se observa en la Tabla 25. Debemos señalar que 99% de los eventos adversos, fueron resueltos satisfactoriamente sin realizar cambios en el tratamiento por el investigador clínico.

En cuanto a la causalidad con el fármaco objeto de estudio, relacionadas o no con el efecto farmacológico de la EPOrHu (Tabla 26), la mayor proporción fue clasificada como no relacionada (84.5%) y como improbable (remota) respecto a la administración del producto solo el 15.4%, pues en algunas de las complicaciones, por su carácter multifactorial, no se pudo negar una contribución remota de las EPOrHu analizadas.

Destacamos que no se presentaron las complicaciones propias y clásicas al tratamiento con AEE aceptados y demostradas internacionalmente: hipertensión arterial^{123,124}, trombosis del acceso vascular¹⁸¹, hipercaliemia e hiperfosfatemia, o convulsiones entre otras¹⁸² Tampoco la infrecuente pero temible aplasia pura de células rojas inducida por EPOrHu^{127,128}.

Pérdida de pacientes durante el seguimiento.

Definimos la posibilidad en el cálculo del tamaño de la muestra de tener un 10% de pérdidas de pacientes en el curso del EC. Esta consideración fue basada en los

reportes internacionales, en nuestra experiencia personal en otros EC y en el comportamiento estadístico de la mortalidad de los pacientes estables en hemodiálisis con seis años de experiencia en este indicador con el registro cubano de métodos dialíticos.

Durante las 12 semanas del EC, solo perdimos un paciente por fallecimiento, lo que representó un 1,66% del total de los incluidos y un 3,33% en el grupo correspondiente, en este caso el grupo B, ior®EPOCIM.

Goh y colaboradores en su estudio de bioequivalencia señalaron una pérdida de paciente en el grupo tratado con Eprex de un enfermo por fallecimiento por IMA. En el biopreparado nuevo se perdieron 6 pacientes, un 6,5% de los mismos, uno fallecido por edema agudo del pulmón, otro se retiró del estudio por severa hipertensión, dos por disminución de los niveles de Hb y dos por “razones administrativas”¹⁴⁶.

Muertes u otros eventos adversos graves

De los 60 pacientes seguidos durante 12 semanas, solo uno presentó un EAG que al final le costó la vida. Como estaba establecido en el protocolo, en la conducta a seguir frente a EA de esta magnitud, se procedió a abrir el sobre con el nombre del paciente y su número de identificación, sellado hasta ese momento, para conocer el producto empleado que resultó ser el ior®EPOCIM y realizar el reporte expedito de EA grave.

Este paciente, INNEF48, tenía una edad de 68 años, con ERC-V filiada como de causa hipertensiva, con una cardiopatía isquémica asociada, tratado desde consulta externa en el Instituto Nacional de Nefrología por más de 5 años, previo al inicio en hemodiálisis.

Presentaba antecedentes de episodios de isquemia cerebral transitoria en dicha etapa. Se encontraba en tratamiento hemodialítico desde hacia 9 meses y 17 días. Desde el inicio del tratamiento en hemodiálisis, recibía ior®EPOCIM con una frecuencia de 3 veces por semana, por vía subcutánea (38.4 UI/Kg./dosis, 6 000 UI/sem), con una respuesta adecuada en los hematocrito entre 31V%- 37V%).

El EAG ocurrió a los 22 días de incluido el sujeto en la investigación. En el día posterior al proceder dialítico, se le presentó en el hogar, por lo que fue traído al INNEF. Consistió en una pérdida de la fuerza muscular del hemicuerpo izquierdo, acompañado de toma sensorial que profundizó a un coma. Fue interpretado como una enfermedad cerebro vascular hemorrágica; se hospitalizó en la sala de cuidados intensivos del INNEF, e inmediatamente se le suspendió el tratamiento con la EPOrHu. Falleció a los 2 días del inicio del evento.

Como conclusión del análisis de este EAG, por los antecedentes de daño vascular multisistémico, la edad avanzada, el hecho de que la dosis de eritropoyetina empleada con el grado de Hb que tenía en el momento del evento que no justifica la aparición del accidente cerebro vascular, se puede afirmar que existieron factores de riesgo que explican y justifican la aparición del evento adverso ocurrido. Por todo lo descrito, se consideró que el evento no estuvo relacionado con la administración del medicamento, por ello fue clasificado con causalidad improbable (remota con el ior®EPOCIM).

Otros eventos importantes que ocurrieron fueron dos hipotensiones de intensidad menos grave, un episodio en enfermo con ior®EPOCIM y el otro con EPOSA y una fiebre de intensidad menos grave, EPOSA.

Múltiples son los factores que influyen sobre la morbimortalidad de estos enfermos que viven en métodos de diálisis iterada^{183,184}. Las enfermedades

cardíacas, unida a los accidentes vasculocerebrales representan la primera causa de fallecimiento en estos enfermos internacionalmente y a ello puede contribuir la anemia^{9,44,148,185,186}.

La anemia y la HTA, desde etapas muy tempranas de la ERC, determinan hipertrofia ventricular izquierda y se han correlacionado con la elevada mortalidad de origen cardíaco y cerebral en estos enfermos con ERC-T¹⁸⁵. De ahí la importancia de controlar la hipertensión arterial¹⁸⁴ y tratar la disminución de la Hb anticipadamente al daño que provocan, sin sobrepasar un nivel máximo de 12g/dL de Hb¹⁸⁷, ya que los últimos estudios internacionales sugieren, en enfermos con ERC etapas 3 y 4 ó en diálisis que niveles elevados o incluso “normales” de hemoglobina puede estar asociados con un incremento de los eventos cardiovasculares^{176,182}, destacandose que los diabéticos con ERC tienen un riesgo mayor de no considerarse estos factores^{171,185}

Al mismo tiempo cada vez se enfatiza en tratar de mantener los objetivos terapéuticos en la hemoglobina alcanzado con el empleo de los AEE, de manera estable a lo largo del tiempo y evolución de los pacientes, con los objetivos demostrados de mejorar la calidad de vida, disminuir las complicaciones, hospitalización y mortalidad incrementando la supervivencia^{182,183,188,,190,191,192} sin negar que los resultados desfavorables vinculados entre otros factores dosis muy elevadas de AEE, empleo de preparaciones de hierro IV, elevados niveles de Hb, así como la no estabilidad en el tiempo de la Hb expresan la necesidad de seguir profundizando con ensayos clínicos rigurosos que den respuesta a estos problemas^{120,172,189,}

Es imprescindible recordar el enfoque multifactorial de otros factores urémicos que también contribuyen a la mortalidad cardiovascular: hiperfosfatemia,

hiperparatiroidismo, incremento del producto calcio-fósforo y en especial, la hipertensión arterial, sin olvidar optimizar la eficiencia de la hemodiálisis aclarando mejor las toxinas urémicas y cumpliendo la dosis de diálisis^{182,184, 193}.

Los hechos evidenciados por múltiples estudios observacionales y de intervención, en países desarrollados y de modo cooperativo internacional, consistentemente demuestran que la anemia es uno de los principales factores de morbilidad y mortalidad en los enfermos en diálisis^{117,118,119}.

Valores de parámetros clínicos en el tiempo

Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

Los signos vitales que se midieron durante el ensayo fueron: tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. En la comparación de los grupos respecto a la homogeneidad de los signos vitales se obtuvo que las variables TA (máxima) y temperatura no fueron homogéneas por grupo de tratamiento ($p < 0.05$). El resto de los signos vitales fueron homogéneos por grupo.

Su comportamiento se detalla en las Tablas 27, tensión arterial mínima; Tablas- 28, tensión arterial máxima; Tablas-29, temperatura; Tablas- 30, frecuencia cardíaca; y Tablas- 31, frecuencia respiratoria.

En la comparación interna en ambos grupos, se encontraron diferencias significativas en la TA final con respecto a la inicial y además en el grupo B se encontraron diferencias de los valores finales respecto a los iniciales en la temperatura. En el análisis al final del estudio (semana 12), los signos vitales se comportaron de manera similar a los resultados iniciales, ya que como al inicio del estudio no existió homogeneidad en cuanto a la tensión arterial sistólica, se obtuvo que al final del ensayo tensión arterial sistólica difirió por grupo de

tratamiento ($p=0.02$). El resto de los signos vitales no presentaron diferencias al final del tratamiento. Podemos afirmar que estas diferencias obtenidas, no guardan relación con la administración de los medicamentos ya que es una consecuencia de las diferencias en las características basales de los pacientes incluidos. Debemos recordar que los pacientes portadores de ERC-V en hemodiálisis, presentan hipertensión entre 26% a 70 % de los mismos⁸¹⁻¹¹⁴ y sus directas consecuencias sobre la morbimortalidad en estos pacientes⁶⁻¹²⁻¹³⁻⁴³ están bien establecidas.

Al analizar variaciones importantes en la temperatura, solo consideramos necesario mencionar que en 4 pacientes (6.7 %) se manifestó fiebre, como un evento adverso, 2 pacientes del grupo A y 2 pacientes del grupo B. Las mismas fueron de intensidad leve, excepto en un paciente en quien su intensidad fue menos grave.

En relación con la hipertensión, se presentó también en 4 pacientes (6.7 %), dos pacientes en cada grupo. Todas fueron de intensidad leve, en período predialítico por lo cual no se entendió estuviesen relacionadas a los fármacos en estudio.

La hipotensión fue el evento adverso más frecuente (53.3 %), pero es común dada la realización de la hemodiálisis en los pacientes, debido al flujo de sangre extracorpórea que requiere el proceso hemodialítico. De las 32 hipotensiones ocurridas durante el estudio, 75% fueron de intensidad leve.

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, los resultados de seguridad obtenidos fueron similares a lo que se previó. La evolución de los signos vitales de los pacientes durante la investigación, que fueron monitoreados en cada consulta, demostró similitud en el comportamiento al inicio y al final del tratamiento, entre ambas formulaciones.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la cantidad de pacientes con eventos adversos para ambas formulaciones. En la formulación A, 66.7 %, manifestó eventos y en la B ocurrió en un 86.7 % ($p=0.0705$). De todas formas, consideramos importante destacar que la menor proporción de eventos en la formulación A, (EPOSA), cumple lo que se previó al inicio del ensayo con este nuevo producto.

De acuerdo con lo esperado, se recogieron muchos eventos que son comunes en este tipo de pacientes, portadores de IRC y sometidos a métodos dialíticos. La aparición de eventos adversos de intensidad leve en 89.3 % avala la buena tolerancia a las formulaciones probadas durante el ensayo, unido al hecho de que solo en un paciente se modificó la dosis del ior®EPOCIM.

Determinación de Ac anti EPO.

Fue una de las variables monitoreadas para el control de la seguridad del producto.

Al inicio del tratamiento, ningún pacientes de los 60 incluidos presentó positividad de los mismos, con una media de tratamiento con ior®EPOCIM de 65,17 meses, DS 19,34. Al finalizar el seguimiento, similar resultado se obtuvo en los 59 enfermos que lo culminaron (Tabla 32).

Ya señalamos que a los valores de absorbancia obtenidos para cada muestra se les restó el del control negativo. El valor resultante se comparó con el valor de corte, que se definió como el valor promedio del control negativo menos 2 veces su desviación estándar y se consideraron negativos aquellos valores inferiores al valor de corte. El gráfico 8 muestra los valores individuales de los pacientes.

Las guías europeas sobre el empleo de AEE¹⁴⁷ y la literatura reciente sobre este aspecto exigen la determinación de Anticuerpos anti EPO a corto plazo para

obtener el registro¹⁹⁴, en los estudios de bioequivalencia, y en los de post-comercialización, pero enfatizando en la fármaco vigilancia a largo plazo. Los trabajos recientes con nuevas EPOrHu también lo investigan^{146,157,161}

Sustitución de albúmina por aminoácidos en las formulaciones, su importancia.

Al analizarlo se observa que ello tiene relevancia para el productor, el paciente y médicos con una fuerte base económica.

Para el productor significa poder demostrar documentalmente la trazabilidad de los lotes de Albumina sérica humana utilizados en el producto final, la certificación según normas internacionales y verificación por FDA o EMEA del laboratorio donde se obtiene la albúmina, costos de los ensayos para certificar, por parte de laboratorios competentes, que las preparaciones no contienen virus (VIH, VHB, VHTC)

Para el paciente, o médicos representa mayor seguridad biológica al disminuir el riesgo de contaminación con virus u otros. También es potencialmente menos inmunogénica al estar libre de albúmina humana, por último poder acceder más fácil a la albúmina sérica humana, producto altamente deficitario en los mercados y caro si lo requiere como indicación médica.

Datos ofrecidos por el CIMAB.SA sitúa en el 2008 las exportaciones de ior®EPOCIM hacia 47 países en cifras superiores a los 46 millones de CUC, sus ventas nacionales fueron mayores a 34 millones de PC. Un producto SAH siempre será más atractivo para los potenciales importadores y posee la posibilidad de entrar en nuevos mercados ya que muchas regulaciones nacionales solicitan que los productos de origen biotecnológico sean libres de albúmina para obtener el registro¹⁹⁵.

Los productos biotecnológicos son suficientemente complejos como para que pequeñas variaciones en cualquiera de las variables del proceso de producción tenga un efecto en el producto final. Por lo tanto antes de proceder a su registro se requieren de extensos estudios de comparabilidad a todos los niveles: físico-químico, actividad biológica, toxicología, preclínica, farmacocinética y farmacodinamia, estudios de eficacia y seguridad, inmunogenicidad y farmacovigilancia para demostrar su similitud con un producto de referencia aprobado y reconocido internacionalmente por las agencias regulatorias. Realicemos un análisis profundo y crítico de este acerto.

El esquema básico de operaciones unitarias para la fabricación de productos basados en la tecnología de células de mamíferos es muy complejo y explica por que se acepta que “el producto es el proceso”, es decir que cualquier mínima desviación del proceso productivo básico puede tener consecuencias totalmente impredecibles al dar como origen a “otro” producto. El proceso es tan complejo por pasar sucesivamente por las etapas de cultivo de células, la fermentación semilla, la captura, clarificación, purificación intermedia-final, hasta arribar a la formulación propiamente dicha con el llenado y envase. El interés comercial por estos productos es tan grande que se reconoce que uno de cada cinco fármacos en investigación-desarrollo es un producto biotecnológico y la demostración de su equivalencia respecto al producto biotecnológico líder es imprescindible^{196,197}.

Aún hoy no existe una definición clara y uniforme de los biosimilares, o productos biotecnológicos, por parte de los organismos “referenciales”.

Reflexionemos sobre las denominadas Agencias Regulatorias Mundiales. ¿Cuáles son?, ¿qué intereses representan?, ¿por qué estas preocupaciones?, ¿cuál es la situación en Cuba al respecto?

Las diferencias entre medicamentos genéricos y productos de alta tecnología biológicos o biotecnológicos, requieren por su complejidad, de un acercamiento en lo científico, legal y administrativo de claras distinciones.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló las guías sobre aspectos relativos a drogas genéricas en 1996. Ellas se aplican a los productos que se elaboran por diferentes fabricantes y que incluyen el mismo principio activo en la misma formulación. No se aplica para los productos biológicos, biotecnológicos de la alta tecnología, debido a que para los mismos la intercambiabilidad se establece sobre fundamentos diferentes¹⁹⁸.

Internacionalmente se acepta la necesidad de que cada país tenga su propio proceso de regulación sanitaria de los medicamentos tanto genéricos como biotecnológicos, para su registro, comercialización, seguimiento o desarrollo dada las preocupaciones por los potenciales perjuicios a la salud de los pacientes basado en la eficacia y seguridad de los genéricos y en especial de los biosimilares.

Según la definición alcanzada en la Conferencia Internacional de Armonización de la OMS son productos biológicos empleados como medicamentos, aquellos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos. Sus procedimientos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otras¹⁹⁹.

Internacionalmente los órganos aceptados como de “referencia”, dado su desarrollo, y seriedad en general no cuestionada, son las agencias regulatorias de medicamentos de EEUU y la Europea y otros países desarrollados²⁰⁰. Las mismas responden a intereses bien definidos de las transnacionales de medicamentos y han efectuado preocupantes y reconocidas prácticas proteccionistas.

La entrada potencial de los biosimilares a los mercados norteamericano y europeo conlleva tensiones con los laboratorios innovadores por razones económicas que no han podido dejar de reconocerse en los propios países más desarrollados y que dictan en la práctica las normativas aceptadas y vigentes en todo el mundo^{122,201,202}.

La expiración de patentes de medicamentos biotecnológicos en Europa y EEUU, para las EPOrHu se extendió hasta el 2013 fecha a partir de la cual hacen de estos mercados centro de la llegada de otros biotecnológicos a precios competitivos y hace que otros biosimilares sean objeto de nuevos ensayos clínicos^{146,157,161}. La primera barrera establecida para los biopreparados es no considerarlos igual que los genéricos y que a nivel de farmacias no pueden ser ofrecidos como alternativa como es práctica habitual en esos países, y la de ser mucho más exigentes con los mismos para la aprobación del registro^{147,203}.

En Cuba existen dos regulaciones de la autoridad reguladora nacional, CECMED para los genéricos, la de requerimientos para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, que data del 1999²⁰⁴ y la de requisitos para la inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano, emitida en el año 2000²⁰⁵. Por último la que versa sobre el proceso de producción de productos biológicos y los cambios del mismo emitida en el año 2003.

Esta última señala que “...con el propósito de mejorar la calidad y el rendimiento, así como elevar la eficiencia de la producción se pueden efectuar cambios... Estos cambios, pudieran incidir en la identidad, pureza, calidad o potencia/fortaleza, características que están relacionadas con la seguridad y eficacia del producto..., reconociendo que... hasta muy recientemente, un cambio importante en la fabricación de un producto biológico requería invariablemente de la realización de EC extensivos para determinar si el producto continuaba manteniendo los atributos de seguridad y eficacia característicos. Las regulaciones y criterios actuales han permitido ganar más claridad en cuanto a este polémico asunto..., actualmente se acepta que mediante ensayos analíticos y funcionales el productor pueda demostrar equivalencia entre el producto ya registrado y el “nuevo producto”, sin que necesariamente se requiera la repetición de EC, al menos tan extensivos como los que fueron necesario realizar para autorizar su comercialización. Sin embargo, tanto estos ensayos como estudios en animales, pudieran requerirse si se considera que son indispensables para sustentar el cambio propuesto”... “Esta regulación tiene el objetivo de servir como guía a todos los fabricantes de productos biológicos cuando se introducen cambios en el proceso de producción”, y ...”es aplicable a los productos biológicos registrados en el Registro Sanitario de Medicamentos de la República de Cuba”¹⁶²

Como vemos para este ensayo clínico hubo que cumplir por completo la anterior regulación cuyo resultado se han expuesto hasta ahora

Validez interna y externa.

El tiene validez interna debido a una adecuada selección de la muestra, de los criterios de selección de los pacientes, lo que garantizó la homogeneidad de los grupos, y se evidenció en que no existieron diferencias entre las características demográficas y de base de los pacientes estudiados en ambos grupos.

Consideramos que este estudio tiene validez externa ya que demostró la eficacia de una nueva formulación a través de parámetros hematológicos y de seguridad biológica comunes a otros estudios realizados con Eritropoyetina Humana Recombinante.

Las anteriores permite sugerir sea válida la extensión del tratamiento a esta población con ERC-V con los esquemas terapéuticos aprobados para el producto de referencia, con su positivo impacto en lo individual y social.

Resumen del Capitulo.

En este EC se demostro que el biosimilar, EPOSA, es eficaz y equivalente terapéuticamente a ior®EPOCIM con un perfil de seguridad demostrado propio de los enfermos portadores de ERC-V en hemodiálisis. Se expone su validez interna que garantizó la homogeneidad de los grupos y su validez externa ya que demostró la eficacia de una nueva formulación a través de parámetros hematológicos y de seguridad biológica comunes a otros estudios realizados con Eritropoyetina Humana. Los estudios a corto plazo, no son suficientes. Se requiere del cuidadoso seguimiento fármaco epidemiológico y monitoreo a largo plazo, a partir de lo que se debe y puede establecer su seguridad y eficacia en el tiempo¹⁴⁴, principalmente con los AEE luego de la aparición de la aplasia pura de células rojas inducida por los AEE^{206,207,208}

En Cuba, introducir ior®EPOCIM fue un logro científico-técnico de la Biotecnología y las instituciones de salud al contribuir a erradicar la anemia renal en los enfermos tratados en hemodiálisis, así como los pacientes prediálisis u otras indicaciones aceptadas. La eficacia y seguridad de las EPOrHu cubanas con albúmina durante los casi 10 años de empleo se ha demostrado.

Este trabajo presenta un nuevo biosimilar sin albúmina cuya eficacia y seguridad a largo plazo deberá ser evidenciada por nuevos estudios, en la práctica concluye con el desarrollo de la primera generación de EPOrHu cubanas.

CONCLUSIONES

- Se demostró la eficacia de la nueva EPOrHu cubana, EPOSA, para mantener la respuesta hematológica (hemoglobina / hematocrito) luego de un período de tratamiento de 12 semanas en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.
- Las formulaciones de ior®EPOCIM y EPOSA evidenciaron su equivalencia terapéutica, para un período de tratamiento de 12 semanas en pacientes con IRC en hemodiálisis.
- La medición de variables clínicas de laboratorio y signos vitales, evidenció que ambas formulaciones presentaron similar perfil de seguridad.
- No se determinó la presencia de anticuerpos anti EPOrHu luego del tratamiento para el nuevo biosimilar EPOSA, ni para ior®EPOCIM.

RECOMENDACIONES

Elevar a la Autoridad Regulatoria Nacional de medicamentos, CECMED, la solicitud de registro del biosimilar EPOrHu sin albuminan, dado el positivo resultado del ensayo clínico, en el cual se comprobó la eficacia y seguridad del mismo al compararlo con el producto de referencia en nuestro país, usado en este caso como tratamiento control.

Una vez aprobado el registro, introducir este resultado a la práctica asistencial para generalizar su empleo en todos los pacientes en métodos dialíticos del país.

En la etapa de post-comercialización, efectuar nuevos estudios reclutando mayor cantidad de pacientes para monitorizar a mayor escala su eficacia.

Mantener un estricto sistema de gestión de riesgo y fármaco-vigilancia del biosimilar para conocer su seguridad a largo plazo.

Efectuar estudios con el biosimilar en pacientes con ERC-IRC en etapa de pre-diálisis.

Desarrollar estudios y ensayos clínicos con el nuevo biosimilar en pacientes con otras indicaciones médicas, probadas con el producto de referencia.

Analizar con las autoridades competentes la necesidad imperiosa de contar para el empleo óptimo y eficiente de la aplicación de la EPOrHu de las investigaciones de laboratorio que permiten determinar el estado del metabolismo del hierro en estos pacientes en todo el país.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005; 365: 331-340
- 2- Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, Rufo KH. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis*. 2006; 3: A57-A60
- 3- Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 95-101
- 4- ESRD Patients in 2006. A global perspective. *Fresenius Medical Care*. Germany: 2006
- 5- Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351:1296-1305
- 6- Foley RN, Murray AM, Li S. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998–1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 489–495
- 7- Perazella MA, Khan S. Increased mortality in chronic kidney disease: a call to action. *Am J Med Sci*. 2006; 331:150-153
- 8- Patel TV, Robinson K., Singh AK. Is it time to reconsider subcutaneous administration of epoetin? *Nephrol News Issues*. 2007; 21(11): 63-64
- 9- Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(10): 2644-2648
- 10- Chronic Kidney Disease in the Developing World. An Iceberg Turned Volcano. *Editorial MEDICC*. 2005; 7(5): 1-2

- 11- Nwankwo E., Bello A., El-Nahas AM. Chronic kidney disease: stemming the global tide. *Am J. Kidney Dis.* 2005; 45:201-208
- 12- Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089–2100
- 13- Kidney Disease Improving Global Outcomes Conference proposes changes to Chronic Kidney Disease Classification, but not to the Definition. *Nephrology Times.* 2009; 2 (12): 9–10
- 14- Jungers P, Choukroun G, Oualim Z. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 307–312
- 15- Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004; 66: 753–760
- 16- Fink J, Blahut S, Reddy M, LigHtc P. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis.* 37: 2001; 348–355
- 17- Valderrábano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 23-28
- 18- Sundal E, Businger J, Kappeler A: Treatment of transfusion depend anemia of chronic renal failure with recombinant human erithropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1991; 6: 955-965
- 19- Agarwal AK. Practical approach to the diagnosis and treatment of anemia associated with CKD. *J Am Med Dir Assoc.* 2006; 7(9S):S7-S12

- 20- Phrommintikul A, Haas S.J, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentration in anaemic patients with Chronic Kidney Disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388
- 21- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al., for the TREAT investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019-2030
- 22- Valderrábano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1996; 50: 1373-1391
- 23- King A, Klepner J, Nord B. new congress: New Challenges for Dialysis Providers (Washington Update: Legislative and regulatory issues that affect renal care) *Dial Transpl.* 2007; 36 (4): 238
- 24- Pérez-Oliva J.F., Lagarde M., Herrera Valdés R Eficacia del tratamiento con Eritropoyetina recombinante humana cubana. *Rev Hab C. Médicas.* 2003; 10: 5-1025
- 25-Pérez-Oliva J.F., Lagarde M., Herrera Valdés R. Broad Use of Cuban Recombinant Human Erythropoietin (ior-EPOCIM) in Dialysis Patients at the Institute of Nephrology. *MED Rev.* 2005; 7(5): 11-14
- 26- Pérez-Oliva JF, Lagarde M, Herrera R, Magrans Ch. Aplasia pura de células rojas inducida por EPO. Una confirmación de la tesis actual. *Nefrología* 2005; 25(5): 576-577
- 27- Vertu DS, Linares AM. Principios éticos de la investigación biomédica en seres humanos. Aplicaciones y limitaciones en América Latina y el Caribe. En: *Bioética, temas y perspectivas.* (Publicación Científica; No. 527) Washington D.C.: OPS. 1990:109-18.

28- Centro para el Control Estatal de los Medicamentos. Buenas prácticas clínicas. La Habana: CECMED, 1995.

29- EMEA Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease London, 23 October 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en: [http:// www.emea.europa.eu/](http://www.emea.europa.eu/) Consultado enero 2008

30- FDA Public Health Advisory: Eritropoyesis stimulating agents (ESAs), 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE200711HCP.htm>. 5, 2008. Consultado noviembre 2008

31- Chamberlain P: Biogenerics: Europe takes another step forward while the FDA dives for cover. *Drug Discov Today*. 2004; 9(42): 817-820

32- Nowicki M. What do nephrologist need to know about biosimilars? *Portugese J Nephrol Hypert*. 2007; 21(3):2007

33- Kaplan W, Laing R. Local Production of Pharmaceuticals: Industry Policy and Access to Medicines. *Health Nutrition and Population Discussion Papers The World Bank* 2005, Jan; 16. [Htctp://www.fda.gov/cder/druginfopage/RHE/default.Htcm](http://www.fda.gov/cder/druginfopage/RHE/default.Htcm). (Consultado enero 2008)

34- E Young. Doing Business with Cuba: Uptodate. *Cuba Absolutrly*. 2007; 1:55

35- M Fineman. Little-know botech industry vital to Cuba's economic future. *Miami Herald*. 1998 Aug 14.

36-Oficina de Ensayos Clínicos. CIM. Comité de Ética. Ciudad de La Habana. CENCEC.1-3, 1996.

- 37- Cheung WK, Natarajan J, Sanders M, Vercammen E: Comparative pharmacokinetics, safety, and tolerability after subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin formulated with different stabilizers. *Biopharm Drug Dispos.* 2000; 21:211-219
- 38- Levy G: Pharmacodynamic considerations in bioavailability and bioequivalence assessments. In *Topics in Pharmaceutical Sciences* Mida KK. 1991; 243-251
- 39- Varlet-Marie E, Gaudard A, Audran M, Gomeni R, Bressolle F: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin in athletes. *Int J Sports Med.* 2003; 24:252-257
- 40- Kurian AK, Cardarelli KM. Racial and ethnic differences in cardiovascular disease risk factors: a systematic review. *Ethn Dis.* 2007; 17(1):143-52
- 41.- Yusuf S, Reddy KS, Ounpuu S, Annand S. Global burden of cardiovascular disease II: Variations in cardiovascular disease by specific ethnic group and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104: 2855-2864
- 42- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of heart disease--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56(6):113-118
- 43- Pérez-Oliva J. F., Pérez Campa R, Herrera R, Almaguer M, Mármol A.: Current status in ESKD in Cuba. *Nefrología* 2005; 25(6): 234-237
- 44- Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol.* 2004; 38(5):405-416
- 45- de Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol.* 2007; 16(1):14-21

- 46- Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS, Levy D. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 1999; 159(15):1785-1790
- 47- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, WrigHtc JT, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypert* 2003; 42(6):1206-1252
- 48- Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation – is there a link ? *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1968-1971
- 49- Guyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP. Oxidative stress and hemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 335-334
- 50- Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R: Association between chronic Kidney disease And coronary artery calcification: the Dallas Study *J. Am Soc Nephrol.* 2005; 16(2): 507-513
- 51- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164(6):659-663
- 52- Pérez-Oliva JF, Herrera R, Almaguer M. ¿Como mejorar el manejo de la Enfermedad Renal Crónica? Consideraciones y recomendaciones prácticas. *Rev Hab C. Médicas.* 2008; 10: 5-10
- 53- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007; 298(17): 2038-2047

- 54- Kallen AJ, Patel PR In search of a racional approach to chronic kidney disease detection and manegement *Kidney Int.* 2007; 72: 3-5
- 55- Murray JL, Lopez AD. The global burden of disease. A comprehensive assesement of mortality and disability from diseases. Injuries and risk factors projected to 2020.papers the Harvard School of Public Health on behalf of the WHO. 1996. 24-39.
- 56- US. Renal Data System. *USRDS 2008 Annual data Report: Atlas of end-stage renal disease in the Unites States.* Bethesda, MD, National Institutes of Health, 2008 CD room.
- 57- Proyecciones Salud 2015 en Cuba. Disponible. En: <Http://www.infomed.sld.cu>. Consultado diciembre 2007.
- 58- Pérez-Oliva JF, Portal J.A. Enfermedad renal crónica: estrategia nacional para enfrenatar este importante problema de salud. *Rev Hab C. Médicas* 2009; 9:2 ISSN 1729-519X.
- 59 - Pérez-Oliva JF, Herrera R, Almaguer M, Magráns Ch, Mañalich R, Alfonso JP. Et al. Día mundial del riñón y nefrología en cuba. Tratar algo más que la enfermedad renal . *Rev Hab C. Médicas.*2007; 6: 1.
- 60- Almaguer M, Herrera R, Perez-Oliva JF. Epidemia global de enfermedades vasculares crónicas. Un nuevo paradigma y desafío. . *Rev Hab C. Médicas.* 2007; 6: 3
- 61- Levin A, Stevens LA. Executing change in the management of chronic kidney disease: perspectives on guidelines and practice. *Med Clin North Am.* 2005; 89(3):701-709
- 62- EscHbach J, Adamson J: Anemia of end-stage renal disease (ESDR). *Kidney Int* 1985; 28:1-5

- 63- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ: Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001; 24: 495-499.
- 64- Pinero-Pilona A, Litonjua P, Devaraj S, Aviles-Santa L, Raskin P: Anemia associated with new-onset diabetes: improvement with blood glucose control. *Endocr Pract.* 2002; 8(4): 276-281.
- 65- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S11–S145
- 66- European Best Practice Guidelines (EBPG). Disponible en <Http://www.kdigo.com>. Consultado enero 2008.
- 67- Cannata JB, Díaz López B: Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica. En: F Llach, F Valderrábano *Insuficiencia renal crónica*. Madrid: Ed Norma, 1997. 423-447
- 68- Hernandez Herrera G., Martin Calvo C., Aljama Garcia P. Anemia de la insuficiencia renal crónica. En: Valderrábano F. *Eritropoyetina humana recombinante*. Barcelona: Masson, 1998. 667-680
- 69- 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.* 1997; 276:653-658
- 70- Cooper AC; Mikhail A; LetHbridge MW; Kemny DM; Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-10, and IL-13 by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1776-1784

- 71- Gutmann FD; Schwartz JC. Pathogenesis of anemia secondary to chronic renal failure. En: Garnick MB Ed. Erythropoietin in clinical practice. New York: Marcel Dekker 1990; 105-140.
- 72- Durak I, Akiol O, Basesme E, Canbolat O Reduced erythrocyte defense mechanism against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron*. 1997; 66: 76-80
- 73- Rodríguez P, Perez G, Lopez JM Anemia y su tratamiento en hemodiálisis. En: Valderrábano F. Tratado de hemodiálisis. Barcelona: Masson, 2006: 767-780
- 74- Potasman I, Better OS. The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron*. 1983; 33:229-231
- 75- Thamer M, Zhang Y, Kaufman J, Cotter D, Dong F, Hernan MA: Dialysis facility ownership and epoetin dosing in patients receiving hemodialysis. *JAMA* 2007; 297: 1667–1674.
- 76- Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ, Chi EM, Stuccio-White N, Krishnan M, Solid C, Ofsthun NJ, Lazarus JM: Epoetin alfa use in patients with ESRD: An analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 481–488,
- 77- Tarng DCh, Huang TP, Chen TW, Yang WCh: Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int* 1999; 55(Supl 69):S107-S118
- 78- Kosch M. Iron Management in renal failure patients- how do you achieve the best results?. *EDTNA ERCA J*. 2002; 28 (4): 182-184
- 79- Bakris GL. Overview of the KEEP international articles *Kidney International* 2009; 77 (S 116), 51

- 80- Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 3: 3-24
- 81- Sarnak MJ. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (1): 117-131
- 82- Horl WH; Macdougall IC; Rossert J; Rutkowski B; Wauters JP; Valderrábano F. Predialysis Survey on Anemia Management: patient referral. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1):49-61
- 83- Valderrábano F; Horl WH; Macdougall IC; Rossert J; Rutkowski B; Wauters JP. Predialysis survey on anemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1):89-100 2003.
- 84- Brian JG; Pereira MD. Introduction of modern approaches to anemia management. *Adv Stud. Med* 2003; 3 (3): 190-193
- 85- Ramirez G, Bittle PA, Sanders H, Rabb HAA, Bercu BB. The effects of corticotropin and growth hormone releasing hormones on their respective secretory axes in chronic hemodialysis patients before and after correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 63-69
- 86- Schaefer RM, Kokot F, Heidland A. Impact of recombinant erythropoietin on sexual function in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1989; 76:273-282
- 87- Sobh MA, Abd el Hamid IA, Atta MG, Refaie AD. Effect of erythropoietin on sexual potency in chronic haemodialysis patients: a preliminary study. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26:181-185

- 88- Gafter U, Kalechman Y, Orlin JB, Levi J, Sredni B. Anemia of uremia is associated with reduced in vitro cytokine secretion: immunopotentiating activity of red blood cells. *Kidney Int* 1994; 45:224-231
- 89- Scigalla P, Bonzel KE, Bulla M. Therapy of renal anemia with recombinant human erythropoietin in children with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 1989; 76: 227-241.
- 90- Wish JB,, Coyne DW Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With Anemia of Chronic Kidney Disease: Overcoming the Pharmacological and Pharmacoeconomic Limitations of Existing Therapies. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:1371-1380
- 91- Evans RW, Rader B, Manninen DL, Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1999, 263:825-830
- 92- Baranny P, Müller H-J. Maintaining control over haemoglobin levels: optimizing the management of anaemia in chronic kidney disease *Nephrol Dialysis Transp.* 2007; 22(Suppl 4):10-18
- 93- Bonsdorff E, Jalvisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol Scand* 1948; XVI: 152-156
- 94- Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin *Nature* 1985; 313: 806-809
- 95- Jelkmann W: Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992; 72:449-489
- 96- Spivak, J.L. The mechanism of action of erythropoietin: Erythroid cell response. En: J.W. Fisher (Ed.) *Biochemical Pharmacology of Blood and Bloo-*

FormingOrgans. Springer-Verlag Berlin. Handbook Experimental Pharmacol
1992; 101: 49-114

97- Youssoufian H., Longmore, G., Neumann, D., Yoshimura, A., Lodish, H.
Structure, function and activation of the erythropoietin receptor. Blood 1993; 81:
2223-2236

98- Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin
synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridation. Blood 1988; 71: 524-
529

99- Koury ST, Koury MJ, Bondurant MC, Caro J, Graber SE. Quantitation of
erythropoietin producing cells in kidneys of mice by in situ hybridation:
Correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA and serum erythropoietin
concentration. Blood. 1989; 74: 645-651

100- Sirén AL, Ehrenreich H. Erythropoietin--a novel concept for
neuroprotection. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001; 251(4):179-184

101- Ortega L.M, Contreras G. El impacto clinico de los efectos fisiologicos de la
eritropoietina (EPO) y de los agentes estimulantes de la eritropoietina en la
incidencia de malignidad, trombosis e hipertension:mas alla de la anemia
Nefrologia 2009;29(4):288-294

102- Davis J, Arakawa T, Strikland TW, Yphantis DA. Characterization of
recombinant human erythropoietin produced in Chinese hamster ovary cells.
Biochemistry. 1987; 26: 2638-2641

103- Dubé, S., Fisher, J.W., Powell, J.S. Glycosylation at specific sites of
erythropoietin is essential for biosynthesis, secretion and biological function. J
Biol Chem 1988; 263: 1751-17521

- 104- Macdougall IC. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2392-2395
- 105- Besarab A, Salifu MO, Lunde NM, Bansal V, Fishbane S, Dougherty FC, Beyer U; Ba16285 Study Investigators. Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic renal disease. *Clin Ther* 2007; 29(4):626-639
- 106 - Klinger M, Arias M, Vargemezis V, Besarab A, Sulowicz W, Gertholtz T, Ciechanowski K, Dougherty FC, Beyer U. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(6):989-1000
- 107- MacReady N. A Red-Loaded Corporate Battle. (The D & T Report: Must-read information that affects nephrologist and nephrology health professionals). *Dial Transpl* 2007; 36 (4): 174- 178
- 108- Guideline Target Rationales Guideline at KDIGO. Disponible en [Htctp://www.kdigo.com](http://www.kdigo.com). Consultado enero 2008.
- 109- United Kingdom Renal Association. Disponible en [Htctp://www.kdigo.com](http://www.kdigo.com). Consultado enero 2008.
- 110- Canadian Society of Nephrology . Disponible en [Htctp://www.kdigo.com](http://www.kdigo.com). Consultado enero 2008.
- 111- Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). Disponible en [Htctp://www.kdigo.com](http://www.kdigo.com). Consultado enero 2008.

- 112- Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* (2005) 16:2180–2189
- 113- Levin A. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 799-811
- 114- Ayus JC. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2778-2788
- 115- Oeltdke R.D., Streeten H.P. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Eng J Med* 1993; 329: 611-616
- 116- Besarab A. 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: 584-590
- 117- Ma JZ, Ebben J, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients [Abst]. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:610-619
- 118- Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:1309-1316
- 119- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D. CREATE Investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-2084
- 120- Sczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74:791-798.

- 121- McFarlane PA. Reducing hemodialysis costs: conventional and quotidian home hemodialysis in Canada. *Semin Dial* 2004; 17(2):118-124
- 122- Wenzel RG. Current legal, regulatory, and scientific implications of biosimilars. Introduction. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(14 Suppl 6):S1
- 123 - Kovesdy, C. P. and Kalantar-Zadeh, K. Iron therapy in chronic kidney disease: current controversies. *Journal of Renal Care*, 2009; 35: 14–24.
- 124- Rodriguez MF, Relationship between eicosanoids and endothelin-1 in the pathogenesis of erythropoietin-induced hypertension in uremic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41(3):388-395.
- 125- Nassar GM. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2005; (80):49-54
- 126- Kalantar-Zadeh K. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4):761-773
- 127- Bennett CL. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351(14):1403-1408.
- 128- Boven K, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(3):33-40.
- 129- De Broe ME. Consensus conference: diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(Suppl 1):1.-112
- 130- Swaminathan S, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy is linked to high dose erythropoietin therapy [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:480A.

- 131- Waterschoot M Evaluation of response to various erythropoiesis--stimulating proteins using anemia management software. *EDTNA ERCA J.* 2007;33(2):78-82.
- 132- Tomson CR. Erythropoietin: What problems remain in 2004. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 9:344-345
- 133- Hurot JM, et al. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:708-714
- 134- Attallah N, et al. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(4): 644-654
- 135- Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):133-138.
- 136- David Nissen, Report Epoetin alfa. *Mosby's Drug Consult.* Mosby Inc. St. Louis, Missouri; 2005.
- 137- Perez-Oliva JF, Casanova-Gonzalez M, Garcia-Garcia I, Porrero-Martin PJ, Valenzuela-Silva CM, Hernandez-Montero T, Lagarde-Ampudia M, Casanova-Kutsareva Y, Avila-Albuerne Y, Vargas-Batista A, Bobillo-Lopez H, Herrera-Valdes R, Lopez-Saura PA Comparison of two recombinant erythropoietin formulations in patients with anemia due to end-stage renal disease on hemodialysis: A parallel, randomized, double blind study. *BMC Nephrol* 2005; 6(1):5
- 138- Milian F IN. Experiencia con iorEPOCIM en el Instituto de Nefrología, 1998-2004. Ciudad de la Habana: Instituto de Nefrología, 2005. Tesis

- 139- Pérez-García R. El índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE) es un buen marcador de adecuación en diálisis. *Nefrología*. 2001; 21: 606-607
- 140- López Gómez J, Valderrábano F: Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología* 1999; 19 (Supl. 3): 4-9
- 141- Perez-Oliva JF, Almaguer M, Herrera R. Informe del Registro Cubano de Enfermedad Renal Cronica, Diálisis y Trasplante Renal a la direccion del Ministerio de Salud Pública, para la Direccion Nacional de Estadisticas y el Anuario del Año 2007. Ciudad de la Habana: Instituto de Nefrología, 2 008
- 142- Schneider A, Asmas G, Biggar P, Braun P, Dellanna F, et al Heoglobin cycling in hemodiálisis patients. *Nephrology Review* 2010; 2-e1:1-5
- 143- Cusumano AM, Di Gioia C, Hermida O, Lavorato C; Latin American Registry of Dialysis and Renal Transplantation. The Latin American Dialysis and Renal Transplantation Registry Annual Report 2002. *Kidney Int Suppl*. 2005;(97):S46-5S2
- 144- European Medicines Agency (EMA). Committee for medical products for Human Use(EMA/CHMP/49348/2005). Guideline on Similar Biological Products Medicinal Products Containning Biotechnology derived Protein as active sbstance: Quality Issues. London: EMA, 2005
- 145-Togawa A, Tanaka T, Nagashima S, Keta H, Kobayashi Y, Nishikawa Y. A comparison of the bioequivalence of two formulations of epoetin alfa after subcutaneous injection. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:269–276
- 146- Goh BL, Ong LM, Sivanandam S, Lim TO, Morad Z; Biogeneric EPO Study Group. Randomized trial on the therapeutic equivalence between Eprex and GerEPO in patients on haemodialysis. *Nephrology* 2007; 12(5):431-436

- 147- European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for Human Use(EMA/CHMP/94526/2005). Guidance on Biosimilar medical Products Containing Recombinant Human Erythropoietins. London: EMA, 2005. Availability and Bioequivalence London. 1–18. 2002
- 148- Lacson E, Ofsthun N, Lazarus JM: Effect of Variability in Anemia Management on Hemoglobin Outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:111-124
- 149 Chen ML, Patnaik R, Hauck WW, Schuirmann DJ, Hyslop T, Williams R. An individual bioequivalence criterion: regulatory considerations. *Statist Med* 2000; 19:2821–2842.
- 150- Chen ML, Lesko LJ. Individual bioequivalence revisited. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40:701–706
- 151- Regulación 16-99. "Requerimientos para los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia". CECMED, Ciudad de La Habana, 1999.
- 152- Salmonson T, Danielson BG, Wikstrom B. The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 29:709–713
- 153- Cheung WK, Goon BL, Guilfoyle MC, Wacholtz MC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin after single and multiple subcutaneous doses to healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:412–423
- 154- Schall R, Luus HG, Steijnans VW, Hauschke D. Choice of characteristics and their bioequivalence ranges for the comparison of absorption rates of immediate-release drug formulation. *Int J Clin Pharmacol Therapeutics* 1994; 32:323–328

155- Basson RP, Ghosh A, Cerimele BJ, DeSante KA, Howey DC. Why rate of absorption inferences in single dose bioequivalence studies are often inappropriate. *Pharm Res* 1998; 15:276–279

156- Servilla KS, Singh AK, Hunt WC, Harford AM, Miskulin D, Meyer KB, Bedrick EJ, Rohrscheib MR, Tzamaloukas AH, Johnson HK, Zager PG. Anemia management and association of race with mortality and hospitalization in a large not-for-profit dialysis organization. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(3):498-510.

157- Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, Vens-Cappell B, Kinzig M. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple subcutaneous administrations. *Pharmacology.* 2009;83(2):122-130

158- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of combined phase I and II trials. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 73–78.

159- Word A. J. J. A proposal for Radical Changes in drug-Approval Process. *N Engl J Med.* 2006; 355; 6, :618-623

160- Aljama P. Implicaciones de la biotecnología en el tratamiento de la anemia renal: una anticipación al futuro. *Rev economía y salud.* 2008, 358-363

161- Krivoshiev S, Todorov VV, Manitius J, Czekalski S, Scigalla P, Koytchev R; Epoetin Zeta Study Group. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alpha in the correction of renal anaemia. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(5):1407-1415

162- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Cambios al Proceso de Produccion de Productos Biologicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos. REGULACIÓN No. 33 - 2003

- 163- Hwang IK, Morikawa T. Design issues in noninferiority/equivalence trials. *Drug Inf. J.* 1999; 33: 1205–1218.
- 164- Locatelli F, Del Vecchio L, Andrulli S: The modality of dialysis treatment: does it influence the response to erythropoietin treatment? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1971-1974
- 165- Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1082-1088.
- 166-. Nissenson AR. Achieving target hematocrit in dialysis patients: New concepts in iron management. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:907-909
- 167- Fernández-Rodríguez AM; Guindeo-Casasus MC; Molero-Labarta T. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:508-516
- 168- Chang CH, Chang CC, Chiang SS. Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron-replete hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 57: 136-141
- 169- Perez-Oliva JF, Magrans Ch, Almaguer M, Herrera R. Gurtirrez F, Perez-Campo R, Delgado M.I., Alvarez T, Zambrano A.E., Delgado G. Buenas Practicas en hemodiálisis, 2003. Guia XXII Anemia y tratamiento con EPOrHu pag. 91-94 Editora Política. La Habana. Cuba. 2003.
- 170-. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(4):727-736

171- Brunelli SM, Joffe MM, Israni RK, Yang W, Fishbane S, Berns JS, Feldman HI. History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):777-782.

172- Kalantar-Zadeh K, Aronoff G. R. Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 479-487.

173- Pisoni RL; Bragg-Gresham JL; Young EW; Akizawa T; Asano Y; Locatelli F. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1): 94-111

174- Avilés B; Coronel F; Pérez García R; Marcelli D; Orlandini G; Ayala JA; Rentero R. Control de la anemia en hemodiálisis. Base de datos Euclid® (European Clinical Database) en España. *Nefrología* 2002; 22: 555-563

175- Del Vecchio L, Ponzoni P, Andrulli S, Locatelli F. Inflammation and resistance to treatment with recombinant human erythropoietin. *J Ren Nutr* 2005; 15 (1): 137-141

176- Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 309–312

177-Richard A. Sherman R.A ; Daugirdas J. T.; Ing T.S.: Complications During Hemodialysis pp170-190 Daugirdas, J. T.; Blake, P. G.; Ing, T. S. in *Handbook of Dialysis*, 4th Edition 2007 Lippincott Williams & Wilkins

178- National Kidney Foundation: K/DOKI Clinical Practice Guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30(2):S22-S63.

- 179- Maduell F, García M, Alcázar R. Guía SEN de centros de hemodiálisis: Dosificación y adecuación del tratamiento dialítico. *Nefrología* 2006;26(8):15-21.
- 180- Henrich WL Intradialytic hypotension: a new insight to an old problem. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):209-210
- 181- Spalding EM, Velasco N. Dialysis hypotension: don't blame the targets. *Kidney Int.* 2008;74(12):1624
- 181- National Kidney Foundation: K/DOKI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):S248-S273.
- 182- KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471-530.
- 183- Tentori F, et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2377-2384.
- 184- Davenport A, Cox C, Thuraisinham R; on behalf of the Pan Thames Renal audit Group. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. *Kidney Int* 2008;73:759-764.
- 185- Van Der Meer, I. M., Ruggenti, P. and Remuzzi, G, the diabetic CKD patient—a major cardiovascular challenge. *Journal of Renal Care*, 2010; 36: 34–46.
- 186- Bárány P, Müller H-J. Maintaining control over haemoglobin levels: optimizing the management of anaemia in chronic kidney disease *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(S 4)10-18
- 187- Besarab A, Aslam M. Should the hematocrit (hemoglobin) be normalized in Pre-ESRD or dialysis patients? Yes! *Blood Purif* 2001; 19:168–174

188- O’Riordan E, Foley RN. Effects of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(S3):19–22

189- Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 ;24(4):1082-1088.

190- Parfrey PS. Target hemoglobin level for EPO therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:171–173

191- Ofsthun NJ, LaBrecque J, Keen M, Youngson HI, Krishnan M, Lazarus JM. The association of mortality and hospitalization with hemoglobin (Hb) and missed dialysis treatments in stage 5 chronic kidney disease (CKD) patients with and without cardiac comorbidities. *Am J Kidney Dis* 2007; 46: 89–94

192- Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1181–1191

193- Madore F, Lowrie EG, Brugnara C. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1921–1929

194- Schellekens H Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity. *J Nephrol*. 2008;21(4):497-502.

195- Dra. Patricia Piedra responsable del Sistema de Fármaco Vigilancia CIMAB SA, consultado 13, mayo 2009. Comunicación personal.

196- ZEID R.L.. Regulatory and development Issues in the demonstration of Therapeutic equivalence for Multisource biotech-derived pharmaceuticals. *Drug Inform Journal* 2000, 34, 919–959.

- 197- Dominquez-Gil Hurlle A. la biotecnología en el tratamiento de la anemia renal: una anticipación al futuro Rev economía y salud. 2008, 82- 86
- 198-1 Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration to Establish Interchangeability. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A Manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO, Geneva. 1999
- 199- ICH Draft Consensus Guideline. “ Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products”. February, 1998.
- 200- Manual of Standard Operating Procedures and Policies. Changes to an Approve Application - Administrative Handling and Review of Annual Reports. CBER Regulatory SOP 8411.1 CDER/FDA. October 2001.
- 201- RaidB. US biotech prepares to fight generic biologics Nat Biotechnology, 2006, 20; 322
- 202- Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical, and regulatory considerations. Am J Health Syst Pharm. 2008;65(14 Suppl 6):S2-S8.
- 203- O'Donnell P. Battle of biosimilars. As patents expire, clinical trials will be caught in the middle between copyists and original innovators. [Http://www.actmagazine.com](http://www.actmagazine.com). Febrero, 2006. Consultado febrero 2009.
- 204- Regulación 16-99. “ Requerimientos para los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia “. CECMED, Ciudad de La Habana, 1999.
- 205- Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano de la República de Cuba. CECMED, Ciudad de La Habana. 2000.

206- Kharagjitsingh AV, Korevaar JC, Vandenbroucke JP, Boeschoten EW, Krediet RT, Daha MR, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse, EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(3):1215-1222.

207- Rossert J, Casadevall N. Diagnosis and treatment of pure red-cell aplasia induced by erythropoiesis stimulating agents. *Nephrol Ther.* 2006;2 Suppl 4:S283-S286.

208- Summers S, Holdsworth S, Sharples E. The (re)challenging question of erythropoiesis-stimulating agents inducing pure red cell aplasia. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3053-3055.

Tabla 1. Distribución de pacientes por sexo y grupo de tratamiento

Sexo	Grupo de Tratamiento				Total	
	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM,			
	No.	%	No.	%	No.	%
Masculino	21	70.0	17	56.7	38	63.3
Femenino	9	30.0	13	43.3	22	36.7
Total	30	100.0	30	100.0	60	100.0

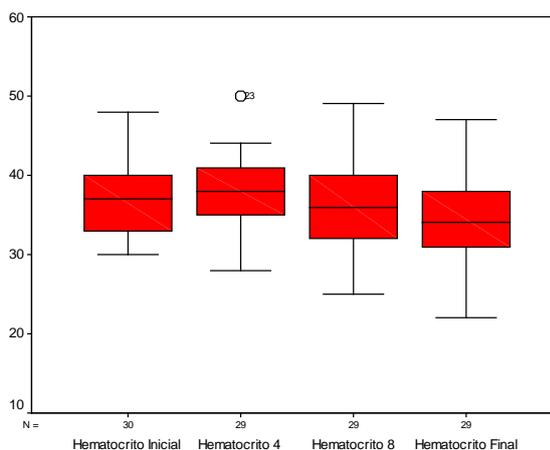
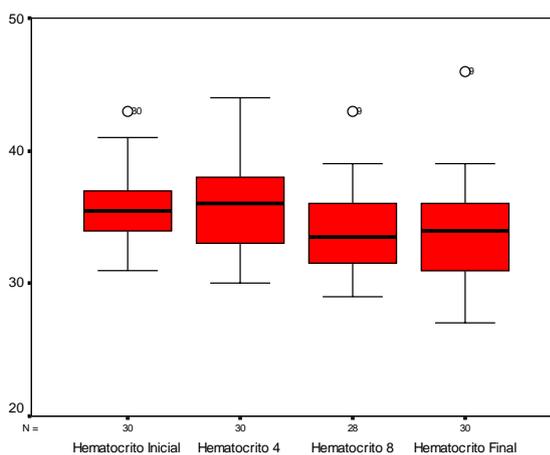
Tabla 2. Distribución de pacientes por color de la piel y grupo de tratamiento

Color de la piel	Grupo de Tratamiento				Total	
	Grupo A,EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM			
	No.	%	No.	%	No.	%
Blanca	16	53.3	18	60.0	34	56.7
Negra	8	26.7	6	20.0	14	23.3
Mestiza	3	10.0	6	20.0	9	15.0
Amarilla	3	10.0	0	0.0	3	5.0
Total	30	100.0	30	100.0	60	100.0

Tabla 3. Variabilidad del hematocrito durante el tratamiento por grupo

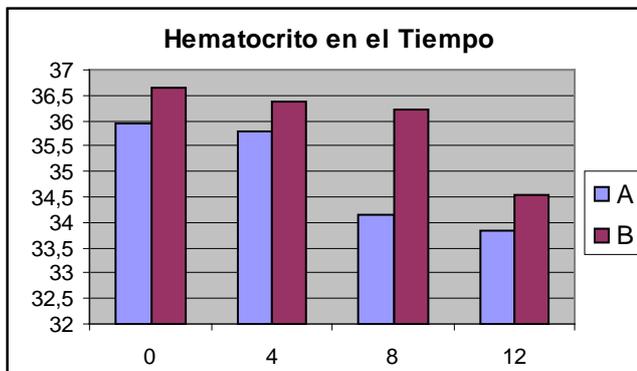
Hemato- crito	Grupo A, EPOSA				Grupo B, ior®EPOCIM,			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S	Inicial	4ta S	8va S	12 S
Mínimo	31	30	29	27	30	28	25	22
Máximo	43	44	43	46	48	50	49	47
Media	35.9	35.8	34.1	33.8*	36.6	37.4	36.2	34.5*
Desv. Estándar	2.7	3.2	3.3	3.9	4.3	5.4	5.9	5.2

*Prueba T-Student (prueba paramétrica para muestras independientes), (p=0.570).



Grupo A EPOSA (recuadro superior). Grupo B, ior®EPOCIM (recuadro inferior)

Gráfico 1. Hematocritos por grupo de tratamiento. Fuente: Tabla 3



Grupo A EPOSA Grupo B, ior®EPOCIM

Gráfico 2. Comportamiento del hematocrito en el tiempo

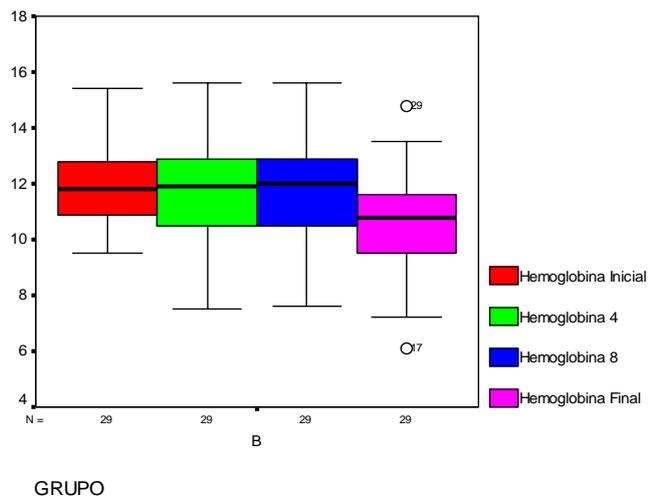
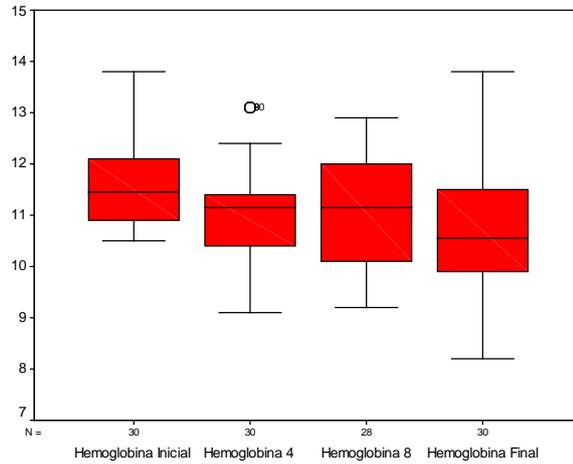
Fuente: Tabla 3

Tabla 4. Variabilidad de la hemoglobina durante el tratamiento por grupo.

Hemoglobina	Grupo A, EPOSA				Grupo B, ior®EPOCIM,			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S	Inicial	4ta S	8va S	12 S
Mínimo	10.5	9.1	9.2	8.2	9.5	7.5	7.6	6.1
Máximo	13.8	13.1	12.9	13.8	15.4	15.6	15.6	14.8
Media	11.6	11.0	11.0	10.6*	11.8	11.7	11.6	10.7*
Desv. Stand.	0.9	0.9	1.0	1.3	1.3	2.0	1.9	1.9

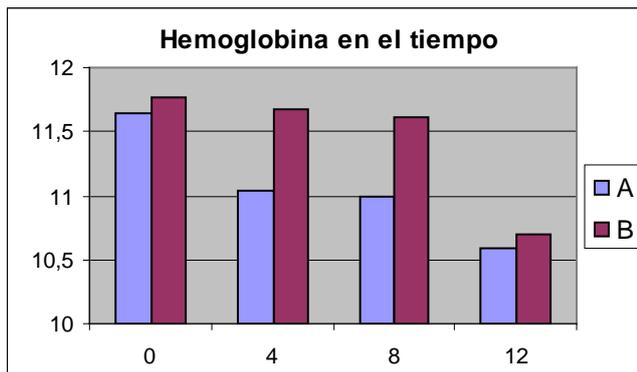
*

Prueba T-Student (prueba paramétrica para muestras independientes). (p=0.668).



Grupo A EPOSA (recuadro superior). Grupo B, ior®EPOCIM (recuadro inferior)

Grafico 3. Fuente: Tabla 4



Grupo A EPOSA Grupo B, ior®EPOCIM.

Gráfico 4. Comportamiento de la hemoglobina en el tiempo. Fuente: tabla 4.

Tabla 5. Significación estadística de las variables hematológicas final-inicial durante el tratamiento por grupo

Significación estadística (valor de p)	Hto final -inicial	Hb final - inicial	Eritrocitos Final -inicial
Grupo A, EPOSA	0.017	0.001	0.000
Grupo B, ior®EPOCIM	0.007	0.000	0.000

Prueba de Rangos con Signos de Wilcoxon.

Tabla 6 Diferencias relacionadas e intervalo de confianza

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilat.)
		Media	Desv. típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
A EPOSA	Hemat. Inicial - Final	2,10	4,421	,807	,45	3,75	2,602	29	,014

A EPOSA	Hemog Inicial - Final Hemat.	1,053	1,457	,266	,509	1,597	3,958	29	,000
B ior@EPO	Inicial - Final Hemog	2,17	3,846	,714	,71	3,64	3,042	28	,005
ior@EPO	Inicial - Final	1,075	1,410	,261	,539	1,612	4,107	28	,000

Prueba de muestras relacionadas

Tabla 7. Variabilidad del hierro durante el tratamiento por grupo

Hierro sérico	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM,	
	Inicial	Final	Inicial	Final
Mínimo	8.8	4.2	6.2	3.4
Máximo	39.7	30.0	51.4	42.1
Media	18.6	16.5	19.1	15.9
Desv. Stand.	7.7	6.4	10.1	9.5

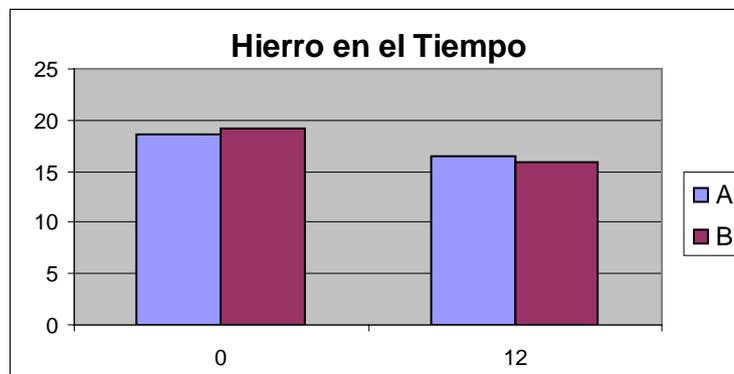


Gráfico 5. Comportamiento del hierro en el tiempo

Tabla 8. Variabilidad del Índice de Saturación de transferrina durante el tratamiento por grupo

Índice de Saturación de transferrina	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM	
	Inicial	Final	Inicial	Final
Mínimo	15	8	10	8
Máximo	94	82	96	103
Media	42.3	35.6	43.9	36.1
Desv. Stand.	21.7	18.9	25.1	25.1

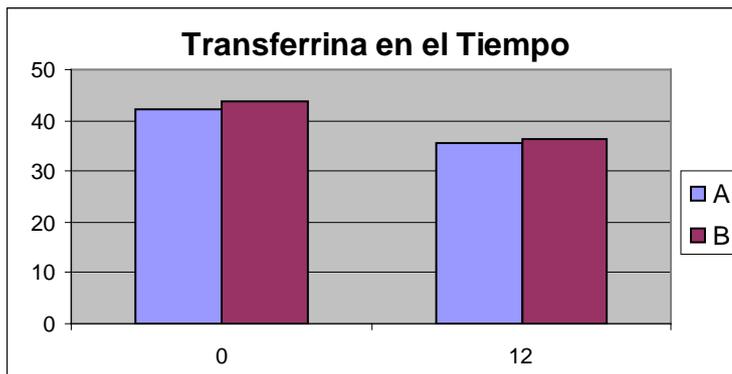


Gráfico 6. Comportamiento del Índice de saturación de transferrina (IST) en el tiempo

Tabla 9. Variabilidad de la Ferritina durante el tratamiento por grupo

Ferritina	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM	
	Inicial	Final	Inicial	Final
Mínimo	18.0	16.0	20.0	30.0
Máximo	2588.0	2941.0	2295.0	2788.0
Media	727.0	773.0	734.0	819.6
Desv. Stand.	615.2	725.2	665.3	812.3

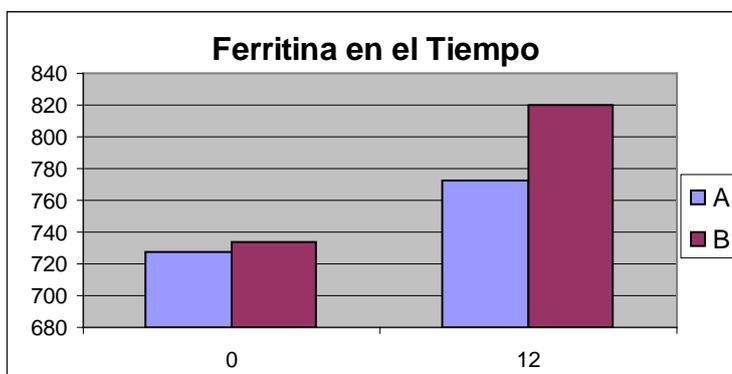


Gráfico 7. Comportamiento de la Ferritina en el tiempo.

Tabla 10. Significación estadística de las variables del metabolismo del hierro final-inicial durante el tratamiento por grupo

Significación estadística (valor de p)	Ferritina Final-inicial	Saturación Final-inicial	Hierro Final-inicial
Grupo A, EPOSA	0.863	0.080	0.110
Grupo B, ior®EPOCIM,	0.186	0.207	0.183

Tabla 11. Distribución de respuesta individual por pacientes y grupo de tratamiento a las 12 semanas de seguimiento

Respuesta individual	Grupo de Tratamiento				Total	
	Grupo EPOSA		Grupo ior®EPOCIM			
	No.	%	No.	%	No.	%
Respondedores (Hematocrito \geq 30%)	25	83.3	24	82.8	49	83
No Respondedores	5	16.7	5	17.2	10	17
Total	30	100.0	29*	100.0	59	100.0

- Se excluye el paciente fallecido en el día 22 de tratamiento.

Tabla 12. Variabilidad del Índice de resistencia a EPO por grupo de tratamiento en el seguimiento

Hemoglobina (g/dL)	Grupo EPOSA				Grupo ior®EPOCIM			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S	Inicial	4ta S	8va S	12 S
IREPO	10,54	11,12	11,33	11,55	11,28	11,77	12,19	12,4
Desv. Stand.	5.91	5.95	6.07	6.27	5.94	7.17	8.67	8.93

Tabla 13. Variabilidad del Índice de resistencia a EPO relacionado con la Respuesta individual

Hemoglobina (g/dL)	Índice de resistencia a EPO			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S
Respondedores	9.63	9.03	8.85	8.77*
Desv. Stand.	5.5	5.84	5.64	5.71
No respondedores	12.39	14.28	16.72	18.27
Desv. Stand.	5.37	5.25	5.44	5.29**

Test de Homogeneidad: Prueba Chi Cuadrado

* Respondedores: 0.015 ** No respondedores: 0.079

Tabla 14. Estadígrafo descriptivo de la dosis media inicial y final recibida por grupo.

:Grupo de tratamiento		Estadística descriptiva Dosis de EPOrHu (UI/Kg./dosis)				
		N válida	Media	Mínimo	Máximo	Desviación Standard
A EPOSA	Inicial	30	40.793	17.600	90.000	16.355
	Final	30	40,777	17.600	90.000	16,344
B ior®EPO	Inicial	30	44.366	20.000	131.800	22.738
	Final	29	43,087	23,400	131.800	24,125

Tabla 15. Dosis de Eritropoyetina Inicial y Final administrada por grupo

Grupo de tratamiento	Estadística descriptiva Dosis de EPO Inicial / final	
	Dosis Inicial promedio (UI/Kg./semanal)	Dosis Final promedio (UI/Kg./semanal)
A: EPOSA	7482.9	7485.4
B: ior®EPOCIM	8045.3	8038.6

Tabla 16. Significación estadística de variables de laboratorio durante el tratamiento por grupo (I)

Significación estadística (valor de p)	Leucocitos Final-inicial	Glucosa final -inicial	Acido Úrico Final-inicial
Grupo A, EPOSA	0.006	0.697	0.343
Grupo B, ior®EPOCIM,	0.032	0.466	0.605

Prueba de Rangos con Signos de Wilcoxon.

Tabla 17. Significación estadística de variables de laboratorio durante el tratamiento por grupo (II)

Significación estadística (valor de p)	TGP final – inicial	TGO Final-inicial	Albúmina Final-inicial	Calcio Final-inicial	Fosfato Final-inicial
Grupo A, EPOSA	0.020	0.443	0.315	0.043	0.640
Grupo B, ior®EPOCIM	0.023	0.871	0.274	0.696	0.373

Tabla No. 18. Variabilidad de la Creatinina durante el estudio.

Creatinina	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM	
	Inicial	Final	Inicial	Final
Mínimo	681.5	332.7	477.4	412.4
Máximo	2546.8	1237.9	2134.8	1236.1
Media	1209.6*	915.9*	1022**.6	871.2**
Desv. Stand.	434.7	183.4	337.0	226.2

Prueba de Rangos con Signos de Wilcoxon. *Valor de $p=0,000$. **Valor de $p=0,008$.

Tabla 19. Frecuencia de Eventos Adversos por grupo en la semana 4 de tratamiento

Aparición de Eventos Adversos	Semana 4					
	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	16	53.3	21	72.4	37	62.7
No	14	46.7	8	27.6	22	37.3
Total	30	100.0	29	100.0	59	100.0

Tabla 20. Frecuencia de Eventos Adversos por grupo en la semana 8 de tratamiento

Aparición de Eventos Adversos	Semana 8					
	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	9	30.0	15	51.7	24	40.7
No	21	70.0	14	48.3	35	59.3
Total	30	100.0	29	100.0	59	100.0

Tabla 21. Frecuencia de Eventos Adversos por grupo en la semana 12 de tratamiento

Aparición de Eventos Adversos	Semana 12					
	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	4	13.3	12	41.4	16	27.1
No	26	86.7	17	58.6	43	72.9
Total	30	100.0	29	100.0	59	100.0

Tabla 22. Distribución de pacientes con Eventos Adversos por grupo de tratamiento

Pacientes con EA	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	20	66.7	26	86.7	46	76.7
No	10	33.3	4	13.3	14	23.3
Total	30	100.0	30	100.0	60	100.0

Tabla 23. Frecuencia de Eventos Adversos por grupo de tratamiento

Eventos adversos	Grupo A , EPOSA		Grupo B, ior®EPOCIM		Total		P**
	No.	%	No.	%	No.	%*	
Hipotensión	15	50.0	17	56.7	32	53.3	0.5938
Calambre	6	20.0	13	43.3	19	31.7	0.0543
Cefalea	2	6.7	7	23.3	9	15.0	0.0762
Reacción Alérgica	4	13.3	4	13.3	8	13.3	0.8009
Náuseas	1	3.3	6	20.0	7	11.7	0.0489
Escalofrío	2	6.7	2	6.7	4	6.7	0.7243
Fiebre	2	6.7	2	6.7	4	6.7	0.7243
Hipertensión	2	6.7	2	6.7	4	6.7	0.7243
Vómitos	0	0.0	3	10.0	3	5.0	0.0756
Astenia	2	6.7	1	3.3	3	5.0	0.5124
Dolor Lumbar	2	6.7	1	3.3	3	5.0	0.5124
Disnea	1	3.3	0	0.0	1	1.7	0.3293
Dolor M. Der.	0	0.0	1	3.3	1	1.7	0.3293
Dolor Precordial	1	3.3	0	0.0	1	1.7	0.3293
Hemorragia-Cerebro vascular	0	0.0	1	3.3	1	1.7	0.3293
Hipoglucemia	1	3.3	0	0.0	1	1.7	0.3293
Sepsis Catéter	0	0.0	1	3.3	1	1.7	0.3293
Prurito	1	3.3	0	0.0	1	1.7	0.3293
Total	42	40.8	61	59.2	103	100.0	0.0705

* % respecto al total de incluidos en el estudio. ** Prueba exacta de Fisher.

Tabla 24. Distribución de Eventos Adversos según intensidad y grupo de tratamiento

Intensidad De EA	Grupo A, EPOSA		Grupo B, ior®EPOCI M		Total	
	No.	%	No.	%	%	No.
Leve	39	92.8	53	86.9	92	89.3
Moderada	2	4.8	5	8.2	7	6.8
Severa	0	0.0	1	1.6	1	1.0
Menos grave	1	2.4	1	1.6	2	1.9
Amenaza la vida	0	0.0	1	1.6	1	1.0
Total	42	100.0	61	100.0	103	100.0

Tabla 25. Distribución de eventos adversos según actitud respecto al tratamiento

Actitud respecto al tratamiento	Grupo EPOSA		Grupo ior®EPOCIM		Total	
	No.	%	No.	%	%	No.
Sin cambio	42	100.0	60	98.4	102	99.0
Interrupción definitiva	0	0.0	1	1.6	1	1.0
Total	42	100.0	61	100.0	103	100.0

Tabla 26. Distribución de eventos adversos según relación de causalidad y el fármaco en estudio

Relación de causalidad	Grupo EPOSA		Grupo ior®EPOCIM		Total	
	No.	%	No.	%	%	No.
No relacionado	37	88.1	50	82.0	87	84.5
Improbable	5	11.9	11	18	16	15.6
Muy probable	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	42	100.0	61	100.0	103	100.0

Tabla 27. Variabilidad de la Tensión Arterial (TA) mínima

TA mínima	Grupo A, EPOSA				Grupo B, ior®EPOCIM			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S	Inicial	4ta S	8va S	12 S
Mínimo	70	70	60	60	60	60	60	60
Máximo	110	90	80	88	95	90	90	80
Media	81.7	77.8	76.3	77.1	77.8	74.1	73.4	74.1
Desv. Stand.	9.5	5.8	5.6	6.0	8.9	7.3	7.6	6.3

Tabla 28. Variaciones de la Tensión Arterial (TA) máxima

TA máxima	Grupo A, EPOSA				Grupo B, ior®EPOCIM			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S	Inicial	4ta S	8va S	12 S
Mínimo	110	110	90	90	80	90	90	90
Máximo	170	150	140	140	150	135	130	140
Media	132.0	126.3	123.7	122.7	121.2	116.7	114.8	115.5
Desv. Stand.	18.5	11.9	11.9	10.5	14.4	12.8	11.5	9.1

Tabla 29. Variaciones de la Temperatura durante el estudio

Temperatura	Grupo A, EPOSA				Grupo B, ior®EPOCIM			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S	Inicial	4ta S	8va S	12 S
Mínimo	35.0	35.8	35.9	36	35.6	35.8	35.8	35.0
Máximo	36.5	36.5	36.7	36.6	37.0	36.6	36.5	36.3
Media	36.1	36.1	36.1	36.0	36.2	36.1	36.1	36.0
Desv. Stand.	0.3	0.2	0.2	0.1	0.3	0.2	0.1	0.2

Tabla 30. Variaciones de la Frecuencia Cardíaca (FC) durante el tratamiento

FC	Grupo A, EPOSA				Grupo B, ior®EPOCIM			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S	Inicial	4ta S	8va S	12 S
Mínimo	72	72	72	76	72	76	72	76
Máximo	88	88	88	84	88	92	88	88
Media	81.6	81.2	80.7	80.8	81.8	83.2	81.7	81.4
Desv. Stand.	5.3	5.5	3.5	2.9	5.1	4.5	3.3	3.1

Tabla 31. Variaciones de la Frecuencia Respiratoria (FR) durante el tratamiento

FR	Grupo A, EPOSA				Grupo B, ior®EPOCIM			
	Inicial	4ta S	8va S	12 S	Inicial	4ta S	8va S	12 S
Mínimo	16	16	16	16	16	16	16	16
Máximo	24	26	20	20	24	20	20	20
Media	19.8	19.3	19.5	19.9	19.8	18.9	19.6	19.6
Desv. Stand.	2.1	2.1	1.4	0.7	1.9	1.8	1.2	1.2

Tabla 32. Resultados cualitativos de las determinaciones de anticuerpos anti EPO.

Mediciones de muestras por paciente	Resultados					
	Semana 0			Semana 12		
	Positivos	Negativos	Total	Positivos	Negativos	Total
Efectuadas	0	60	60	0	59*	59
No efectuadas*	0	0	0	--	--	1

Paciente INNEF48 por salida del estudio

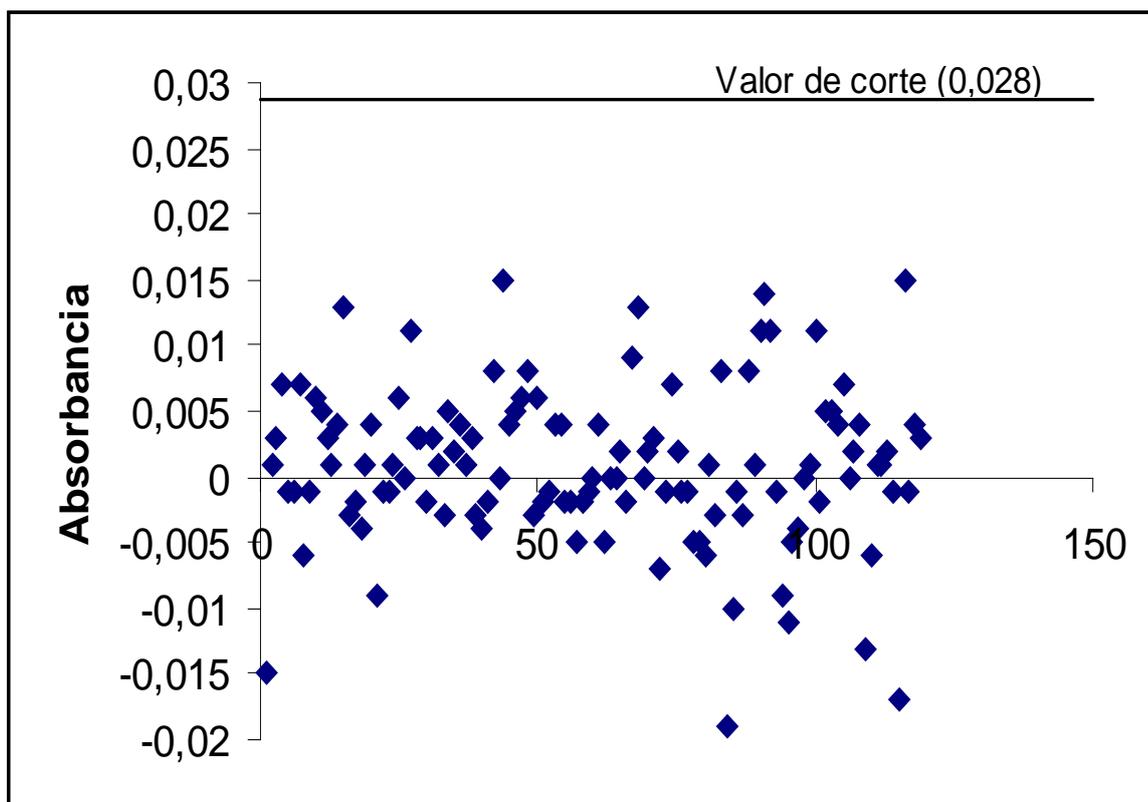


Grafico 8. Determinación de anticuerpos anti-EPOrHu. Valores individuales de los pacientes.

TABLA DE CONTENIDOS

6. ANEXOS	
Modelos seleccionados del “Cuaderno del Investigador”:	Pag. 15600
1. a- Registro de pacientes incluidos y no incluidos	102
1. b- Registro del paciente.	103
1. c- Registro para el control de la dispensación	108
1. d- Hoja de información al paciente	111
1. e- Consentimiento informado	113
1. f- Cuaderno de Recolección de Datos (resumido según documento original).	114
1. g-.Reporte Expedito de Reacciones Adversas Inesperadas y Graves.	117
118	
3. Base de datos: Inclusión. Verificación de los Criterios de Selección.	
Verificación de los Criterios de Selección (Continuación)	
Evaluación inicial.Evaluación durante el tratamiento. (Se repitió para cada enfermo drante las 12 semanas). Cumplimiento del tratamiento	
Interrupcion del tratamiento. Tratamiento concomitante .	
Anexo 1.g: Modelo para el Reporte Expedito de Reacciones Adversas Inesperadas y Graves	

Anexo 1.a: REGISTRO DE PACIENTES INCLUIDOS Y NO INCLUIDOS

Datos sobre la Institución: 1. Hospital INNEF

Código de Identificación	Iniciales del paciente	Nombre del paciente	Historia Clínica	Incluido	No Incluido *
INNEF- _ _	_ _ _ _				
INNEF - _ _	_ _ _ _				
INNEF- _ _	_ _ _ _				
INNEF - _ _	_ _ _ _				
INNEF- _ _	_ _ _ _				
INNEF - _ _	_ _ _ _				
INNEF- _ _	_ _ _ _				
INNEF - _ _	_ _ _ _				
INNEF- _ _	_ _ _ _				
INNEF - _ _	_ _ _ _				

*Causa de no inclusión (se registra número de la causa)

1. Pacientes embarazadas, lactando o mujeres en edad fértil que no estén utilizando
2. métodos anticonceptivos.
3. Pacientes con hipertensión arterial no controlada (presión sistólica ≥ 180 mmHg presión diastólica ≥ 120 mmHg).
4. Pacientes que reciban tratamiento con inmunosupresores, andrógenos o esteroides anabólicos en el mes previo a la inclusión.
5. esteroides anabólicos en el mes previo a la inclusión.
6. Pacientes con antecedentes de epilepsia.
7. Pacientes con sepsis o infección activa.
8. Pacientes con enfermedad inflamatoria activa aguda o crónica.
9. Pacientes que hayan sido transfundidos en el mes previo a la evaluación para
10. inclusión.
11. Pacientes con enfermedades hematológicas: sicklemlia, síndromes,
12. mielodisplásicos, trastornos de la coagulación o sangramiento activo.
13. Pacientes con hiperparatiroidismo severo.
14. Pacientes con diagnóstico de tumor maligno o terapia anticáncer.
15. Pacientes con transplante renal programado que coincida con período de estudio.
16. Pacientes con hipersensibilidad conocida a productos derivados de células de mamíferos.
17. Pacientes con enfermedad psiquiátrica descompensada.
18. Pacientes con alcoholismo o drogadicción en los dos años previos a la evaluación para inclusión.

Anexo 1.d: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Usted tiene la opción de participar en el EC: “Ensayo de equivalencia terapéutica entre ior®EPOCIM y EPO sin albúmina (EPOSA), en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en métodos dialíticos (hemodiálisis o diálisis peritoneal), cuyo objetivo es evaluar la eficacia, seguridad y equivalencia de la EPOSA con ior®EPOCIM. Ambos medicamentos son producidos por el Centro de Inmunología Molecular.

La anemia es un padecimiento común entre los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. Cuando los pacientes afectados no reciben tratamiento, la anemia se asocia con anomalías como la disminución de la llegada y utilización de oxígeno a los tejidos, alteraciones cardiovasculares, disminución de agudeza mental, alteraciones de los ciclos menstruales, disminución de la función sexual, y trastornos de la respuesta inmunológica. Estas anomalías reducen la calidad de vida, interfieren con la rehabilitación y reducen la sobrevida de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.

La eritropoyetina humana recombinante se ha convertido en la terapia más racional para la anemia de la Insuficiencia Renal Crónica. El producto ha demostrado que con su uso el número de glóbulos rojos puede ser mantenido en niveles satisfactorios. Diferentes estudios han mostrado la eficacia de la corrección de la anemia en pacientes con IRC, la mejoría de la sobrevida e incremento de la calidad de vida.

Durante el EC los tratamientos con ior® EPOCIM y con EPOSA tendrán una duración de 12 semanas, en forma ambulatoria. Las dosis y frecuencia de administración se mantendrán de la misma forma que el esquema de tratamiento previo con ior® EPOCIM; entre 20-200 UI/Kg. de peso corporal. Ambos productos serán administrados por la misma vía habitual (subcutánea o intravenosa). Antes de recibir el tratamiento se seleccionará de forma aleatoria cuál de los dos productos recibirá. Para recibir el tratamiento con ior® EPOCIM o con EPOSA debo acudir con una frecuencia de tres veces por semana. El tratamiento lo recibiré en el hospital.

Yo puedo ser incluido en el estudio independientemente de la enfermedad de base que tenga y puedo continuar tomando los medicamentos con que me estén tratando, aunque sí debo decirle al médico todo lo que estoy tomando antes de iniciar el tratamiento y durante el tiempo que reciba el mismo.

Si tomo parte de este estudio se me realizarán 5 evaluaciones. La Evaluación Inicial en la semana cero; antes de iniciar tratamiento; 2 Evaluaciones durante el tratamiento, con una frecuencia mensual, a las 4 y 8 semanas; la Evaluación Final en la semana 12, para evaluación de eficacia y seguridad.

Se me realizará exámenes de laboratorio, antes de incluirme en el estudio, y en las semanas 4, 8, 12 y al mes siguiente de finalizado el tratamiento. La realización de estos exámenes se requiere para ver cómo evoluciono con el tratamiento y para asegurar que el medicamento no me haga daño.

Análisis de Laboratorio: Hemoglobina, Hematocrito, Leucocitos, Eritrocitos, creatinina, glucosa, TGP, TGO, Albúmina, Calcio, Fosfato, Ferritina, Transferrina, Hierro, anticuerpos antiEPO.

Mientras esté recibiendo tratamiento con este medicamento solo debo recibir tratamiento con aquellos medicamentos que mi médico me indique. En caso de necesitar tratamiento para otra enfermedad debo consultarlo antes con el médico que me trata en el estudio.

El tratamiento puede ser interrumpido a criterio del médico si la continuación del mismo llega a constituir un riesgo para mi salud. Al mes de terminar el tratamiento, debo acudir otra vez al médico que me trata en el hospital para realizarme los últimos exámenes del estudio.

Conozco que el tratamiento pudiera provocarme: erupción cutánea, dolor en el sitio de inyección, eritema e induración en el sitio de inyección. También se ha reportado con el uso de eritropoyetina humana recombinante incremento en la presión arterial, frecuentemente

durante los primeros 90 días del tratamiento e incremento de la incidencia de crisis convulsivas. Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con eritropoyetina humana recombinante pueden requerir un incremento de anticoagulantes para la prevención del sistema de coagulación de riñón artificial.

Si se me presenta alguno de estos eventos adversos, el médico que me atiende adoptará las medidas terapéuticas adecuadas para que la intensidad y duración de estos efectos sean mínimas. En este caso puedo acudir a mi médico o localizarlo en los siguientes números telefónicos:

Números telefónicos: _____

Con su participación, Usted será uno de los pacientes que se incluirán en el estudio, como parte de los 60 pacientes que conformarán el mismo. Los datos referentes a su identificación permanecerán bajo estricta confidencialidad para lo cual su identificación se realizará a través de las iniciales de sus nombres y apellidos, por lo que no corre el riesgo que otras personas sepan de su participación en el estudio. Solo el personal vinculado con el estudio tendrá acceso a los datos sobre su identidad, pero sin violar los acuerdos de confidencialidad establecidos.

Su participación en el estudio es voluntaria y usted puede retirarse del mismo cuando lo desee y sin tener que dar explicaciones. Puede hacerlo sin el temor de que su decisión vaya a repercutir en el cuidado médico que usted debe recibir y sin que ello afecte la relación con su médico.

Usted será informado durante el tiempo de duración del estudio de cualquier evento que se produzca o nueva información de la cual se disponga y que pudiera modificar su decisión de continuar participando en el ensayo.

El protocolo de este estudio fue revisado y aprobado por un Comité de Revisión y Ética, la Autoridad Regulatoria para el uso de los Medicamentos y el Consejo Científico del hospital por el cual usted participa.

Anexo 1.e: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA SU PARTICIPACIÓN EN EL ENSAYO

Yo, _____ ejerciendo mi libre poder de elección, por este medio, doy mi consentimiento para ser incluido como paciente en este EC en el cual se utilizará la eritropoyetina humana recombinante como tratamiento de la anemia asociada a la Insuficiencia Renal Crónica con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de su empleo.

- He leído y comprendido la Hoja de Información que me ha sido entregada.
- He podido hacer todas las preguntas que me preocupaban sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando yo lo desee.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Para otorgar este consentimiento he recibido una amplia explicación de mi médico el (la) Dr.(a) _____, quien me ha informado del objetivo del EC y las características del medicamento.

Y para expresar libremente mi conformidad de participar en el estudio firmo este Modelo.

Firma del Paciente: _____

Fechado por el paciente: |_|_|/ |_|_|/ |_|_| (Día/Mes/Año)

Firma del Investigador Responsable: _____

Fechado por el Investigador Responsable: |_|_|/ |_|_|/ |_|_| (Día/Mes/Año)

EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO. SEMANA: _____**(Se repitió para cada enfermo drante las 12 semanas)**

Datos Generales del paciente

Iniciales del paciente: |_|_|_|_|_|

Código de Identificación: INNEF-|_|_|_| (Hospital - No. de Inclusión)

Asistencia a la consulta

El paciente asistió a la consulta? Sí 1 No 2

Si la respuesta anterior es positiva indique:

Fecha de la Evaluación |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_| (día/mes/año)

Datos sobre la evaluación eficacia:

5. El paciente presenta Anemia: Si 1 No 2

Sobre los exámenes de laboratorio complete:

Exámenes	Resultado
Hematocrito	_ _ _ %
Hemoglobina	_ _ . _ _ _ g/dL

Dosis de Eritropoyetina: |_|_|_|_| UI/Kg/dosis

Frecuencia de Administración de Eritropoyetina: |_|_|_| veces/semana

Vía de Administración: Intravenosa 1 Subcutánea 2El paciente ha recibido transfusiones sanguíneas Si 1 No 2

Si la respuesta anterior es afirmativa indique: No. de Transfusiones |_|_|_|

Tratamiento Concomitante

El paciente recibe algún nuevo tratamiento concomitante: Si 1 No 2

Si la respuesta anterior es afirmativa complete el modelo de Tratamiento Concomitante.

Código de Identificación: INNEF-|_|_|_| (Hospital - No. de Inclusión)

Signos Vitales

14. Tensión Arterial |_|_|_|_|/|_|_|_|_| mm Hg

15. Temperatura: |_|_|_|. |_|_| °C

16. FREC. Cardíaca |_|_|_|_| x minuto

17. FREC. Respiratoria |_|_|_| x min

Eventos Adversos

Ocurrió algún Evento Adverso? Sí 1 No 2

Si la respuesta anterior es afirmativa complete el Modelo Eventos Adversos

Interrupción del tratamiento

El paciente interrumpió el tratamiento? Sí 1 No 2

Si la respuesta anterior es afirmativa complete el Modelo Interrupción del tratamiento

Preguntas en las que no se pudo obtener información. Información desconocida (Escribir solo el número de la pregunta. Se completará al finalizar el llenado del modelo)
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

TRATAMIENTO CONCOMITANTE

Datos Generales del paciente: 1. Iniciales del paciente: [][][][] 2. Código de Identificación: INNEF-[][][][]
(Hospital - No. de Inclusión)

Medicamento	Razón de uso	Dosis	Frecuencia	Fecha de Inicio (día/mes/año)	Fecha de Fin (día/mes/año)
				[][][]/[][][]/[][][]	[][][]/[][][]/[][][]
				[][][]/[][][]/[][][]	[][][]/[][][]/[][][]
				[][][]/[][][]/[][][]	[][][]/[][][]/[][][]

Anexo 1.g: Modelo para el Reporte Expedido de Reacciones Adversas Inesperadas y Graves

1. Información sobre el paciente	
1.1. Iniciales: [][][][]	1.2. Código de identificación: [][][][]
1.3. Sexo: Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>	1.4. Edad: [][] años
1.5. Peso: [][] kg.	1.6. Talla: [][][] cm.
2. Información sobre el fármaco sospechoso	
2.1. Nombre comercial:	2.2 Nombre genérico:
2.3. Número del lote:	2.4. Forma farmacéutica:
2.5. Indicación:	2.6. Esquema terapéutico utilizado:
2.7. Dosis diaria:	2.8. Vía de administración:
2.9. Día y hora de comienzo del tratamiento: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
2.10. Día y hora de suspensión del tratamiento: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
3. Otros tratamientos (proporcionar información de tratamientos concomitantes o terapia con otros productos)	
3.1. Nombre comercial:	3.2. Nombre genérico:
3.3. Número del lote:	3.4. Forma farmacéutica:
3.5. Indicación:	3.6. Esquema terapéutico utilizado:
3.7. Dosis diaria:	3.8. Vía de administración:
3.9. Día y hora de comienzo del tratamiento: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
3.10. Día y hora de suspensión del tratamiento: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
Otros tratamientos (proporcionar información de tratamientos concomitantes o terapia con otros productos)	
3.1. Nombre comercial:	3.2. Nombre genérico:
3.3. Número del lote:	3.4. Forma farmacéutica:
3.5. Indicación:	3.6. Esquema terapéutico utilizado:
3.7. Dosis diaria:	3.8. Vía de administración:
3.9. Día y hora de comienzo del tratamiento: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
3.10. Día y hora de suspensión del tratamiento: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
Otros tratamientos (proporcionar información de tratamientos concomitantes o terapia con otros productos)	
3.1. Nombre comercial:	3.2. Nombre genérico:
3.3. Número del lote:	3.4. Forma farmacéutica:
3.5. Indicación:	3.6. Esquema terapéutico utilizado:
3.7. Dosis diaria:	3.8. Vía de administración:
3.9. Día y hora de comienzo del tratamiento: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
3.10. Día y hora de suspensión del tratamiento: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
4. Descripción de la reacción adversa que se reporta	
Descripción detallada de la reacción (síntomas, signos, localización, gravedad):	
5. Información relacionada con la reacción adversa que se reporta	
5.1. Día y hora de comienzo de la reacción: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
5.2. Día y hora de terminación de la reacción: el [][][]/[][][]/[][][] a las [][] horas	
5.3. ¿Qué ocurrió después de la retirada del fármaco sospechoso? (información sobre si desapareció la reacción, mejoró o continuó):	
5.4. ¿Hubo re exposición al fármaco sospechoso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
5.5. En caso afirmativo: ¿Reapareció la reacción adversa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> (en caso afirmativo describir sus características e intensidad):	
5.6. Nivel de atención médica que recibía el paciente cuando apareció la reacción: (ingreso hospitalario, ingreso en el hogar, ambulatorio)	
6. Resultado de la reacción adversa que se reporta (información sobre recuperación, mejoría, persistencia, secuelas, test o tratamientos específicos que se requirieron y sus resultados. En caso de muerte incluir resultado de la autopsia, u otros hallazgos postmortem)	
7. Datos sobre la persona que reporta la reacción adversa:	
7.1. Nombre:	
7.2. Dirección:	
7.3. Teléfono:	7.4. Especialidad:
8. Datos administrativos y sobre los patrocinadores:	
1. Nombre del EC en cuyo marco apareció la reacción:	
8.2. Fecha del reporte inicial al CENCEC/patrocinador: el [][][]/[][][]/[][][]	
8.3. El presente es un reporte: Inicial <input type="checkbox"/> De seguimiento <input type="checkbox"/>	
8.4. Nombre y dirección del Centro Patrocinador:	
8.5. Número del expediente de autorización del producto:	

**Resultados Estadísticos
Resúmenes de casos**

GRUPO		Hematocrito Inicial	Hematocrito 4	Hematocrito 8	Hematocrito Final
A	N	30	30	28	30
	Media	35,93	35,80	34,14	33,83
	Mediana	35,50	36,00	33,50	34,00
	Mínimo	31	30	29	27
	Máximo	43	44	43	46
	Desv. típ.	2,690	3,188	3,319	3,896
B	N	30	29	29	29
	Media	36,63	37,38	36,21	34,52
	Mediana	37,00	38,00	36,00	34,00
	Mínimo	30	28	25	22
	Máximo	48	50	49	47
	Desv. típ.	4,351	5,361	5,918	5,214
Total	N	60	59	57	59
	Media	36,28	36,58	35,19	34,17
	Mediana	36,00	37,00	35,00	34,00
	Mínimo	30	28	25	22
	Máximo	48	50	49	47
	Desv. típ.	3,604	4,426	4,890	4,564

Explorar

**GRUPO
Descriptivos**

	GRUPO		Estadístico	Error típ.	
Hematocrito Inicial	A	Media	35,82	,520	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	34,76 36,89	
		Media recortada al 5%	35,69		
		Mediana	35,00		
		Varianza	7,560		
		Desv. típ.	2,749		
		Mínimo	31		
		Máximo	43		
		Rango	12		
		Amplitud intercuartil	3,00		
		Asimetría	,903	,441	
		Curtosis	,763	,858	
		B	Media	36,69	,820
			Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	35,01 38,37
Media recortada al 5%	36,52				

Hematocrito 4	A	Mediana	37,00		
		Varianza	19,507		
		Desv. típ.	4,417		
		Mínimo	30		
		Máximo	48		
		Rango	18		
		Amplitud intercuartil	7,50		
		Asimetría	,298	,434	
		Curtosis	-,022	,845	
		Media	35,82	,611	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	34,57 37,07	
		Media recortada al 5%	35,72		
		Mediana	36,00		
		Varianza	10,448		
		Desv. típ.	3,232		
		Mínimo	30		
		Máximo	44		
Rango	14				
Amplitud intercuartil	4,50				
Asimetría	,428	,441			
Curtosis	,545	,858			
Media	37,38	,996			
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	35,34 39,42			
Media recortada al 5%	37,30				
Mediana	38,00				
Varianza	28,744				
Desv. típ.	5,361				
Mínimo	28				
Máximo	50				
Rango	22				
Amplitud intercuartil	6,50				
Asimetría	-,163	,434			
Curtosis	-,050	,845			
Media	34,14	,627			
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	32,86 35,43			
Media recortada al 5%	33,98				
Mediana	33,50				
Varianza	11,016				
Desv. típ.	3,319				
Mínimo	29				
Máximo	43				
Hematocrito 8	A				

		Rango	14	
		Amplitud intercuartil	4,75	
		Asimetría	,710	,441
		Curtosis	,286	,858
	B	Media	36,21	1,099
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	33,96 38,46
		Media recortada al 5%	36,15	
		Mediana	36,00	
		Varianza	35,027	
		Desv. típ.	5,918	
		Mínimo	25	
		Máximo	49	
		Rango	24	
		Amplitud intercuartil	8,50	
		Asimetría	,007	,434
		Curtosis	-,339	,845
Hematocrito Final	A	Media	33,96	,755
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	32,42 35,51
		Media recortada al 5%	33,76	
		Mediana	34,00	
		Varianza	15,962	
		Desv. típ.	3,995	
		Mínimo	27	
		Máximo	46	
		Rango	19	
		Amplitud intercuartil	5,75	
		Asimetría	,719	,441
		Curtosis	1,729	,858
	B	Media	34,52	,968
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	32,53 36,50
		Media recortada al 5%	34,50	
		Mediana	34,00	
		Varianza	27,187	
		Desv. típ.	5,214	
		Mínimo	22	
		Máximo	47	
		Rango	25	
		Amplitud intercuartil	7,00	
		Asimetría	,036	,434
		Curtosis	,409	,845

Pruebas de normalidad

	GRUPO	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Hematocrito Inicial	A	,153	28	,091	,931	28	,065
	B	,118	29	,200(*)	,954	29	,236
Hematocrito 4	A	,108	28	,200(*)	,966	28	,477
	B	,123	29	,200(*)	,947	29	,151
Hematocrito 8	A	,135	28	,200(*)	,951	28	,214
	B	,100	29	,200(*)	,983	29	,909
Hematocrito Final	A	,127	28	,200(*)	,937	28	,093
	B	,097	29	,200(*)	,986	29	,955

* Este es un límite inferior de la significación verdadera. a Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba T Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Hematocrito 4	36,31	59	3,631	,473
	Hematocrito 4	36,58	59	4,426	,576
Par 2	Hematocrito 8	36,26	57	3,686	,488
	Hematocrito 8	35,19	57	4,890	,648
Par 3	Hematocrito Final	36,31	59	3,631	,473
	Hematocrito Final	34,17	59	4,564	,594

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	Hematocrito 4 y Hematocrito 4	59	,713	,000
Par 2	Hematocrito 8 y Hematocrito 8	57	,714	,000
Par 3	Hematocrito Inicial y Hematocrito Final	59	,516	,000

Resúmenes de casos

GRUPO		Hematocrito Inicial	Hematocrito Final
A	N	30	30
	Media	35,93	33,83
	Mediana	35,50	34,00
	Mínimo	31	27
	Máximo	43	46
	Desv. típ.	2,690	3,896
B	N	30	29
	Media	36,63	34,52
	Mediana	37,00	34,00
	Mínimo	30	22
	Máximo	48	47
	Desv. típ.	4,351	5,214
Total	N	60	59
	Media	36,28	34,17
	Mediana	36,00	34,00
	Mínimo	30	22
	Máximo	48	47
	Desv. típ.	3,604	4,564

Resúmenes de casos

GRUPO		Hemoglobina Inicial	Hemoglobina Final
A	N	30	30
	Media	11,64333	10,59000
	Mediana	11,45000	10,55000
	Mínimo	10,500	8,200
	Máximo	13,800	13,800
	Desv. típ.	,862108	1,272345
B	N	30	29
	Media	11,77333	10,70345
	Mediana	11,75000	10,80000
	Mínimo	9,500	6,100
	Máximo	15,400	14,800
	Desv. típ.	1,353395	1,918236
Total	N	60	59
	Media	11,70833	10,64576
	Mediana	11,60000	10,60000
	Mínimo	9,500	6,100
	Máximo	15,400	14,800
	Desv. típ.	1,126911	1,609061

Prueba de muestras relacionadas

Grupo A		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Hematocrito Inicial - Hematocrito Final	2,10	4,421	,807	,45	3,75	2,602	29	,014
Par 2	Hemoglobina Inicial - Hemoglobina Final	1,05333	1,457616	,266123	,50905	1,59762	3,958	29	,000

Prueba de muestras relacionadas

Grupo B		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Hematocrito Inicial - Hematocrito Final	2,17	3,846	,714	,71	3,64	3,042	28	,005
Par 2	Hemoglobina Inicial - Hemoglobina Final	1,07586	1,410586	,261939	,53930	1,61242	4,107	28	,000

**Resumir
Resúmenes de casos**

GRUPO		Hemoglobina Inicial	Hemoglobina 4	Hemoglobina 8	Hemoglobina Final
A	N	30	30	28	30
	Media	11,64333	11,04333	10,9964	10,59000
	Mediana	11,45000	11,15000	11,1500	10,55000
	Mínimo	10,500	9,100	9,20	8,200
	Máximo	13,800	13,100	12,90	13,800
	Desv. típ.	,862108	,950021	1,05110	1,272345
B	N	30	29	29	29
	Media	11,77333	11,67241	11,6103	10,70345
	Mediana	11,75000	11,90000	12,0000	10,80000
	Mínimo	9,500	7,500	7,60	6,100
	Máximo	15,400	15,600	15,60	14,800
	Desv. típ.	1,353395	1,987262	1,92434	1,918236
Total	N	60	59	57	59
	Media	11,70833	11,35254	11,3088	10,64576
	Mediana	11,60000	11,30000	11,3000	10,60000
	Mínimo	9,500	7,500	7,60	6,100
	Máximo	15,400	15,600	15,60	14,800
	Desv. típ.	1,126911	1,567928	1,57483	1,609061

Explorar

**GRUPO
Descriptivos**

	GRUPO		Estadístico	Error típ.			
Hemoglobina Inicial	A	Media	11,63214	,167936			
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior		11,28757 11,97672		
		Media recortada al 5%	11,58254				
		Mediana	11,30000				
		Varianza	,790				
		Desv. típ.	,888633				
		Mínimo	10,500				
		Máximo	13,800				
		Rango	3,300				
		Amplitud intercuartil	1,42500				
		Asimetría	,800		,441		
		Curtosis	-,206		,858		
		B	Media		11,77931	,255693	
			Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior Límite superior		11,25555 12,30307
			Media recortada al 5%		11,72720		

Hemoglobina 4	A	Mediana	11,80000		
		Varianza	1,896		
		Desv. típ.	1,376948		
		Mínimo	9,500		
		Máximo	15,400		
		Rango	5,900		
		Amplitud intercuartil	2,05000		
		Asimetría	,445	,434	
		Curtosis	,163	,845	
		Media	11,03214	,185596	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	10,65133 11,41295	
		Media recortada al 5%	11,02143		
		Mediana	11,15000		
		Varianza	,964		
		Desv. típ.	,982082		
		Mínimo	9,100		
		Máximo	13,100		
Rango	4,000				
Amplitud intercuartil	1,30000				
Asimetría	,123	,441			
Curtosis	,191	,858			
Media	11,67241	,369025			
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	10,91650 12,42833			
Media recortada al 5%	11,69464				
Mediana	11,90000				
Varianza	3,949				
Desv. típ.	1,987262				
Mínimo	7,500				
Máximo	15,600				
Rango	8,100				
Amplitud intercuartil	2,60000				
Asimetría	-,339	,434			
Curtosis	-,194	,845			
Media	10,9964	,19864			
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	10,5889 11,4040			
Media recortada al 5%	10,9905				
Mediana	11,1500				
Varianza	1,105				
Desv. típ.	1,05110				
Mínimo	9,20				
Máximo	12,90				
Hemoglobina 8	A				

		Rango	3,70	
		Amplitud intercuartil	1,9000	
		Asimetría	,050	,441
		Curtosis	-1,152	,858
	B	Media	11,6103	,35734
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 10,8784 Límite superior 12,3423	
		Media recortada al 5%	11,6201	
		Mediana	12,0000	
		Varianza	3,703	
		Desv. típ.	1,92434	
		Mínimo	7,60	
		Máximo	15,60	
		Rango	8,00	
		Amplitud intercuartil	2,9000	
		Asimetría	-,210	,434
		Curtosis	-,398	,845
	A	Media	10,62500	,247614
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 10,11694 Límite superior 11,13306	
		Media recortada al 5%	10,59444	
		Mediana	10,65000	
		Varianza	1,717	
		Desv. típ.	1,310252	
		Mínimo	8,200	
		Máximo	13,800	
		Rango	5,600	
		Amplitud intercuartil	1,82500	
		Asimetría	,179	,441
		Curtosis	,009	,858
	B	Media	10,70345	,356208
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 9,97379 Límite superior 11,43311	
		Media recortada al 5%	10,73506	
		Mediana	10,80000	
		Varianza	3,680	
		Desv. típ.	1,918236	
		Mínimo	6,100	
		Máximo	14,800	
		Rango	8,700	
		Amplitud intercuartil	2,30000	
		Asimetría	-,240	,434
		Curtosis	,313	,845
Hemoglobina Final				

Pruebas de normalidad

	GRUPO	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Hemoglobina Inicial	A	,187	28	,014	,919	28	,033
	B	,081	29	,200(*)	,965	29	,439
Hemoglobina 4	A	,135	28	,200(*)	,965	28	,459
	B	,092	29	,200(*)	,977	29	,758
Hemoglobina 8	A	,139	28	,177	,957	28	,292
	B	,097	29	,200(*)	,979	29	,801
Hemoglobina Final	A	,071	28	,200(*)	,983	28	,909
	B	,079	29	,200(*)	,989	29	,986

* Este es un límite inferior de la significación verdadera. a Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba T

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Hemoglobina 4	11,71017	59	1,136494	,147959
	Hemoglobina 4	11,35254	59	1,567928	,204127
Par 2	Hemoglobina 8	11,70702	57	1,155091	,152996
	Hemoglobina 8	11,3088	57	1,57483	,20859
Par 3	Hemoglobina Final	11,71017	59	1,136494	,147959
	Hemoglobina Final	10,64576	59	1,609061	,209482

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	Hemoglobina 4 y Hemoglobina 4	59	,645	,000
Par 2	Hemoglobina 8 y Hemoglobina 8	57	,596	,000
Par 3	Hemoglobina Final y Hemoglobina Final	59	,508	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Hemoglobina 4 - Hemoglobina 4	,35763	1,204904	,156865	,04363	,67163	2,280	58	,026
Par 2	Hemoglobina 8 - Hemoglobina 8	,39825	1,282365	,169853	,05799	,73850	2,345	56	,023
Par 3	Hemoglobina Final y- Hemoglobina Final	1,06441	1,422330	,185172	,69375	1,43507	5,748	58	,000

Explorar

GRUPO

Resumen del procesamiento de los casos

	GRUPO	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Ferritina Inicial	A	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
	B	27	90,0%	3	10,0%	30	100,0%
Ferritina Final	A	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
	B	27	90,0%	3	10,0%	30	100,0%

Descriptivos

	GRUPO		Estadístico	Error típ.
Ferritina Inicial	A	Media	727,96552	114,246207
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 493,94277 Límite superior 961,98826	
		Media recortada al 5%	674,14176	
		Mediana	559,00000	
		Varianza	378513,677	
		Desv. típ.	615,234652	
		Mínimo	18,000	
		Máximo	2588,000	

		Rango	2570,000	
		Amplitud intercuartil	829,00000	
		Asimetría	1,255	,434
		Curtosis	1,703	,845
	B	Media	745,22222	131,90988 4
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 474,07757 Límite superior 1016,36687	
		Media recortada al 5%	704,72840	
		Mediana	464,00000	
		Varianza	469805,872	
		Desv. típ.	685,423863	
		Mínimo	20,000	
		Máximo	2295,000	
		Rango	2275,000	
		Amplitud intercuartil	1142,00000	
		Asimetría	,735	,448
		Curtosis	-,583	,872
Ferritina Final	A	Media	785,72414	136,42507 2
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 506,27005 Límite superior 1065,17823	
		Media recortada al 5%	729,55939	
		Mediana	419,00000	
		Varianza	539742,207	
		Desv. típ.	734,671496	
		Mínimo	16,000	
		Máximo	2941,000	
		Rango	2925,000	
		Amplitud intercuartil	1075,00000	

B	Asimetría		1,048	,434	
	Curtosis		,831	,845	
	Media		819,59259	156,33954 1	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior		498,23206	
		Límite superior		1140,95312	
	Media recortada al 5%		762,90329		
	Mediana		530,00000		
	Varianza		659935,405		
	Desv. típ.		812,364084		
	Mínimo		30,000		
	Máximo		2788,000		
	Rango		2758,000		
	Amplitud intercuartil		1423,00000		
	Asimetría		,755	,448	
	Curtosis		-,452	,872	

Pruebas de normalidad

	GRUPO	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Ferritina Inicial	A	,164	29	,045	,891	29	,006
	B	,184	27	,020	,885	27	,006
Ferritina Final	A	,208	29	,002	,866	29	,002
	B	,214	27	,003	,869	27	,003

a Corrección de la significación de Lilliefors

Ferritina Inicial

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Ferritina Inic

Para GRUPO= A

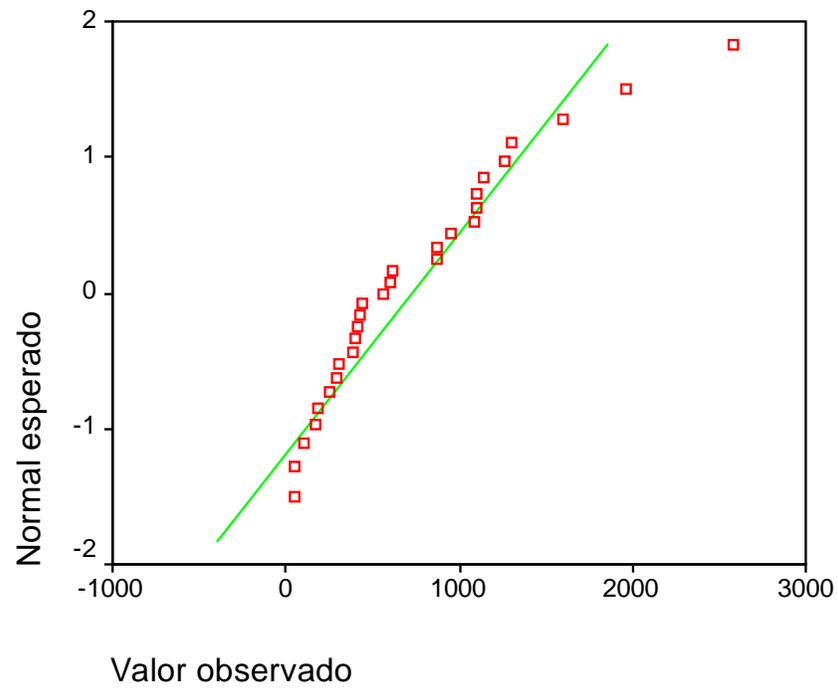
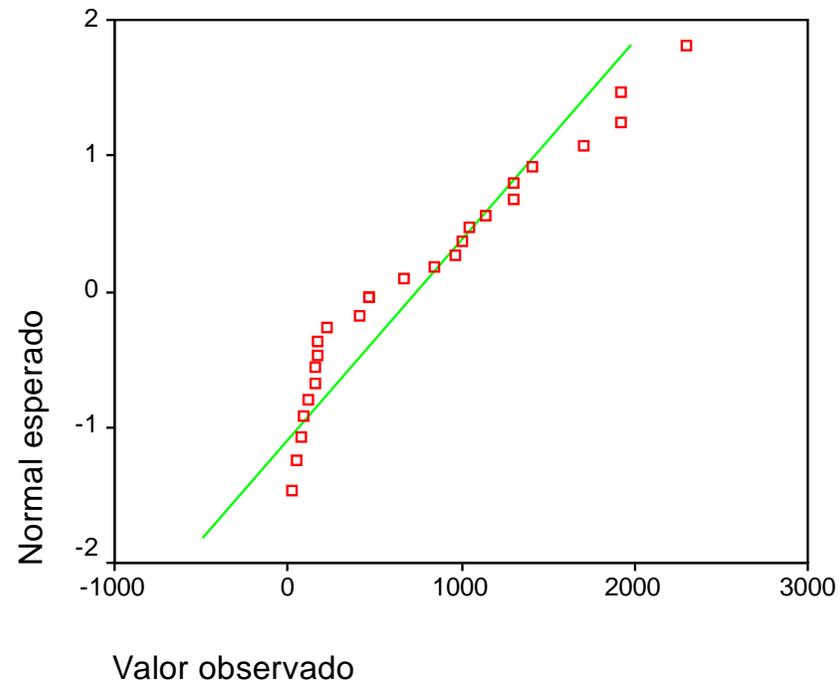


Gráfico Q-Q normal de Ferritina Inic

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normales sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= A

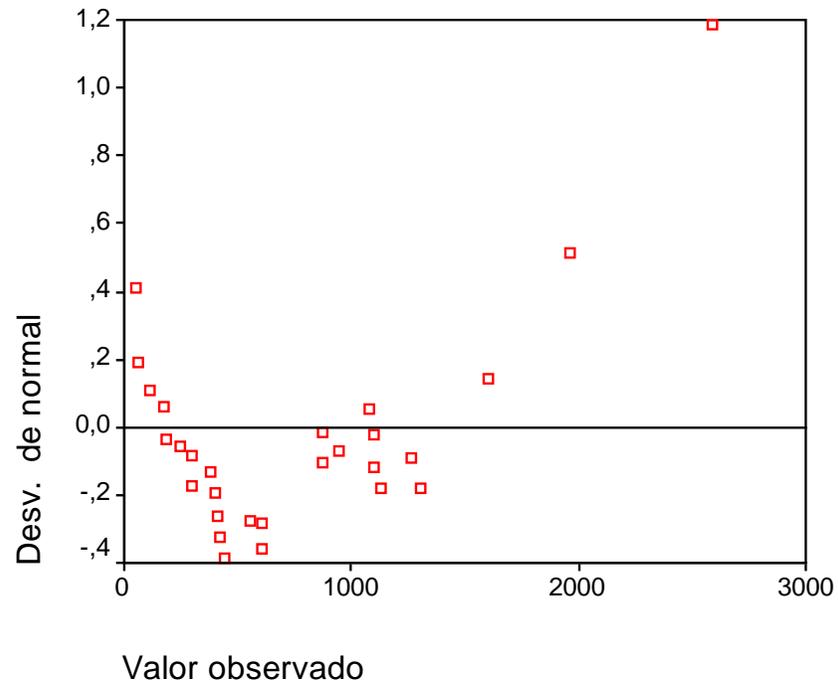
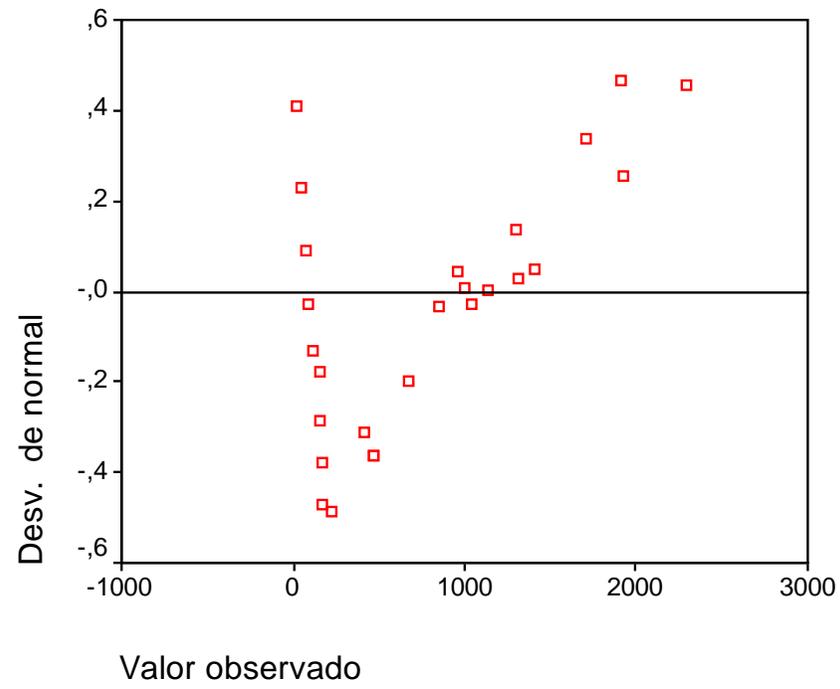
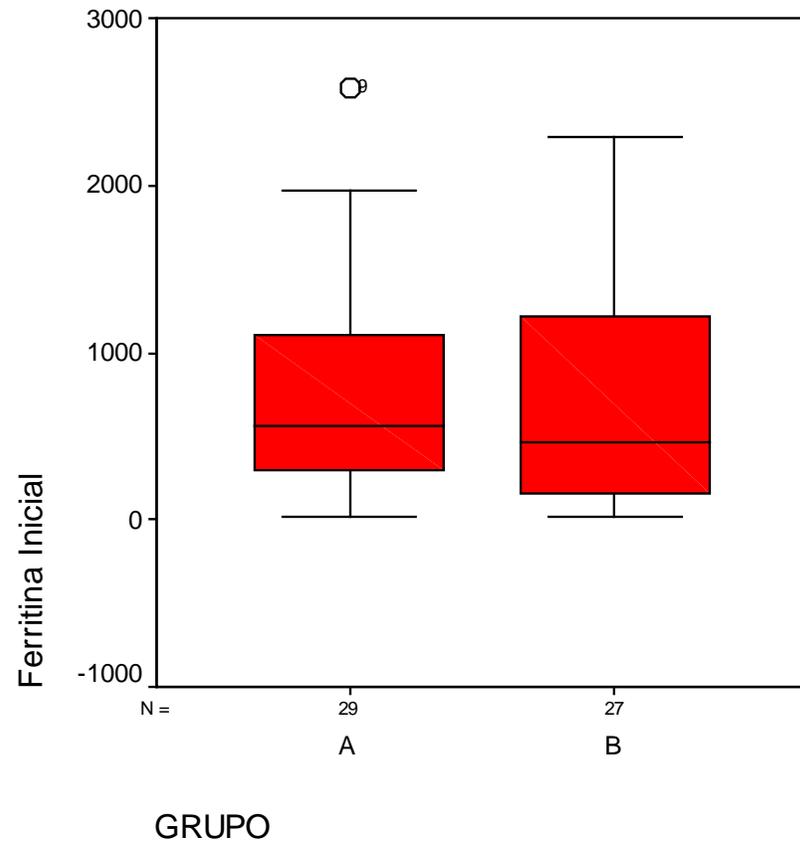


Gráfico Q-Q normal sin tendencias c

Para GRUPO= B





Ferritina Final

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Ferritina Finã

Para GRUPO= A

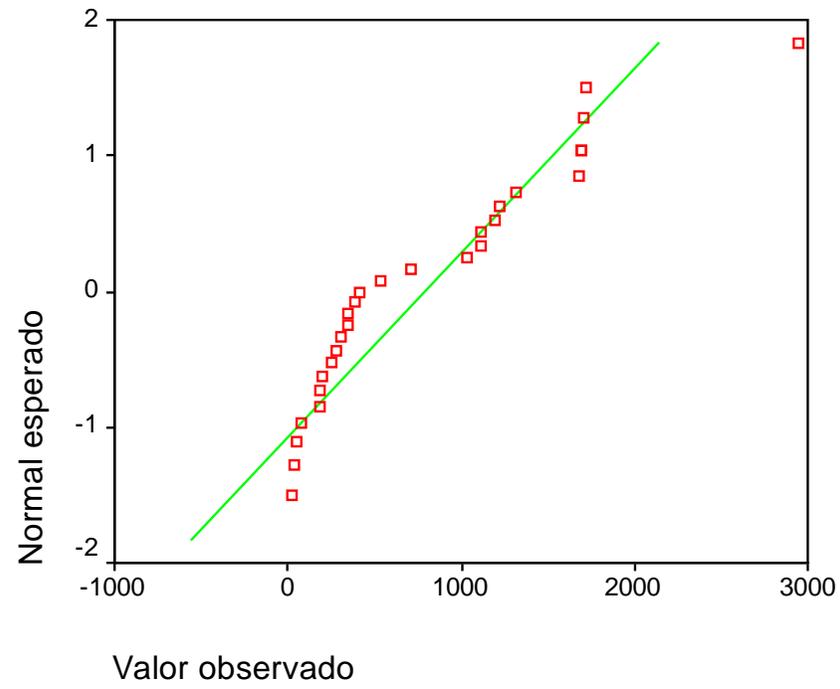
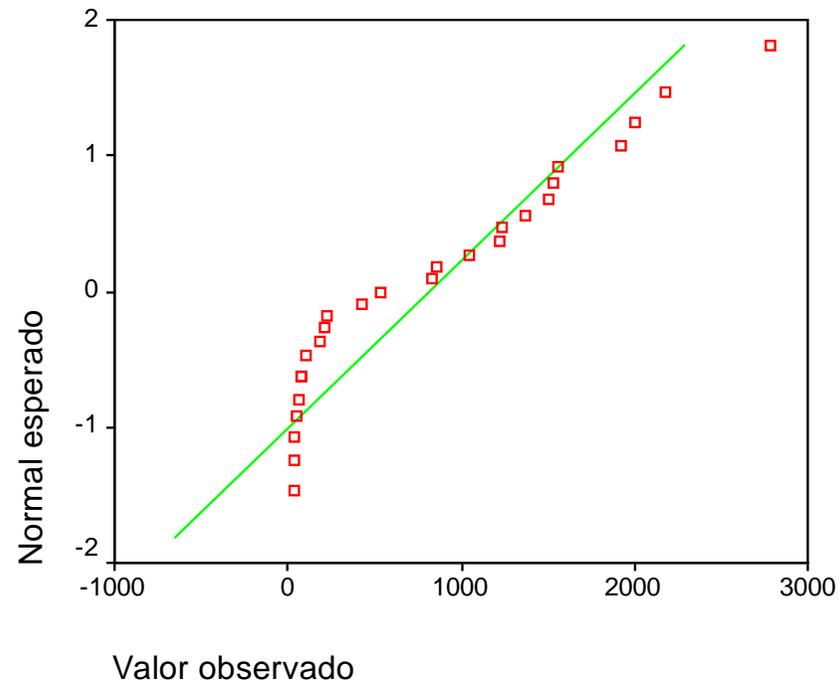


Gráfico Q-Q normal de Ferritina Finã

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= A

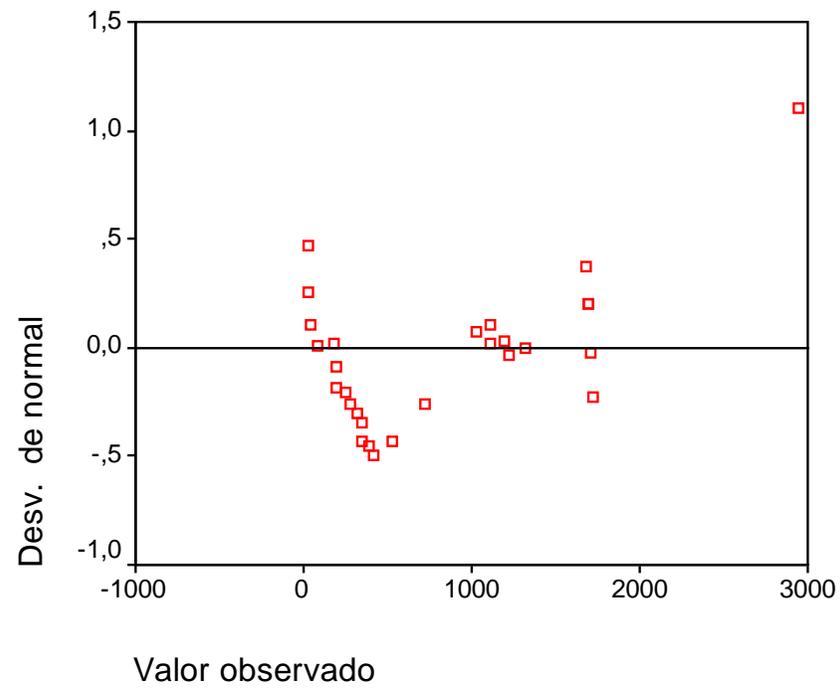
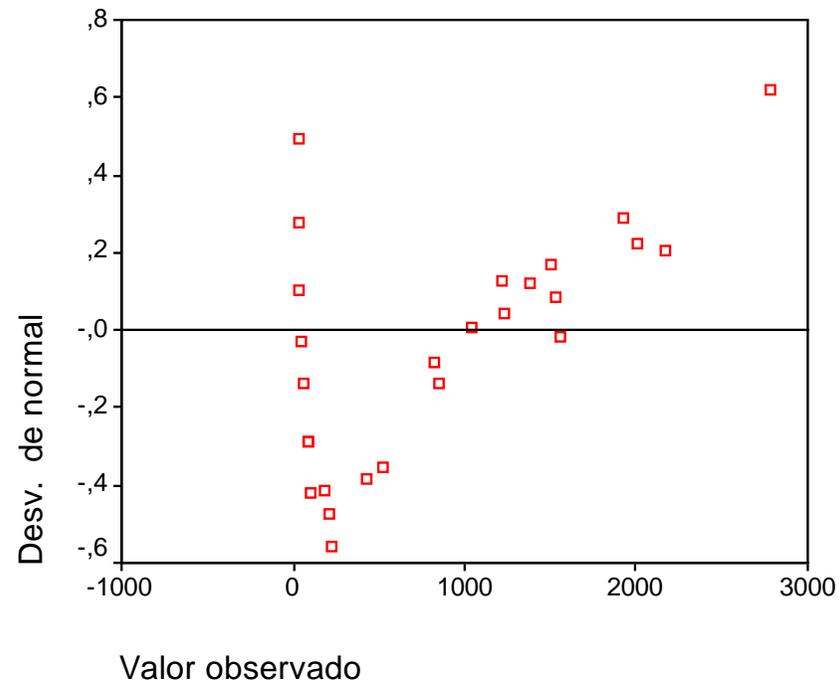
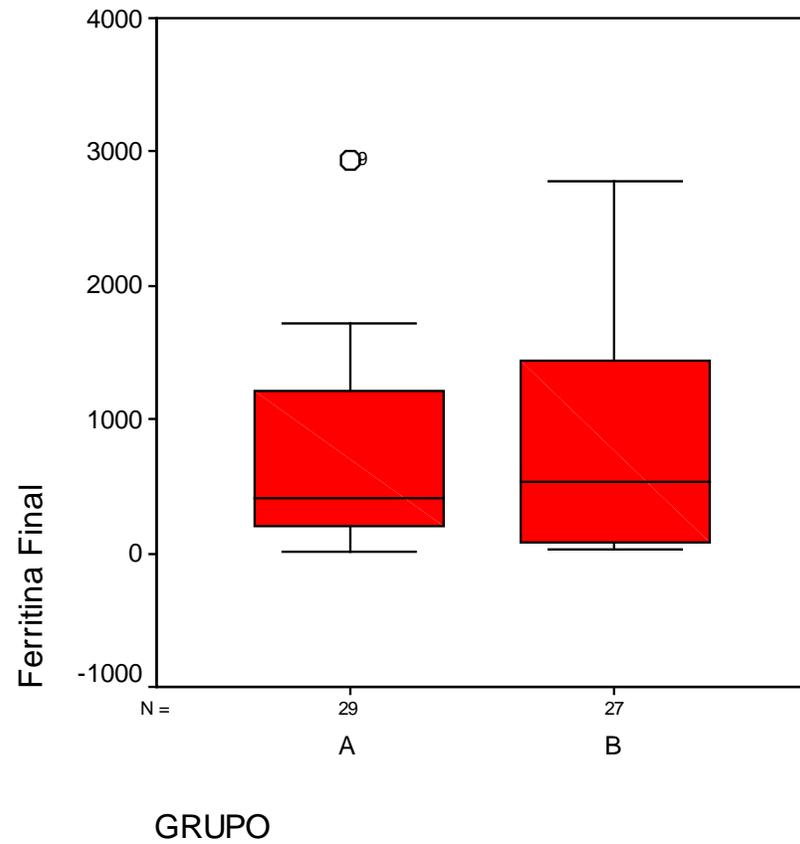


Gráfico Q-Q normal sin tendencias c

Para GRUPO= B





Pruebas no paramétricas Grupo EPO SA

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Ferritina Final - Ferritina Inicial	Rangos negativos	19(a)	11,87	225,50
	Rangos positivos	10(b)	20,95	209,50
	Empates	0(c)		
	Total	29		

a Ferritina Final < Ferritina Inicial

b Ferritina Final > Ferritina Inicial

c Ferritina Final = Ferritina Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	Ferritina Final - Ferritina Inicial
Z	-,173(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,863

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Pruebas no paramétricas lor

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Ferritina Final - Ferritina Inicial	Rangos negativos	10(a)	13,40	134,00
	Rangos positivos	17(b)	14,35	244,00
	Empates	0(c)		
	Total	27		

a Ferritina Final < Ferritina Inicial

b Ferritina Final > Ferritina Inicial

c Ferritina Final = Ferritina Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	Ferritina Final - Ferritina Inicial
Z	-1,321(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,186

a Basado en los rangos negativos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Explorar

GRUPO

Resumen del procesamiento de los casos

	GRUPO	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Saturacion Inicial	A	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
Saturacion Final	A	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%

Descriptivos

	GRUPO		Estadístico	Error típ.
Saturacion Inicial	A	Media	42,28	4,036
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	34,01 50,54
		Media recortada al 5%	40,90	
		Mediana	37,00	
		Varianza	472,421	
		Desv. típ.	21,735	
		Mínimo	15	
		Máximo	94	
		Rango	79	
		Amplitud intercuartil	28,00	
		Asimetría	1,153	,434
		Curtosis	,718	,845
	B	Media	44,69	4,679
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	35,10 54,27
		Media recortada al 5%	43,68	
		Mediana	36,00	
		Varianza	634,936	
		Desv. típ.	25,198	
		Mínimo	10	
		Máximo	96	
		Rango	86	
		Amplitud intercuartil	34,50	
		Asimetría	,704	,434
		Curtosis	-,581	,845
Saturacion Final	A	Media	36,55	3,426

	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	29,53	
		Límite superior	43,57	
	Media recortada al 5%		35,84	
	Mediana		32,00	
	Varianza		340,470	
	Desv. típ.		18,452	
	Mínimo		8	
	Máximo		82	
	Rango		74	
	Amplitud intercuartil		29,50	
	Asimetría		,655	,434
	Curtosis		-,287	,845
B	Media		36,17	4,665
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	26,62	
		Límite superior	45,73	
	Media recortada al 5%		34,25	
	Mediana		30,00	
	Varianza		631,005	
	Desv. típ.		25,120	
	Mínimo		8	
	Máximo		103	
	Rango		95	
	Amplitud intercuartil		26,00	
	Asimetría		1,281	,434
	Curtosis		,925	,845

Pruebas de normalidad

	GRUPO	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Saturacion Inicial	A	,231	29	,000	,873	29	,002
	B	,187	29	,011	,911	29	,018
Saturacion Final	A	,176	29	,022	,939	29	,093
	B	,164	29	,046	,858	29	,001

a Corrección de la significación de Lilliefors

Saturacion Inicial

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Saturacion Ir

Para GRUPO= A

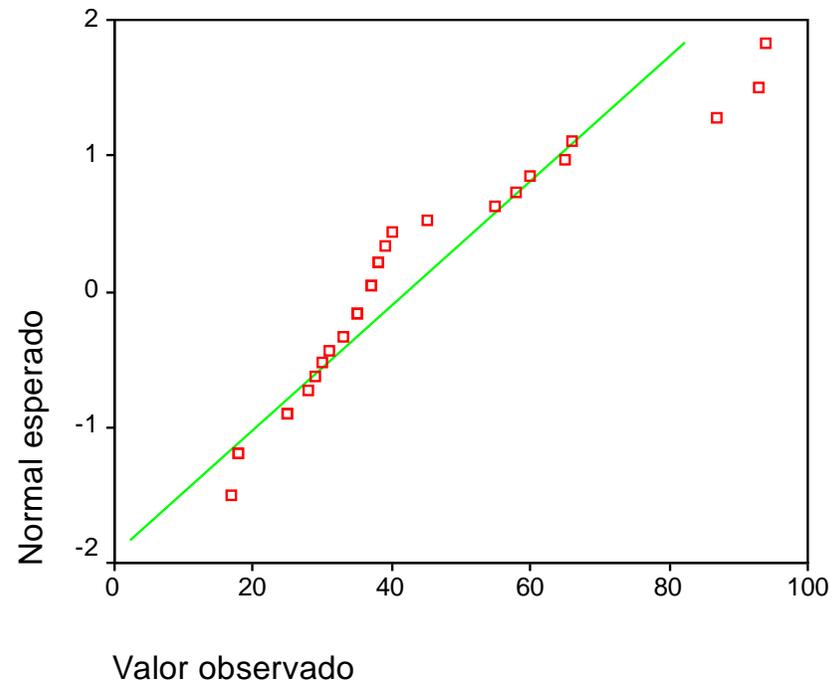
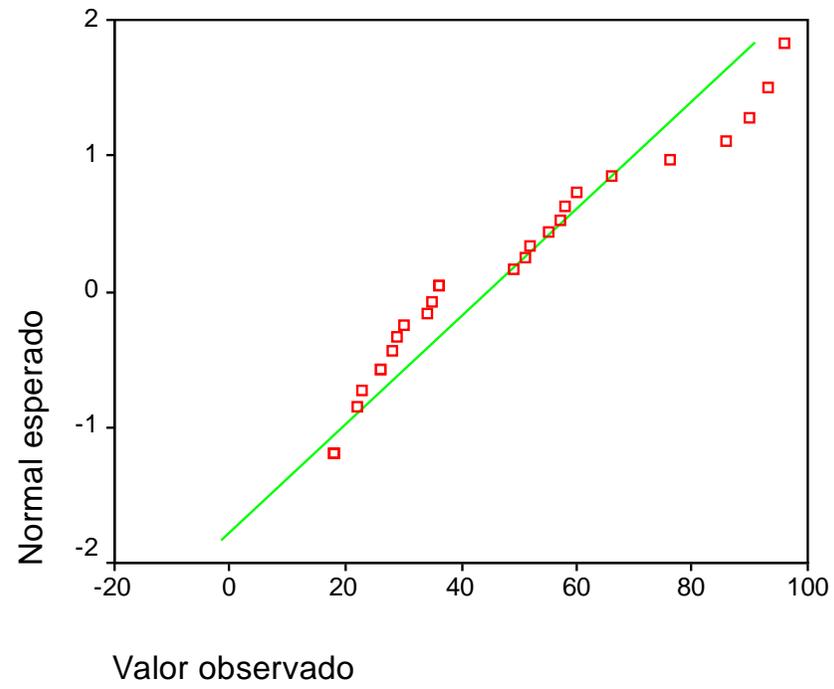


Gráfico Q-Q normal de Saturacion Ir

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normales sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= A

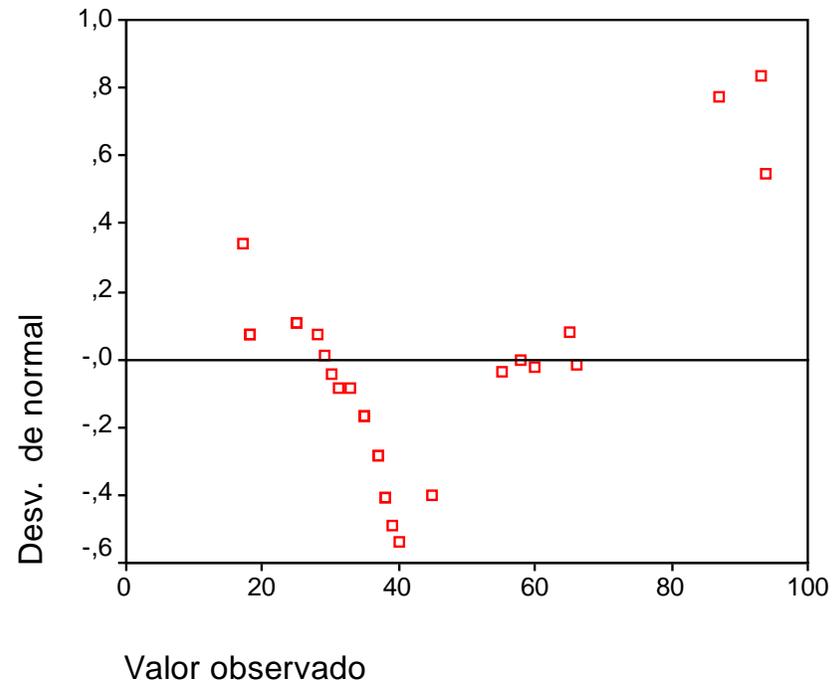
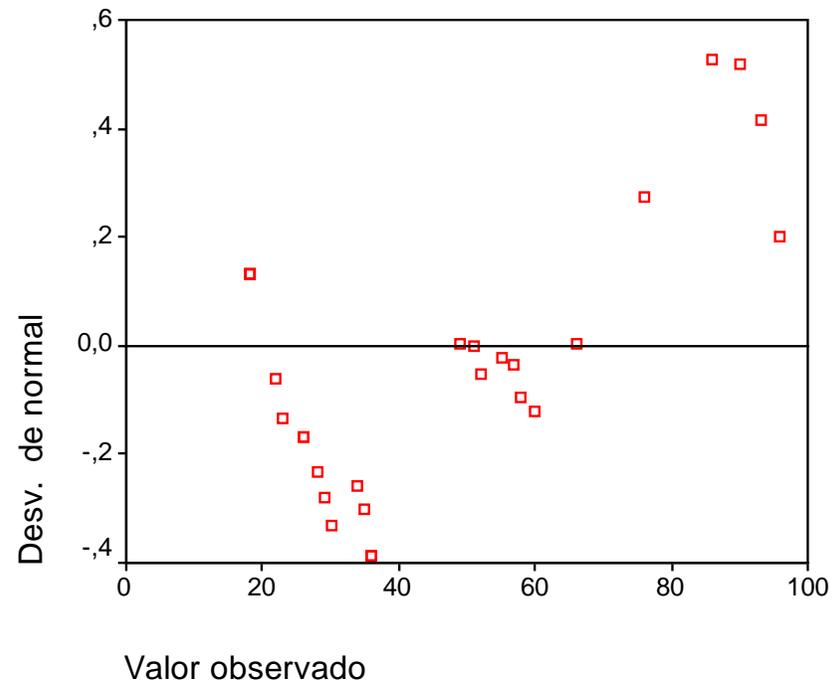
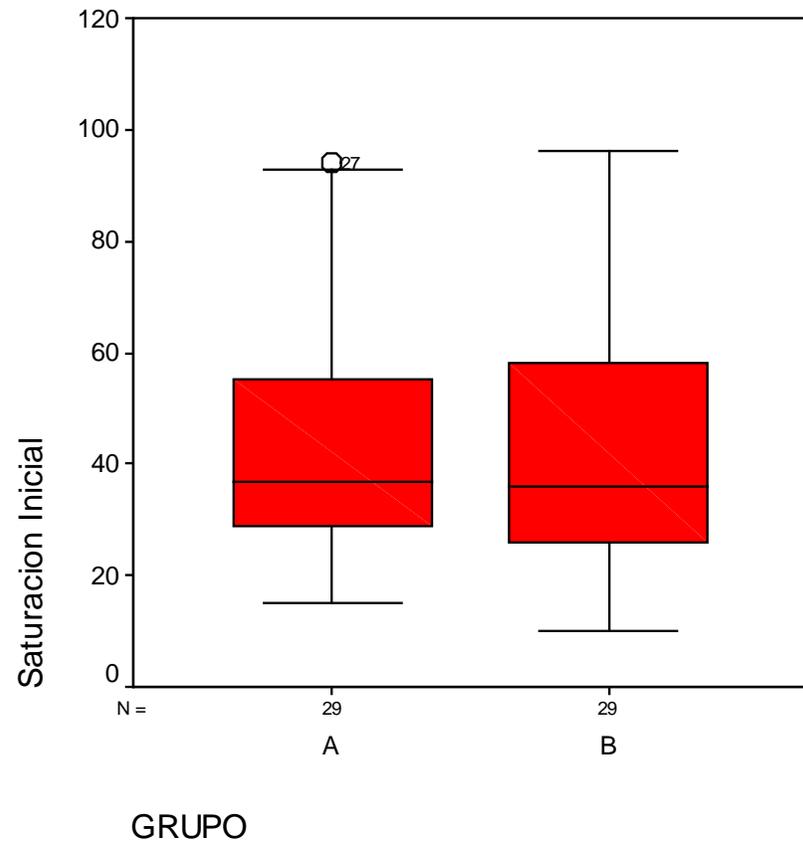


Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= B





Saturacion Final

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Saturacion F

Para GRUPO= A

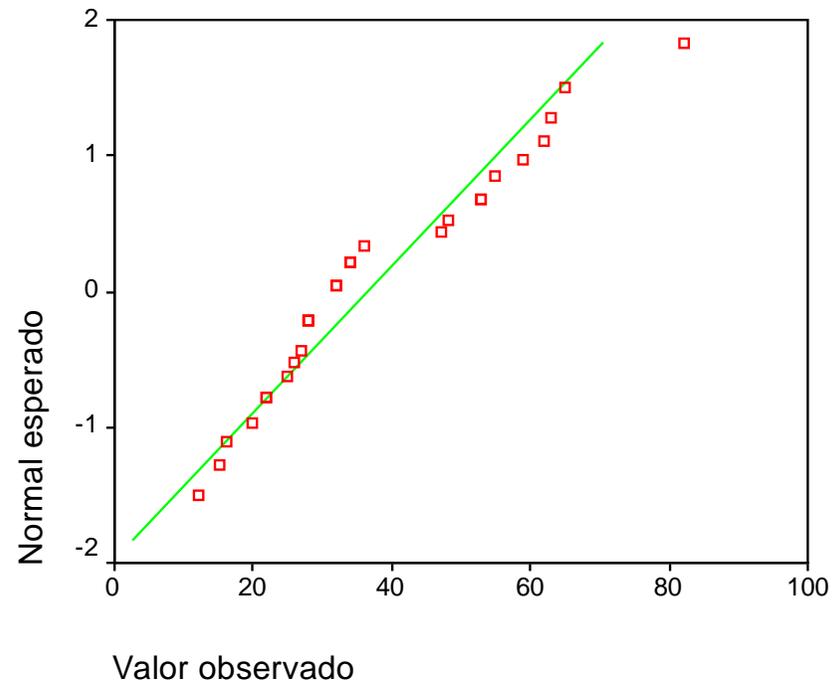
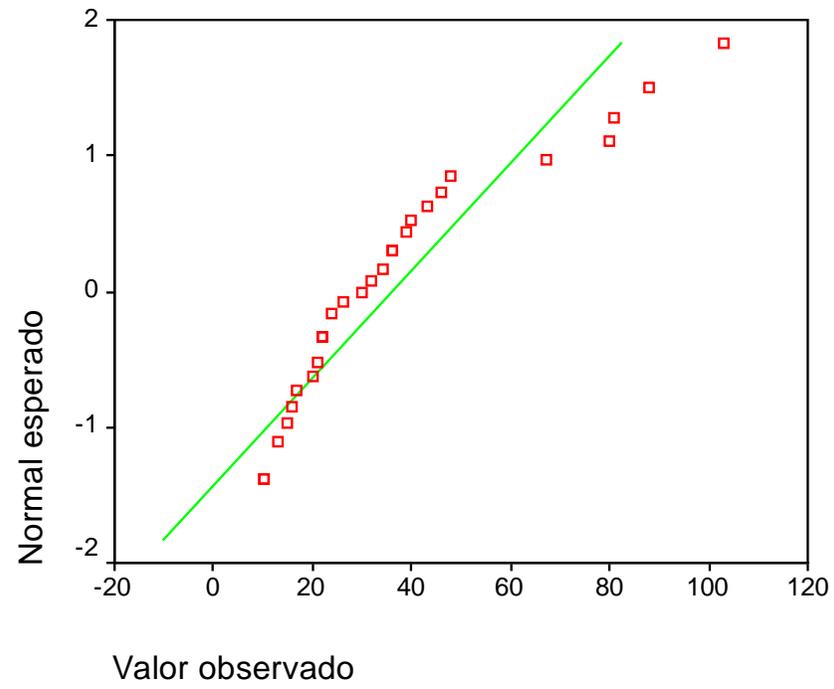


Gráfico Q-Q normal de Saturacion F

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normales sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias (

Para GRUPO= A

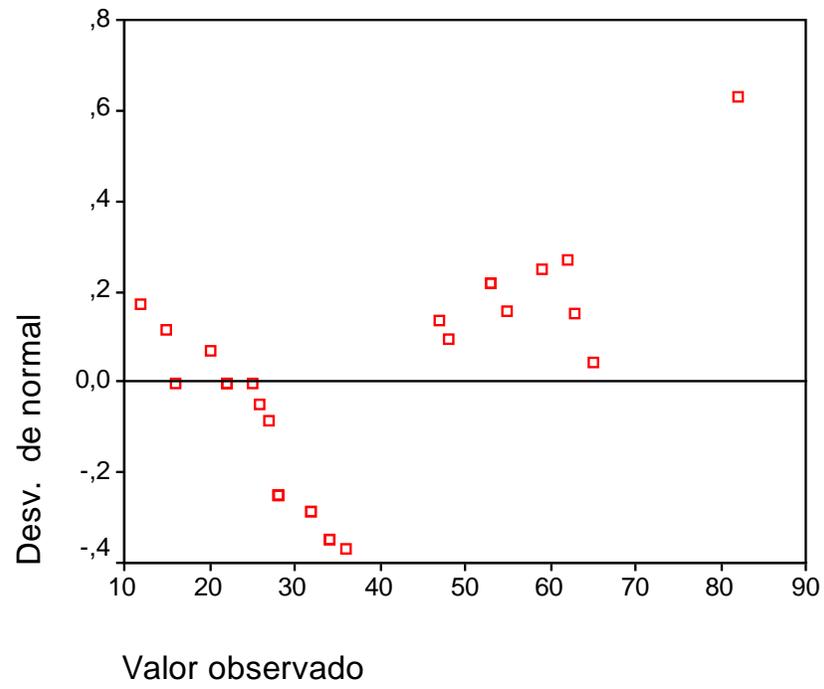
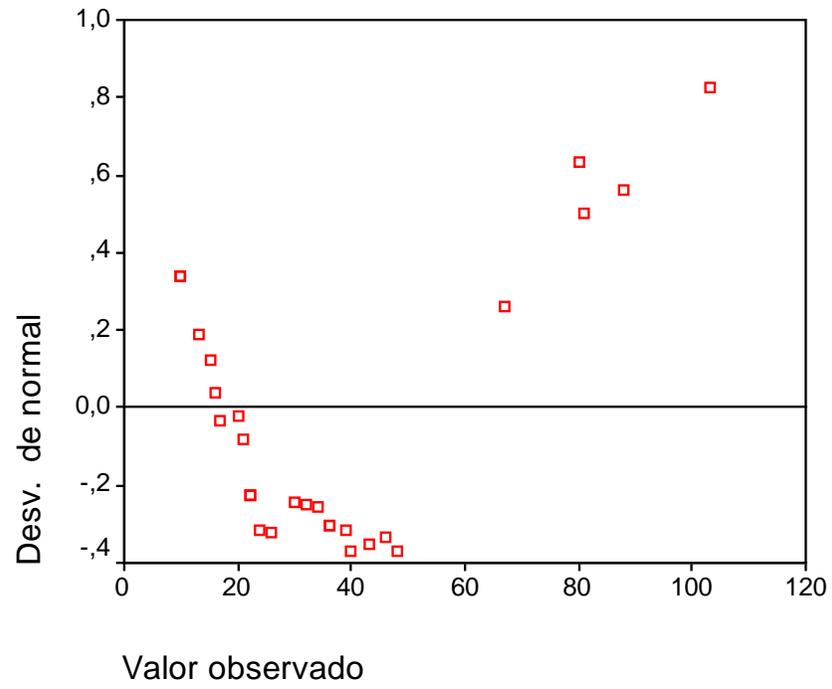
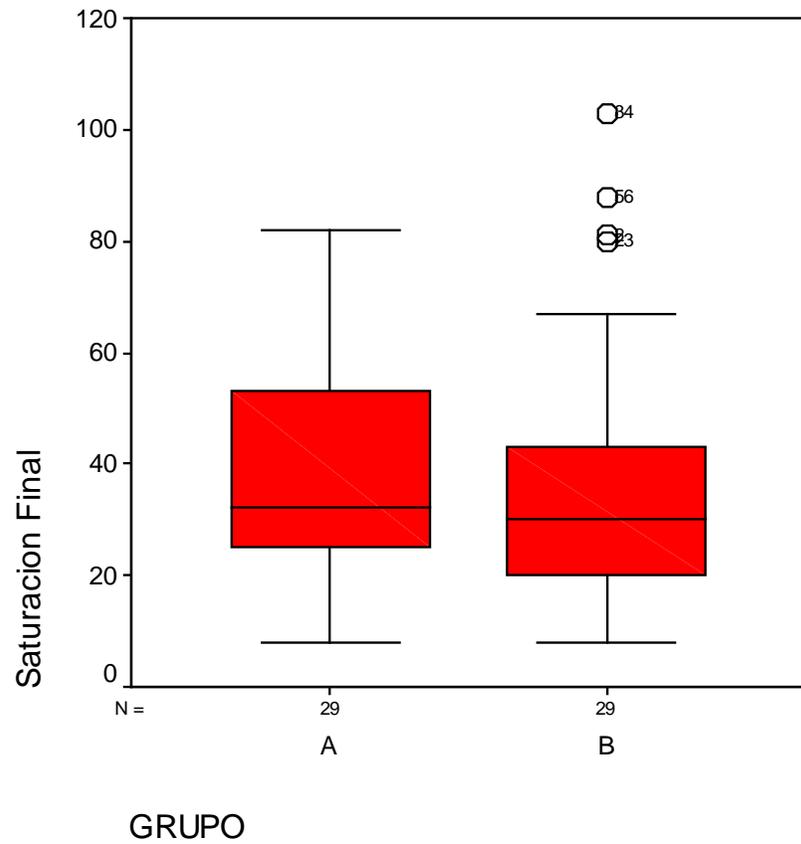


Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= B





Pruebas no paramétricas EPO SA

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Saturacion Final - Saturacion Inicial	Rangos negativos	20(a)	14,93	298,50
	Rangos positivos	9(b)	15,17	136,50
	Empates	0(c)		
	Total	29		

a Saturacion Final < Saturacion Inicial

b Saturacion Final > Saturacion Inicial

c Saturacion Final = Saturacion Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	Saturacion Final - Saturacion Inicial
Z	-1,752(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,080

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Pruebas no paramétricas lor

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Saturacion Final - Saturacion Inicial	Rangos negativos	15(a)	16,10	241,50
	Rangos positivos	12(b)	11,38	136,50
	Empates	2(c)		
	Total	29		

a Saturacion Final < Saturacion Inicial

b Saturacion Final > Saturacion Inicial

c Saturacion Final = Saturacion Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	Saturacion Final - Saturacion Inicial
Z	-1,262(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,207

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Explorar

GRUPO

Resumen del procesamiento de los casos

	GRUPO	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
TA (max) Inicial	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
TA (min) Inicial	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
TA (max) Final	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%

TA (min) Final	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
-------------------	---	----	-------	---	------	----	--------

Descriptivos

	GRUPO		Estadístico	Error típ.
TA (max) Inicial	B	Media	121,55	2,685
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 116,05 Límite superior 127,05	
		Media recortada al 5%	122,11	
		Mediana	120,00	
		Varianza	209,113	
		Desv. típ.	14,461	
		Mínimo	80	
		Máximo	150	
		Rango	70	
		Amplitud intercuartil	20,00	
		Asimetría	-,495	,434
		Curtosis	1,202	,845
TA (min) Inicial	B	Media	79,14	1,590
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 75,88 Límite superior 82,40	
		Media recortada al 5%	79,15	
		Mediana	80,00	
		Varianza	73,337	
		Desv. típ.	8,564	
		Mínimo	60	
		Máximo	95	

TA (max) Final	B	Rango		35	
		Amplitud intercuartil		12,50	
		Asimetría		,012	,434
		Curtosis		-,277	,845
		Media		115,52	1,689
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	112,06	
			Límite superior	118,98	
		Media recortada al 5%		115,57	
		Mediana		120,00	
		Varianza		82,759	
		Desv. típ.		9,097	
		Mínimo		90	
		Máximo		140	
		Rango		50	
		Amplitud intercuartil		10,00	
		Asimetría		-,164	,434
		Curtosis		2,473	,845
TA (min) Final	B	Media		74,14	1,166
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	71,75	
			Límite superior	76,53	
		Media recortada al 5%		74,60	
		Mediana		70,00	
		Varianza		39,409	
		Desv. típ.		6,278	
		Mínimo		60	
		Máximo		80	
		Rango		20	
		Amplitud intercuartil		10,00	
		Asimetría		-,582	,434

Curtosis	-,493	,845
----------	-------	------

Pruebas de normalidad

	GRUPO	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
TA (max) Inicial	B	,163	29	,046	,936	29	,081
TA (min) Inicial	B	,230	29	,000	,900	29	,010
TA (max) Final	B	,242	29	,000	,844	29	,001
TA (min) Final	B	,308	29	,000	,748	29	,000

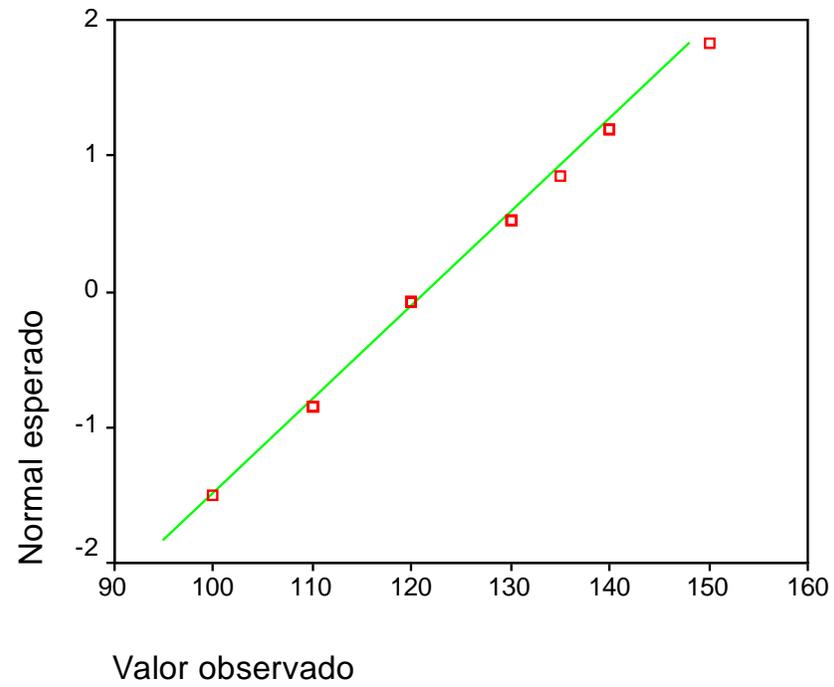
a Corrección de la significación de Lilliefors

TA (max) Inicial

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de TA (max) Inic

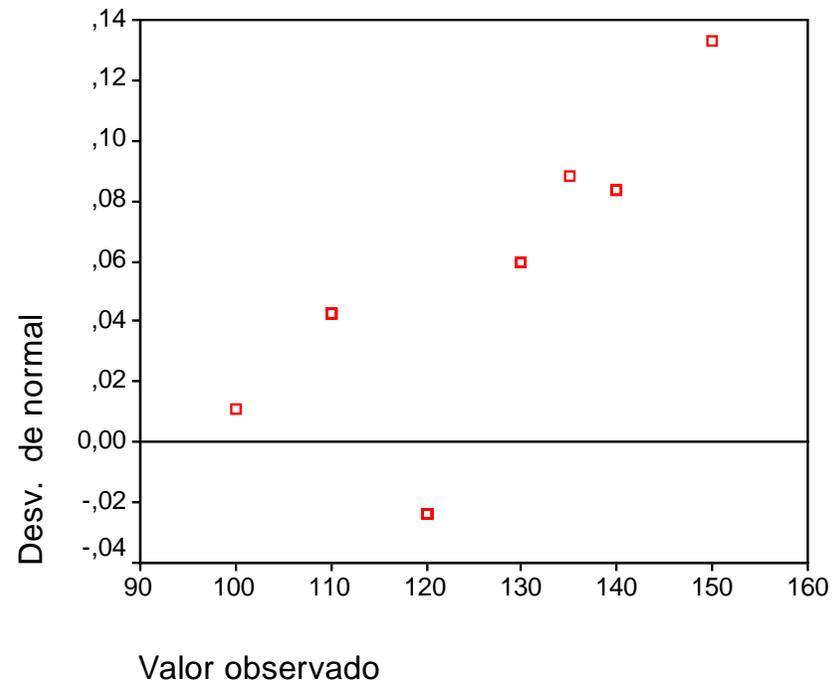
Para GRUPO= B

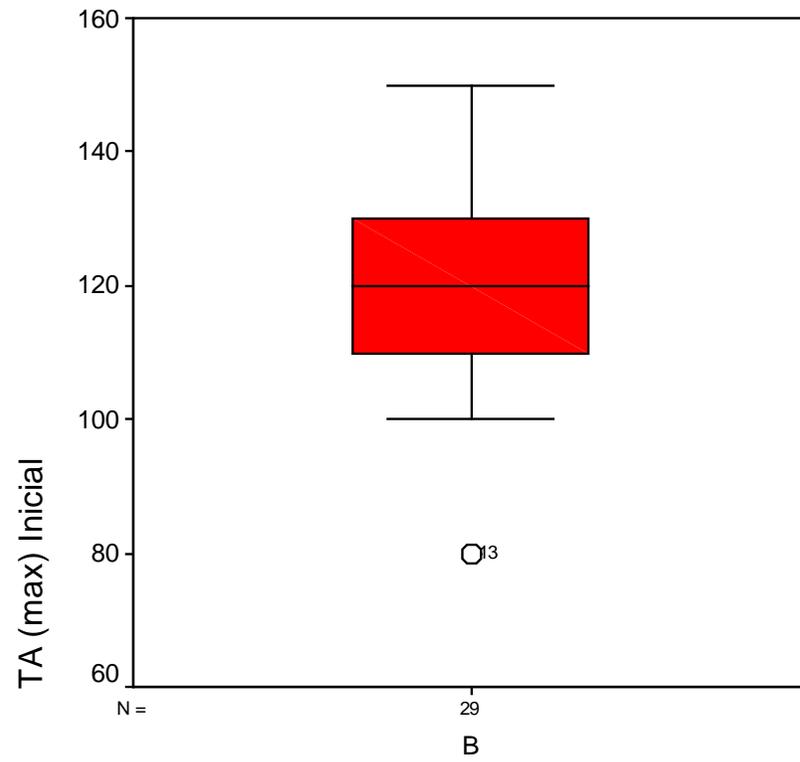


Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= B





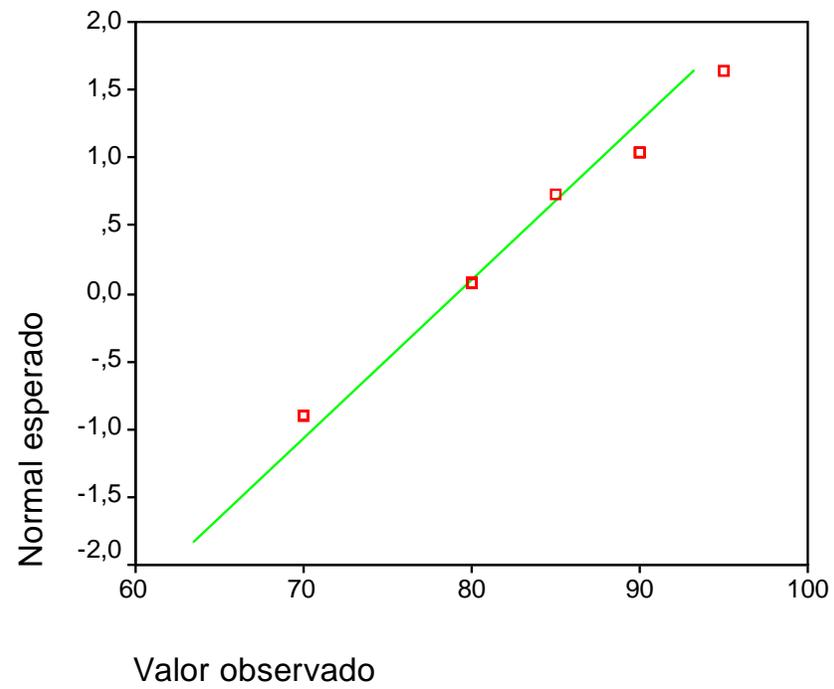
GRUPO

TA (min) Inicial

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de TA (min) Ini

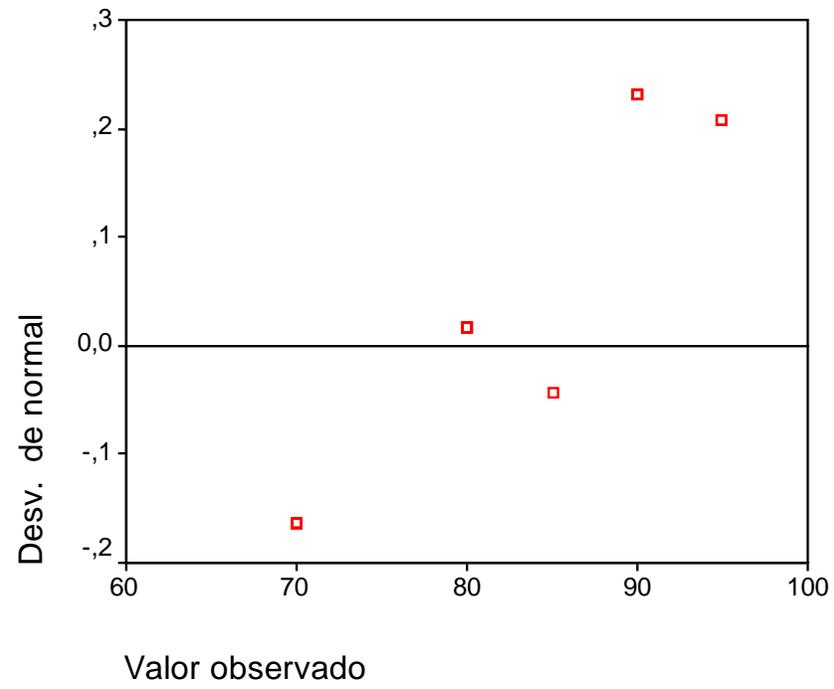
Para GRUPO= B

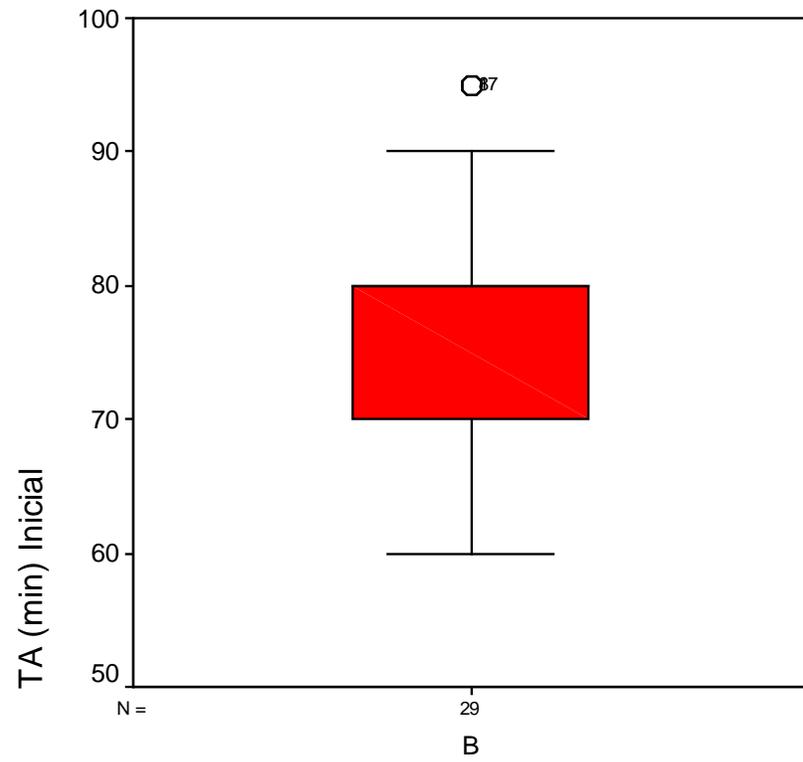


Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias (

Para GRUPO= B





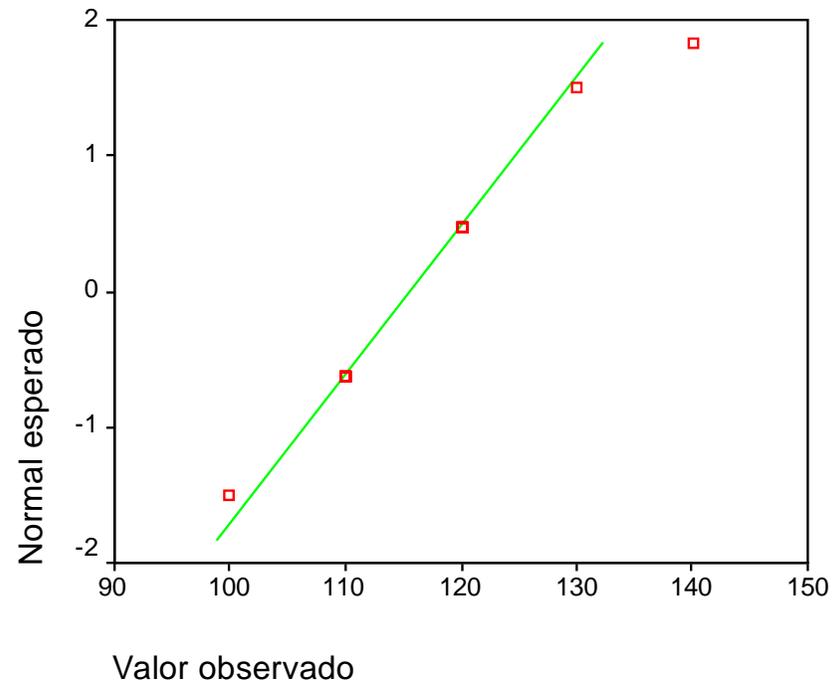
GRUPO

TA (max) Final

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de TA (max) Fir

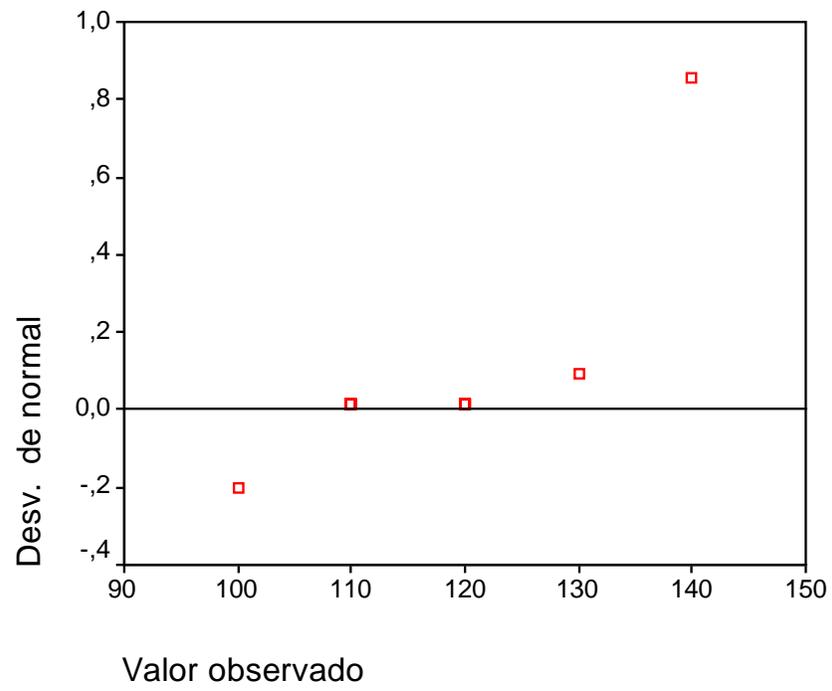
Para GRUPO= B

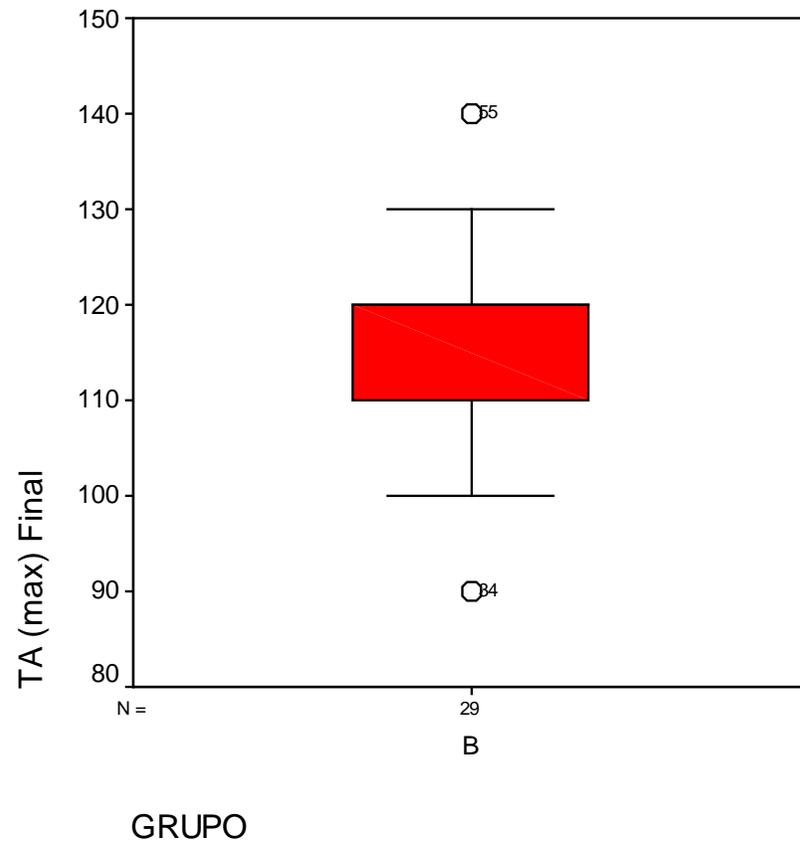


Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= B



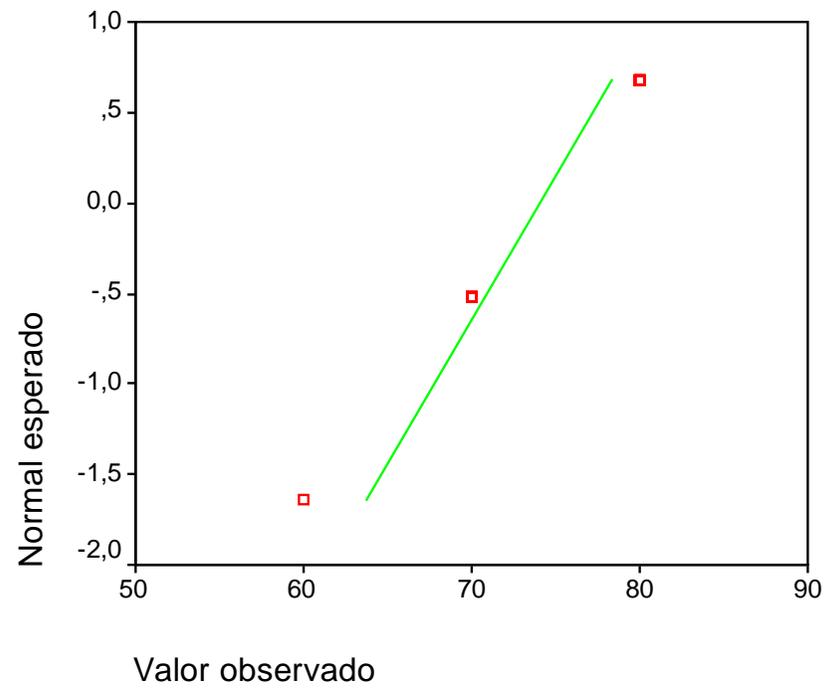


TA (min) Final

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de TA (min) Fir

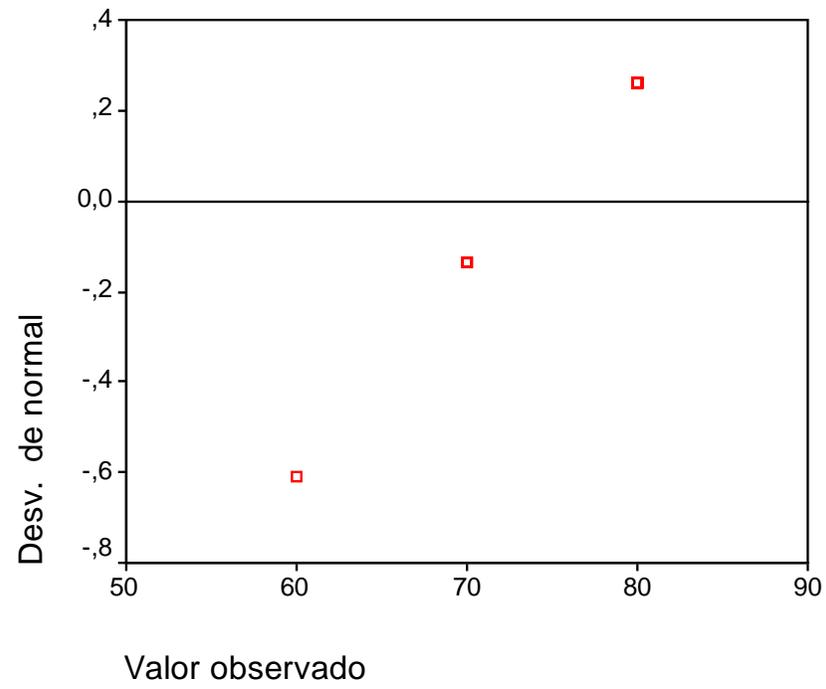
Para GRUPO= B

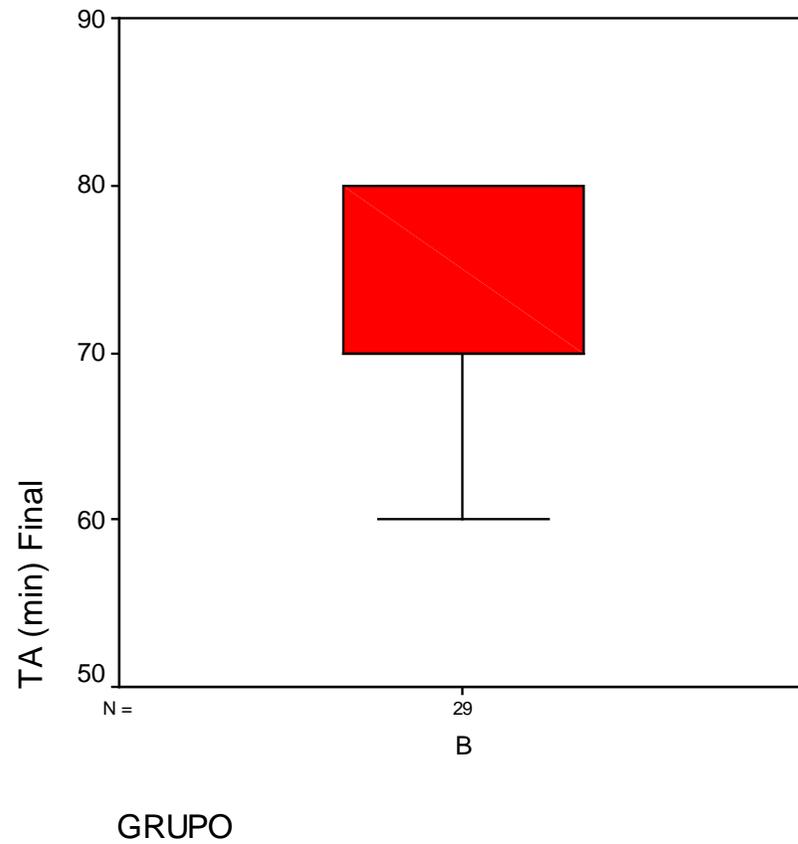


Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias (

Para GRUPO= B





Pruebas no paramétricas EPO SA

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
TA (max) Final - TA (max) Inicial	Rangos negativos	19(a)	12,34	234,50
	Rangos positivos	4(b)	10,38	41,50
	Empates	7(c)		
	Total	30		

TA (min) Final - TA (min) Inicial	Rangos negativos	15(d)	8,87	133,00
	Rangos positivos	2(e)	10,00	20,00
	Empates	13(f)		
	Total	30		

a TA (max) Final < TA (max) Inicial

b TA (max) Final > TA (max) Inicial

c TA (max) Final = TA (max) Inicial

d TA (min) Final < TA (min) Inicial

e TA (min) Final > TA (min) Inicial

f TA (min) Final = TA (min) Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	TA (max) Final - TA (max) Inicial	TA (min) Final - TA (min) Inicial
Z	-2,957(a)	-2,823(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,003	,005

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Pruebas no paramétricas lor

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
TA (max) Final - TA (max) Inicial	Rangos negativos	14(a)	10,61	148,50
	Rangos positivos	5(b)	8,30	41,50
	Empates	10(c)		
	Total	29		
TA (min) Final - TA (min) Inicial	Rangos negativos	14(d)	9,54	133,50
	Rangos positivos	4(e)	9,38	37,50
	Empates	11(f)		
	Total	29		

a TA (max) Final < TA (max) Inicial

b TA (max) Final > TA (max) Inicial

c TA (max) Final = TA (max) Inicial

d TA (min) Final < TA (min) Inicial

e TA (min) Final > TA (min) Inicial

f TA (min) Final = TA (min) Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	TA (max) Final - TA (max) Inicial	TA (min) Final - TA (min) Inicial
Z	-2,205(a)	-2,166(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,027	,030

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Explorar

GRUPO

Resumen del procesamiento de los casos

	GRUPO	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Temperatura Inicial	A	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%
	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
Temperatura Final	A	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%
	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%

Descriptivos

	GRUPO		Estadístico	Error típ.	
Temperatura Inicial	A	Media	36,060	,0635	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	35,930	
			Límite superior	36,190	
		Media recortada al 5%		36,091	
		Mediana		36,050	
		Varianza		,121	
		Desv. típ.		,3480	
		Mínimo		35,0	
		Máximo		36,5	
		Rango		1,5	
		Amplitud intercuartil		,400	

		Asimetría	-1,223	,427
		Curtosis	2,551	,833
	B	Media	36,252	,0617
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	36,125 36,378
		Media recortada al 5%	36,246	
		Mediana	36,300	
		Varianza	,110	
		Desv. típ.	,3323	
		Mínimo	35,6	
		Máximo	37,0	
		Rango	1,4	
		Amplitud intercuartil	,450	
		Asimetría	,099	,434
		Curtosis	,710	,845
Temperatura Final	A	Media	36,037	,0222
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	35,991 36,082
		Media recortada al 5%	36,013	
		Mediana	36,000	
		Varianza	,015	
		Desv. típ.	,1217	
		Mínimo	36,0	
		Máximo	36,6	
		Rango	,6	
		Amplitud intercuartil	,000	
		Asimetría	4,021	,427
		Curtosis	17,068	,833
	B	Media	36,010	,0410

Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	35,926	
	Límite superior	36,094	
Media recortada al 5%		36,033	
Mediana		36,000	
Varianza		,049	
Desv. típ.		,2209	
Mínimo		35,0	
Máximo		36,3	
Rango		1,3	
Amplitud intercuartil		,000	
Asimetría		-3,320	,434
Curtosis		16,527	,845

Pruebas de normalidad

	GRUPO	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Temperatura Inicial	A	,161	30	,046	,878	30	,003
	B	,162	29	,049	,936	29	,078
Temperatura Final	A	,485	30	,000	,348	30	,000
	B	,447	29	,000	,465	29	,000

a Corrección de la significación de Lilliefors

Temperatura Inicial

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Temperatur

Para GRUPO= A

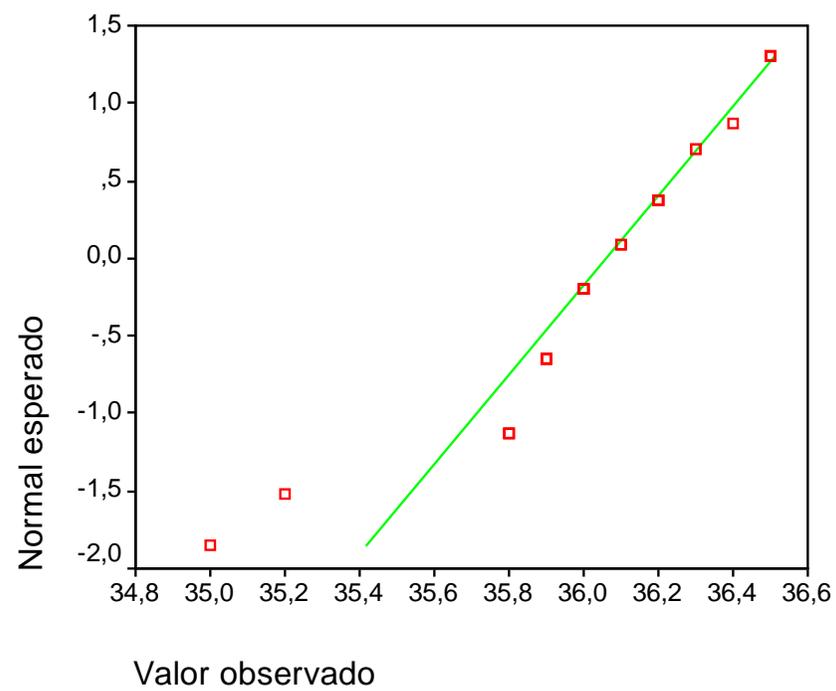
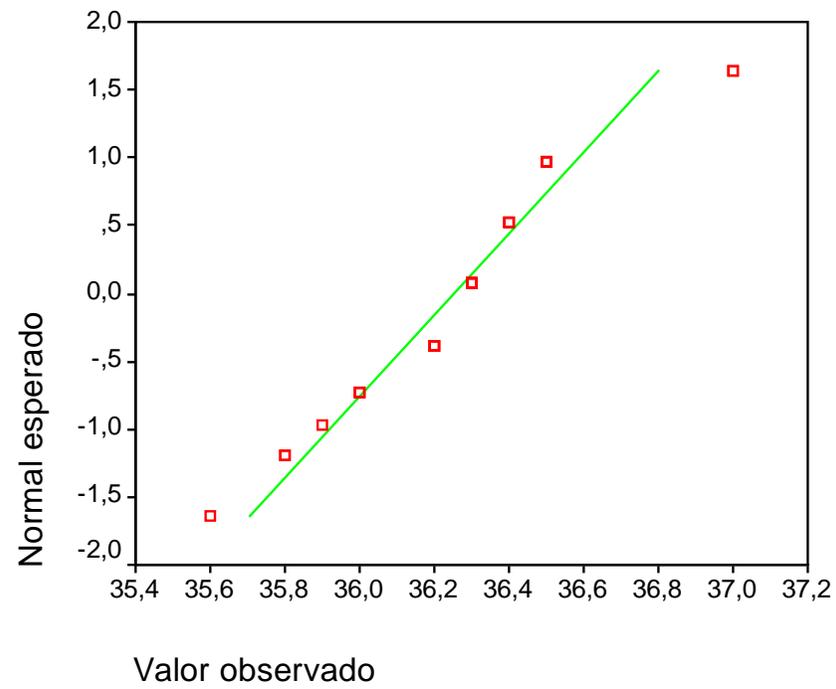


Gráfico Q-Q normal de Temperatur

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= A

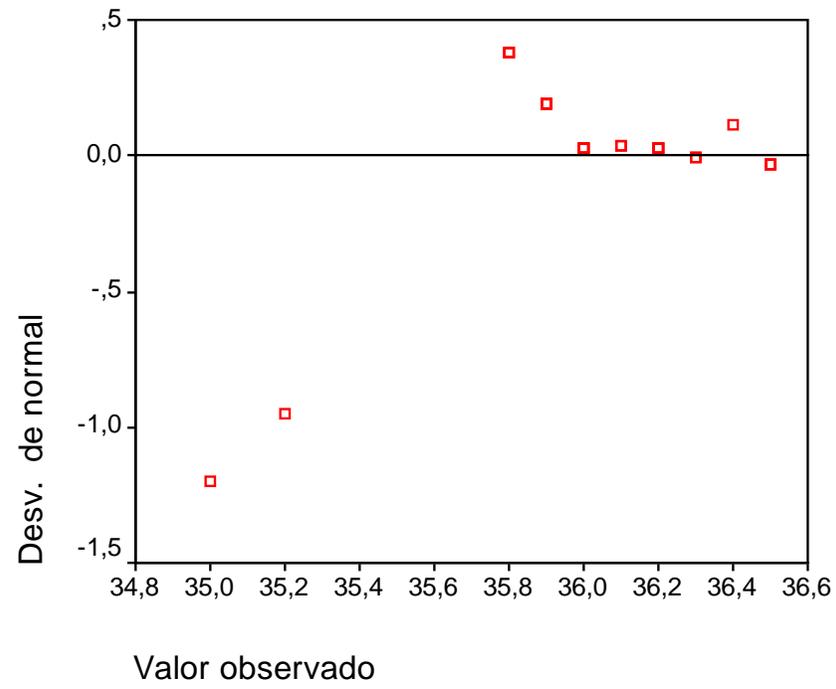
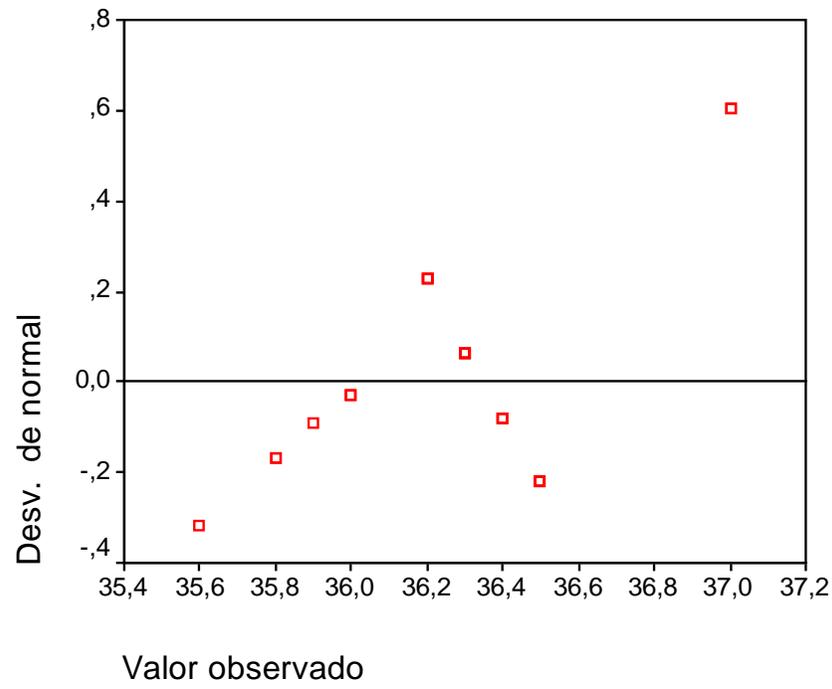
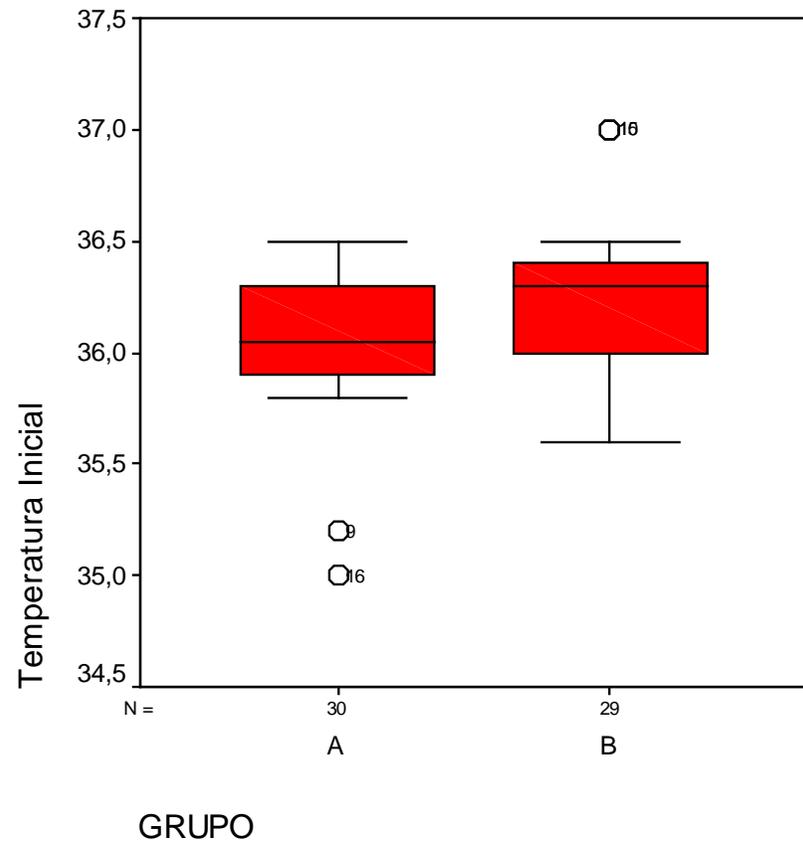


Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= B





Temperatura Final

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Temperatura

Para GRUPO= A

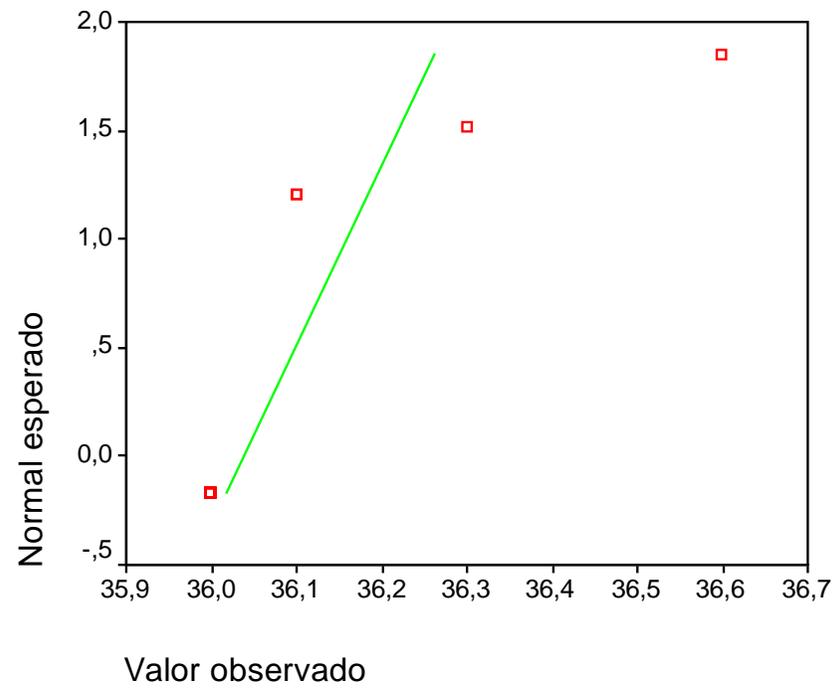
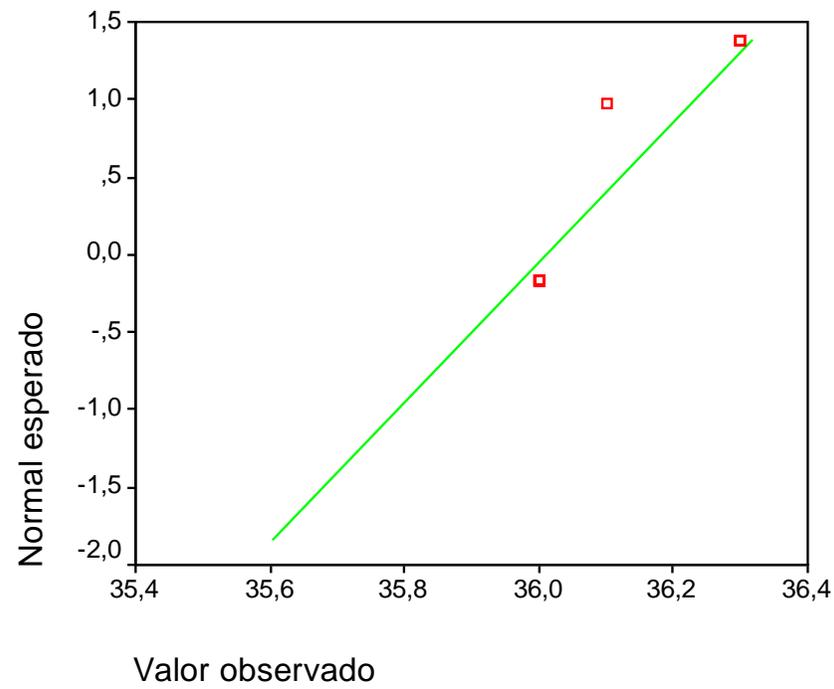


Gráfico Q-Q normal de Temperatur

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= A

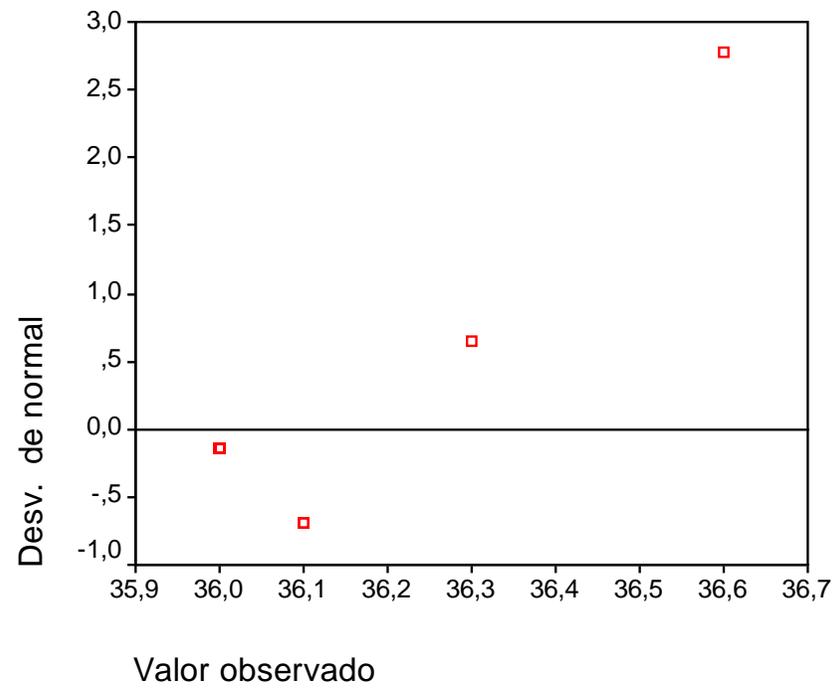
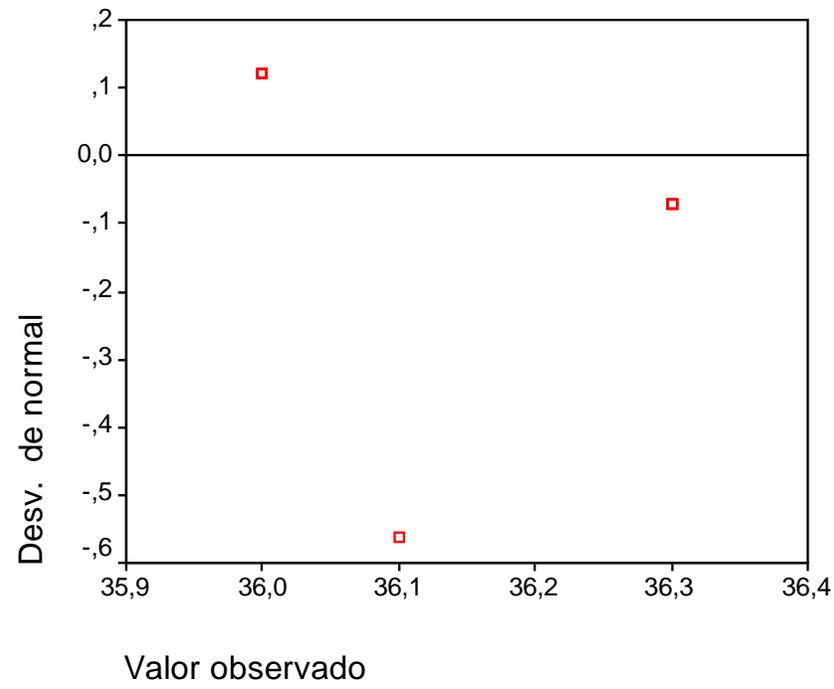
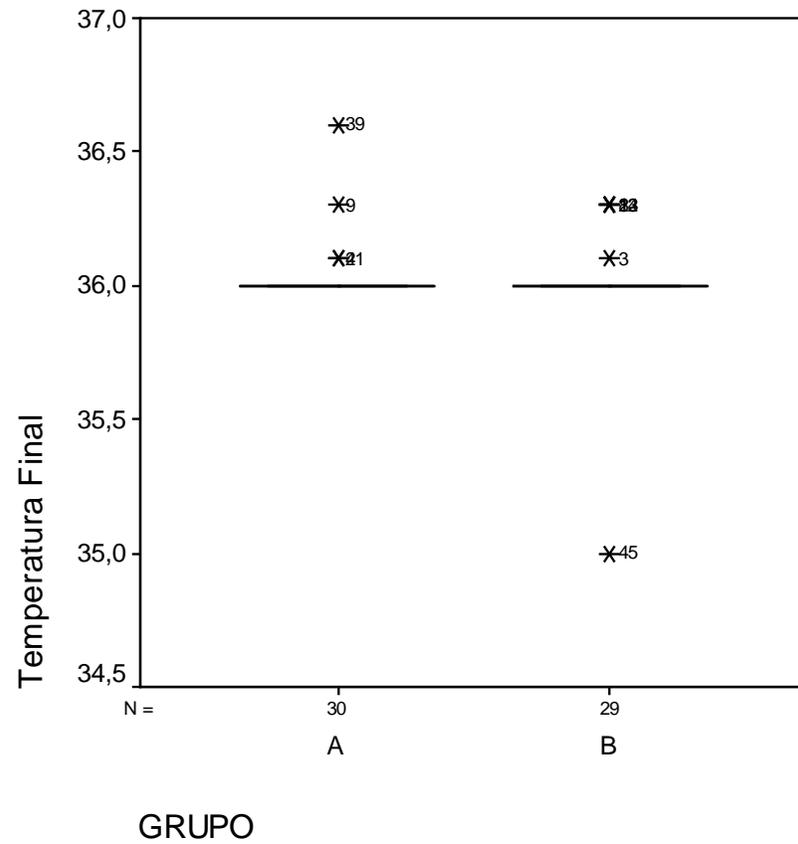


Gráfico Q-Q normal sin tendencias (

Para GRUPO= B





Pruebas no paramétricas EPO SA

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Temperatura Final - Temperatura Inicial	Rangos negativos	14(a)	14,46	202,50
	Rangos positivos	11(b)	11,14	122,50
	Empates	5(c)		
	Total	30		

a Temperatura Final < Temperatura Inicial

b Temperatura Final > Temperatura Inicial

c Temperatura Final = Temperatura Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	Temperatura Final - Temperatura Inicial
Z	-1,082(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,279

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Pruebas no paramétricas lor

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Temperatura Final - Temperatura Inicial	Rangos negativos	21(a)	15,69	329,50
	Rangos positivos	7(b)	10,93	76,50
	Empates	1(c)		
	Total	29		

a Temperatura Final < Temperatura Inicial

b Temperatura Final > Temperatura Inicial

c Temperatura Final = Temperatura Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	Temperatura Final - Temperatura Inicial
Z	-2,902(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,004

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Explorar

GRUPO

Resumen del procesamiento de los casos

	GRUPO	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Frec Cardiaca Inicial	A	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%
	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
Frec Respiratoria Inicial	A	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%
	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
Frec Cardiaca	A	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%

Final	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%
Frec Respiratoria Final	A	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%
	B	29	96,7%	1	3,3%	30	100,0%

Descriptivos

	GRUPO		Estadístico	Error típ.
Frec Cardiaca Inicial	A	Media	81,60	,966
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 79,63 Límite superior 83,57	
		Media recortada al 5%	81,78	
		Mediana	80,00	
		Varianza	27,972	
		Desv. típ.	5,289	
		Mínimo	72	
		Máximo	88	
		Rango	16	
		Amplitud intercuartil	12,00	
		Asimetría	-,176	,427
		Curtosis	-1,140	,833
	B	Media	81,86	,962
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 79,89 Límite superior 83,83	
		Media recortada al 5%	82,03	
		Mediana	80,00	
		Varianza	26,837	
		Desv. típ.	5,180	
		Mínimo	72	

Frec Respiratoria Inicial	A	Máximo		88	
		Rango		16	
		Amplitud intercuartil		12,00	
		Asimetría		-,157	,434
		Curtosis		-1,302	,845
		Media		19,80	,388
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	19,01	
			Límite superior	20,59	
		Media recortada al 5%		19,78	
		Mediana		20,00	
	Varianza		4,510		
	Desv. típ.		2,124		
	Mínimo		16		
	Máximo		24		
	Rango		8		
	Amplitud intercuartil		,00		
	Asimetría		-,344	,427	
	Curtosis		,352	,833	
	B	Media		19,86	,357
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	19,13	
		Límite superior	20,59		
Media recortada al 5%			19,85		
Mediana			20,00		
Varianza			3,695		
Desv. típ.			1,922		
Mínimo			16		
Máximo			24		
Rango			8		
Amplitud intercuartil		,00			

Frec Cardiaca Final	A	Asimetría		-,373	,434
		Curtosis		1,572	,845
		Media		80,80	,522
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	79,73	
			Límite superior	81,87	
		Media recortada al 5%		80,89	
		Mediana		80,00	
		Varianza		8,166	
		Desv. típ.		2,858	
		Mínimo		76	
		Máximo		84	
		Rango		8	
		Amplitud intercuartil		4,00	
		Asimetría		-,316	,427
		Curtosis		-,911	,833
		Frec Respiratoria	A	Media	
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior			80,21	
	Límite superior			82,55	
Media recortada al 5%				81,31	
Mediana				80,00	
Varianza				9,458	
Desv. típ.				3,075	
Mínimo				76	
Máximo				88	
Rango				12	
Amplitud intercuartil				4,00	
Asimetría				,311	,434
Curtosis				,031	,845
Media				19,87	,133

Final	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	19,59		
		Límite superior	20,14		
	Media recortada al 5%		20,00		
	Mediana		20,00		
	Varianza		,533		
	Desv. típ.		,730		
	Mínimo		16		
	Máximo		20		
	Rango		4		
	Amplitud intercuartil		,00		
	Asimetría		-5,477	,427	
	Curtosis		30,000	,833	
	B	Media		19,59	,230
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	19,11	
			Límite superior	20,06	
Media recortada al 5%			19,76		
Mediana			20,00		
Varianza			1,537		
Desv. típ.			1,240		
Mínimo			16		
Máximo			20		
Rango			4		
Amplitud intercuartil			,00		
Asimetría			-2,748	,434	
Curtosis			5,961	,845	

Pruebas de normalidad

	GRUPO	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Frec Cardiaca Inicial	A	,187	30	,009	,891	30	,005
	B	,192	29	,008	,880	29	,003
Frec Respiratoria Inicial	A	,338	30	,000	,815	30	,000
	B	,391	29	,000	,714	29	,000
Frec Cardiaca Final	A	,244	30	,000	,798	30	,000
	B	,294	29	,000	,850	29	,001
Frec Respiratoria Final	A	,539	30	,000	,180	30	,000
	B	,527	29	,000	,354	29	,000

a Corrección de la significación de Lilliefors

Frec Cardiaca Inicial

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Frec Cardiac

Para GRUPO= A

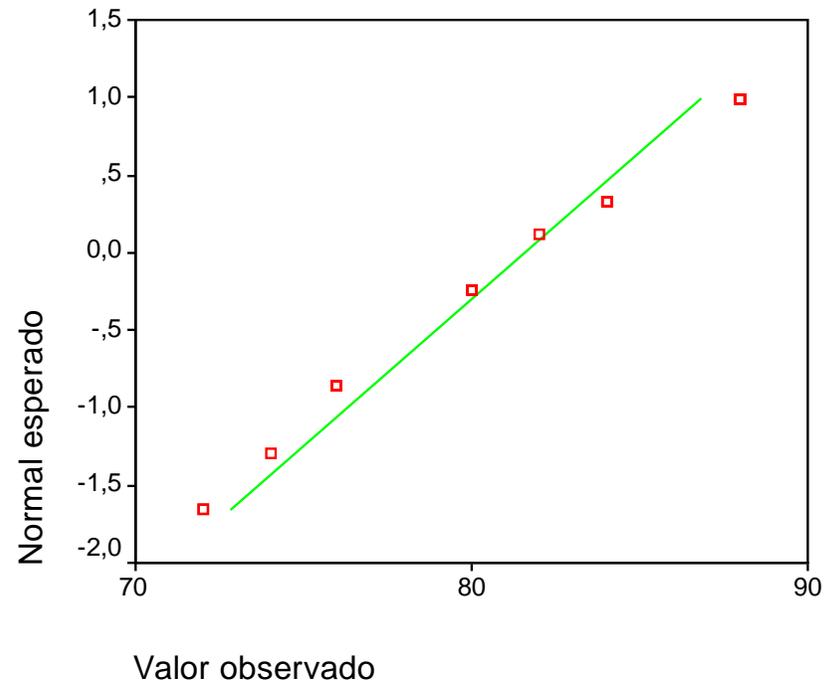
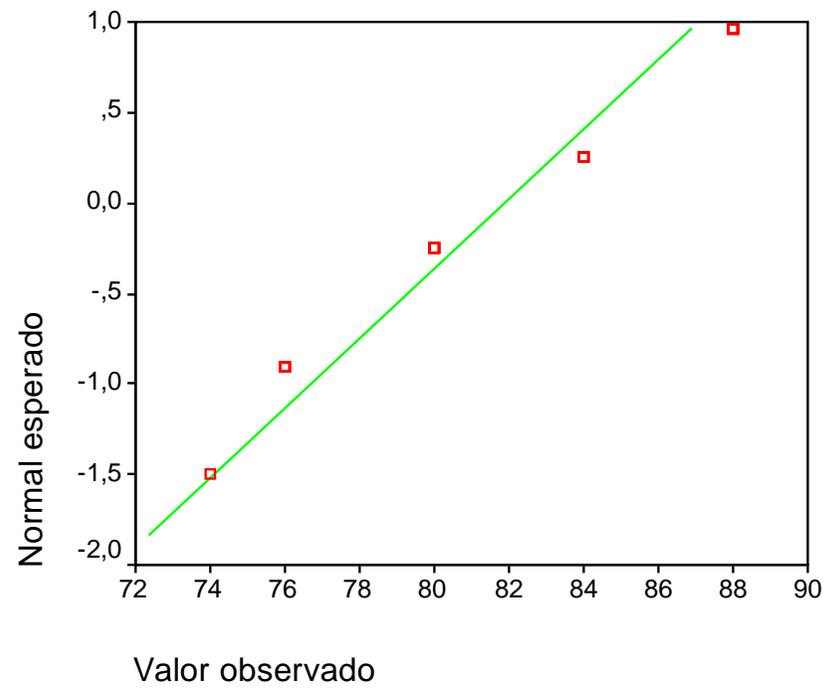


Gráfico Q-Q normal de Frec Cardiac

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias (

Para GRUPO= A

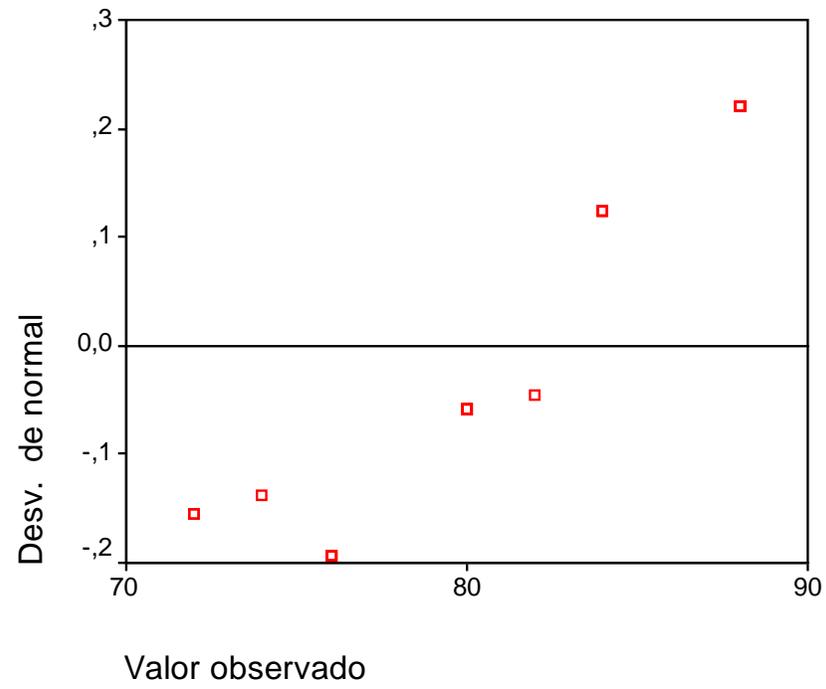
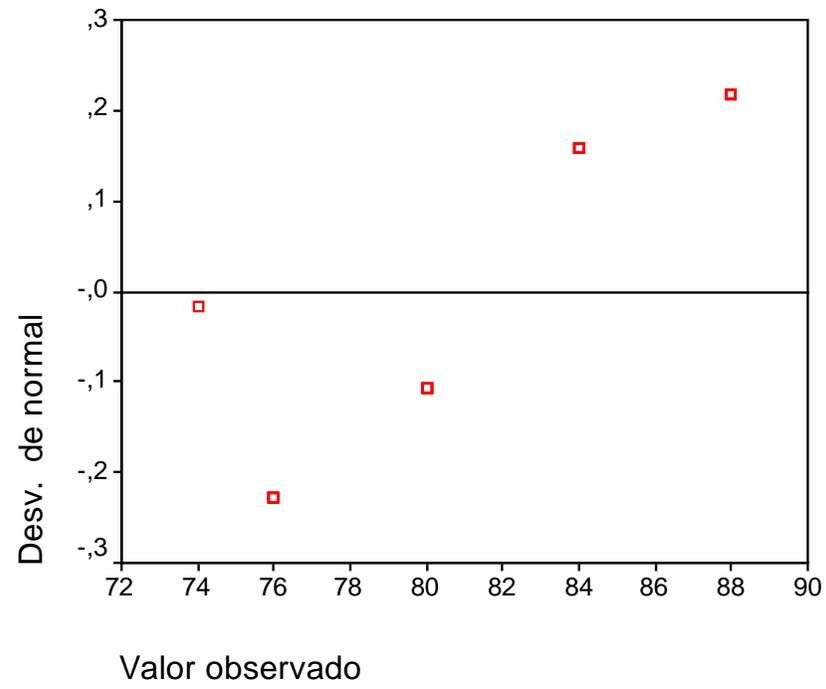
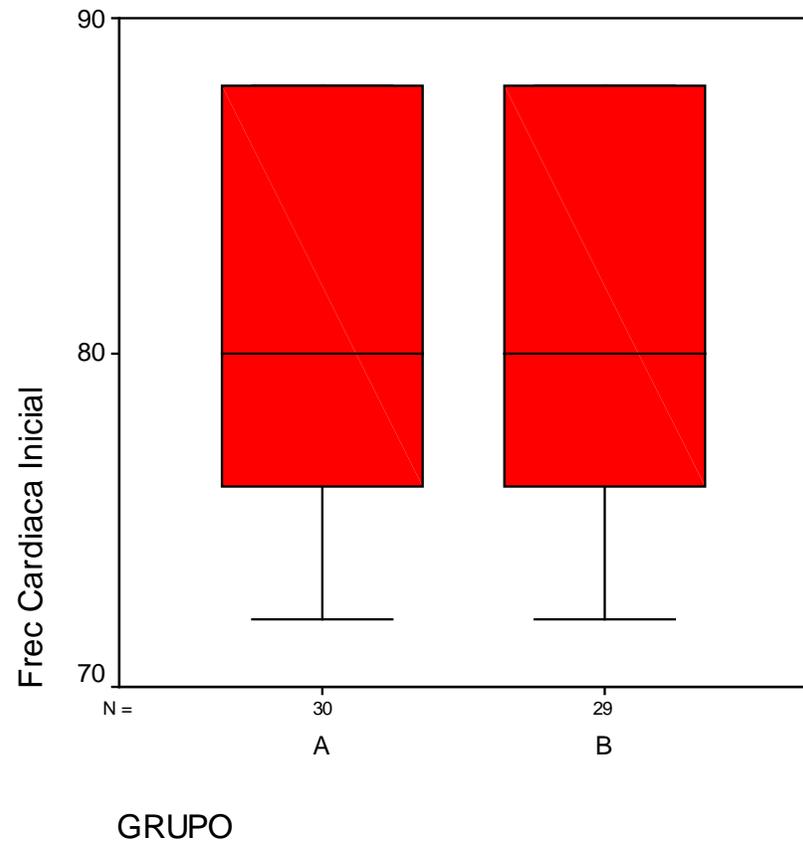


Gráfico Q-Q normal sin tendencias c

Para GRUPO= B





Frec Respiratoria Inicial

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Frec Respir

Para GRUPO= A

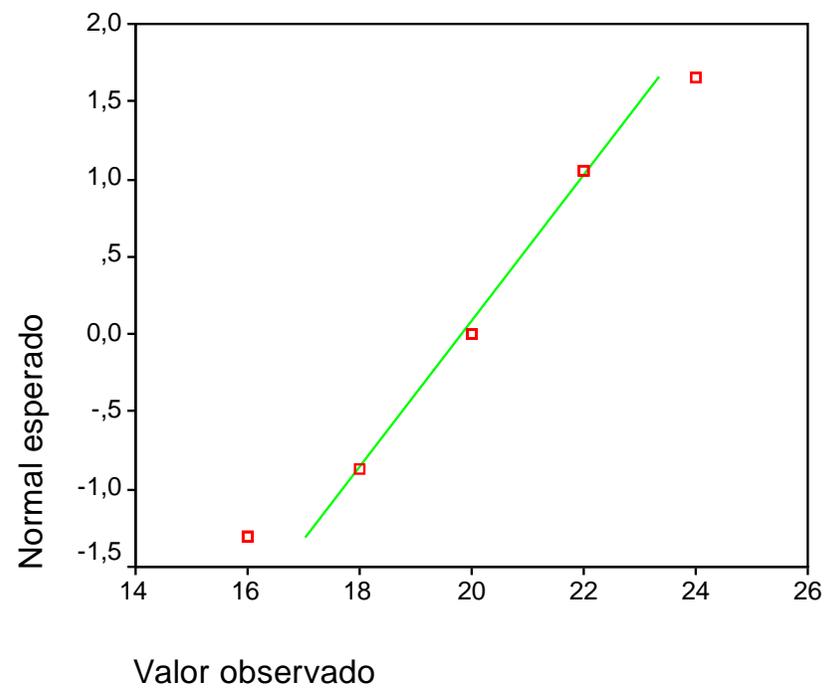
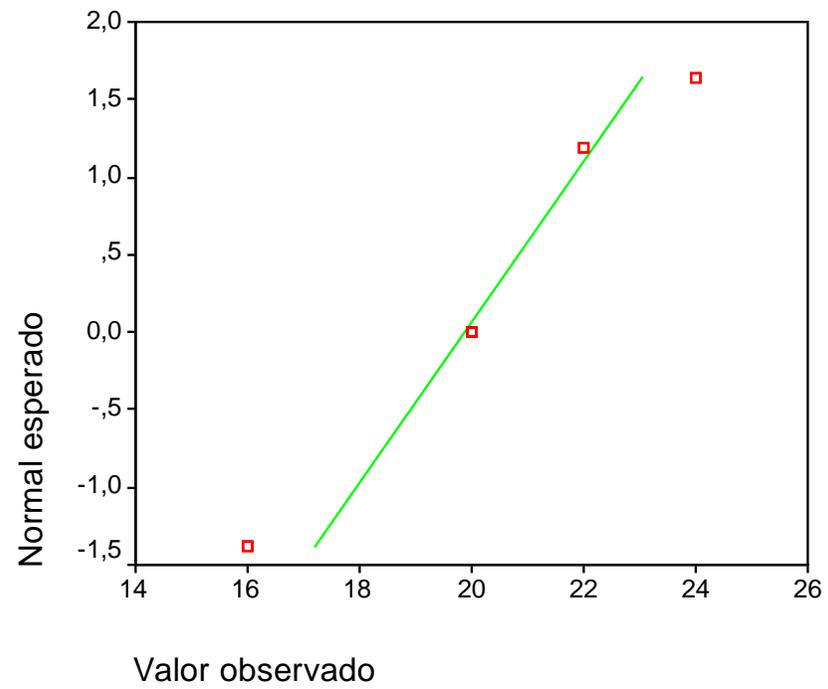


Gráfico Q-Q normal de Frec Respir

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias c

Para GRUPO= A

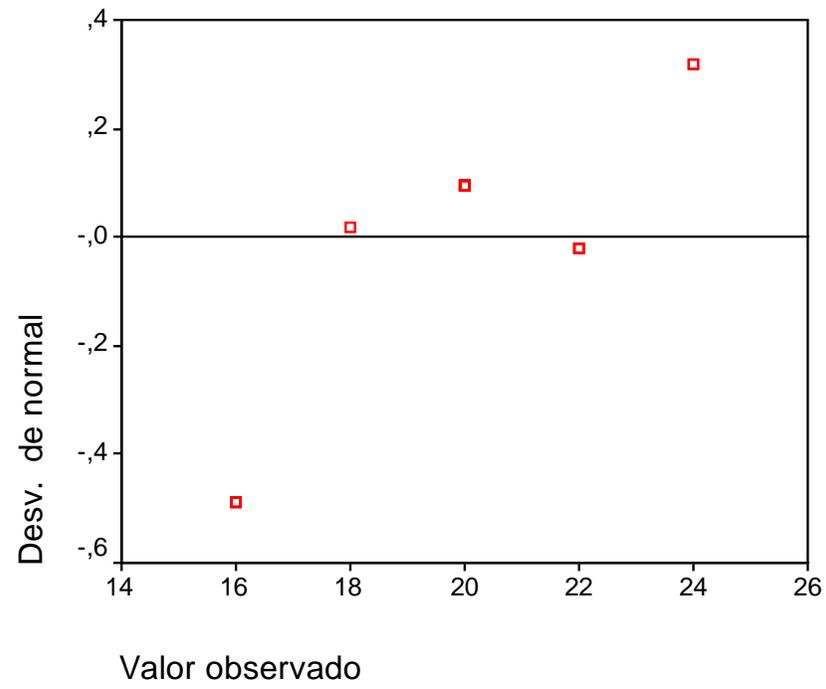
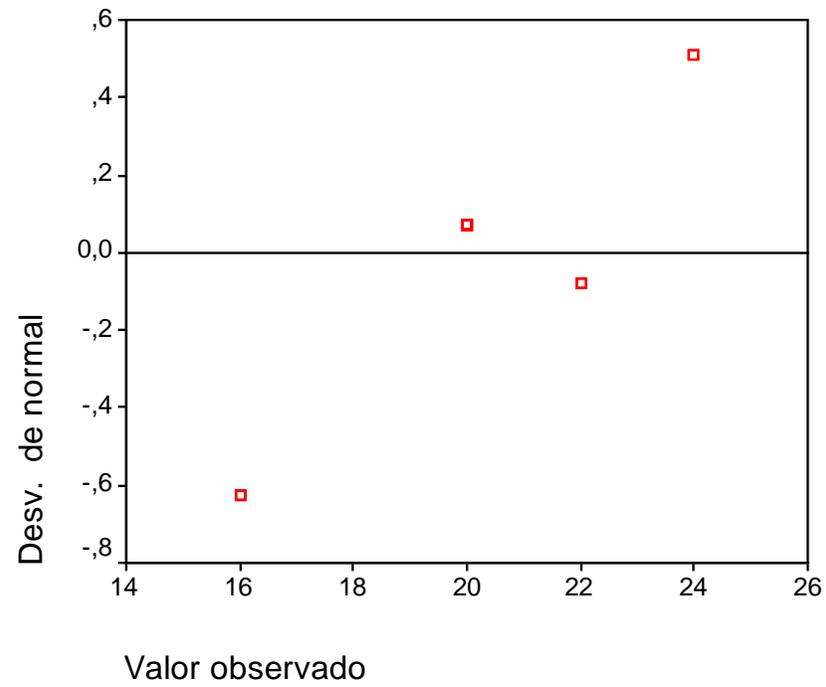
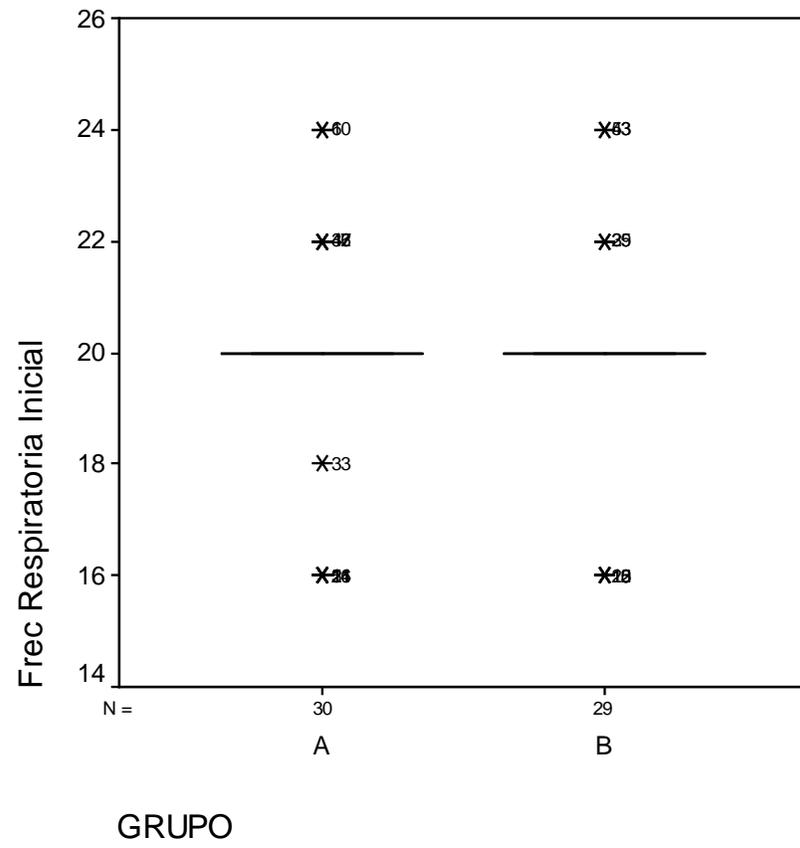


Gráfico Q-Q normal sin tendencias (

Para GRUPO= B





Frec Cardiaca Final

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Frec Cardiac

Para GRUPO= A

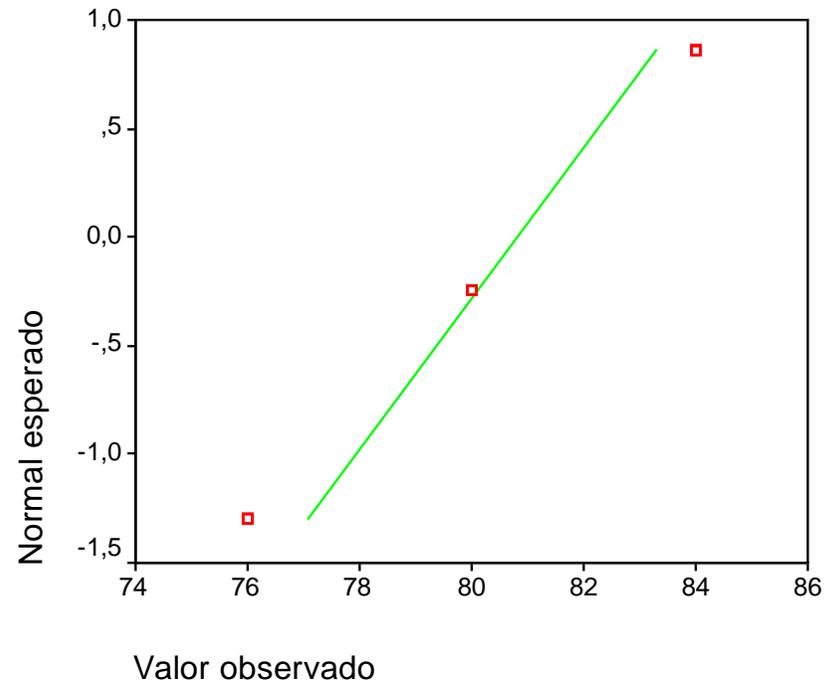
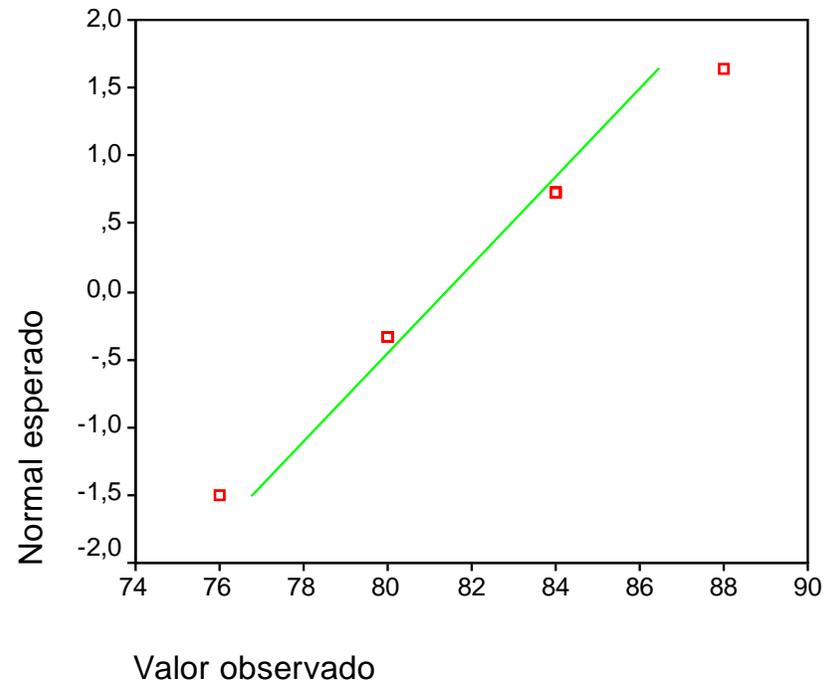


Gráfico Q-Q normal de Frec Cardiac

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias (

Para GRUPO= A

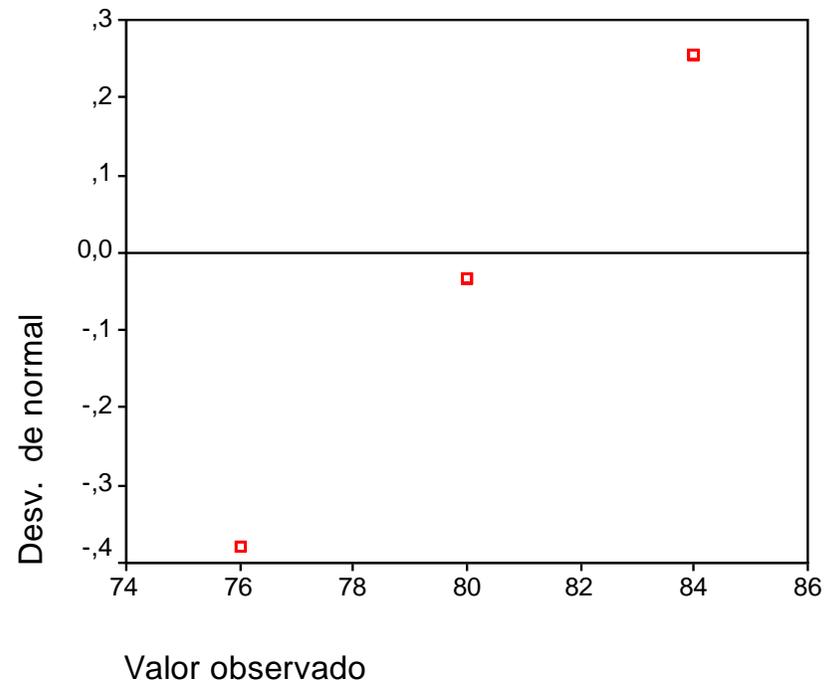
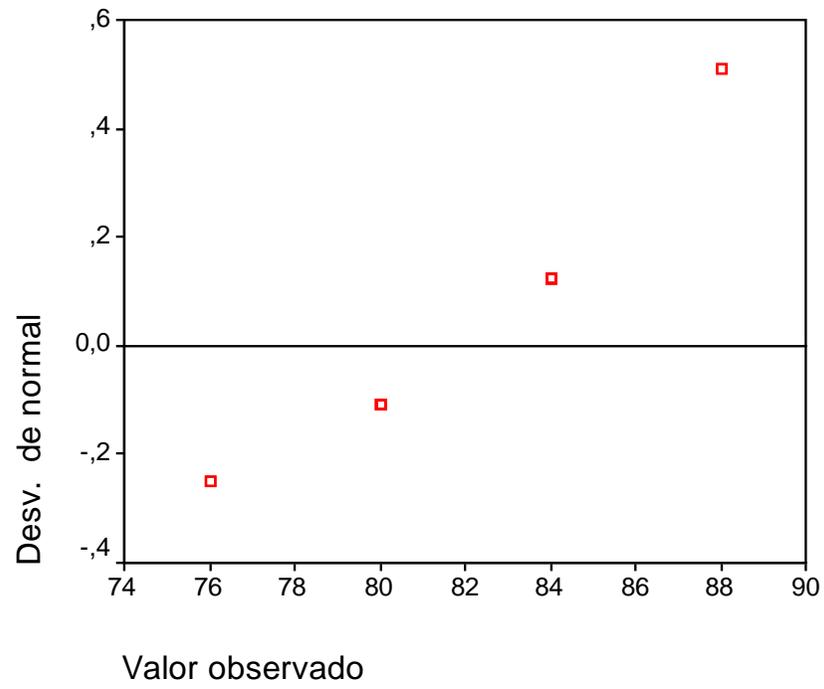
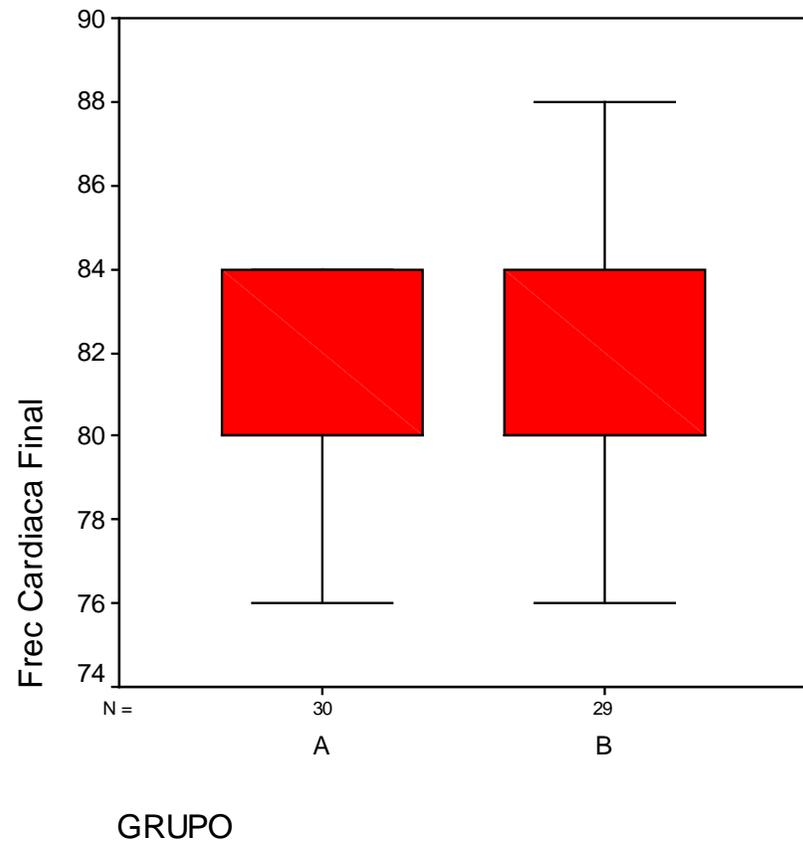


Gráfico Q-Q normal sin tendencias (

Para GRUPO= B





Frec Respiratoria Final

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de Frec Respir

Para GRUPO= A

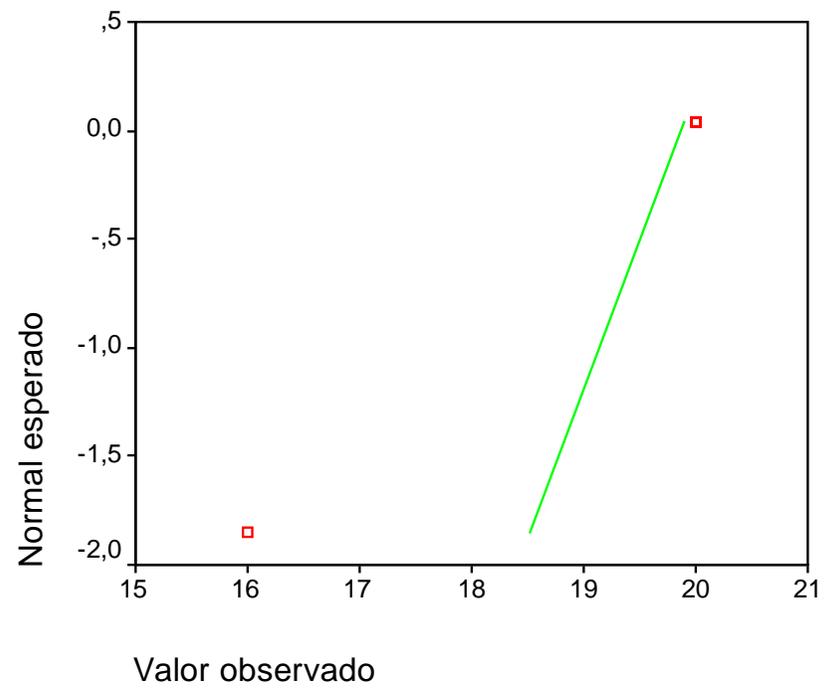
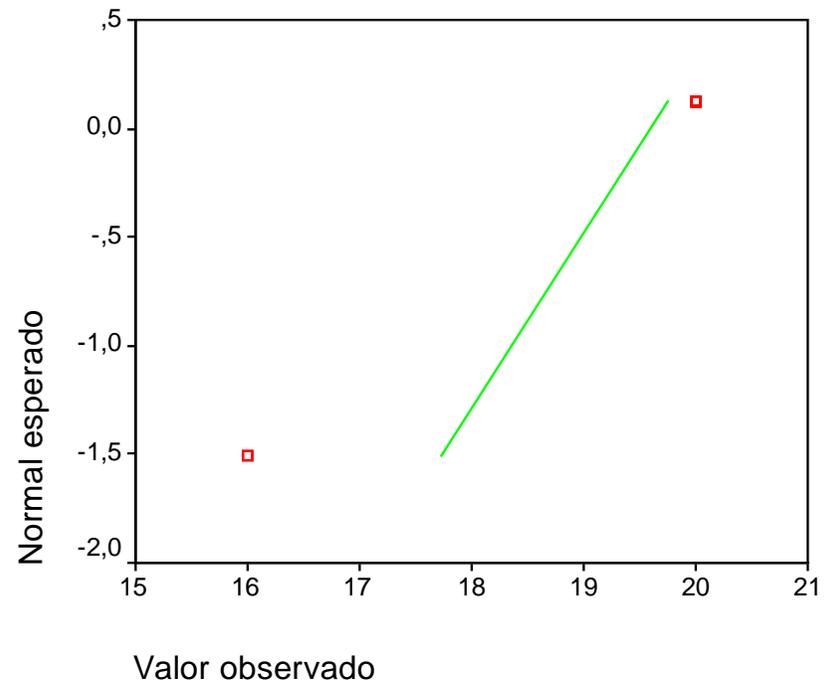


Gráfico Q-Q normal de Frec Respir

Para GRUPO= B



Gráficos Q-Q normais sin tendencia

Gráfico Q-Q normal sin tendencias c

Para GRUPO= A

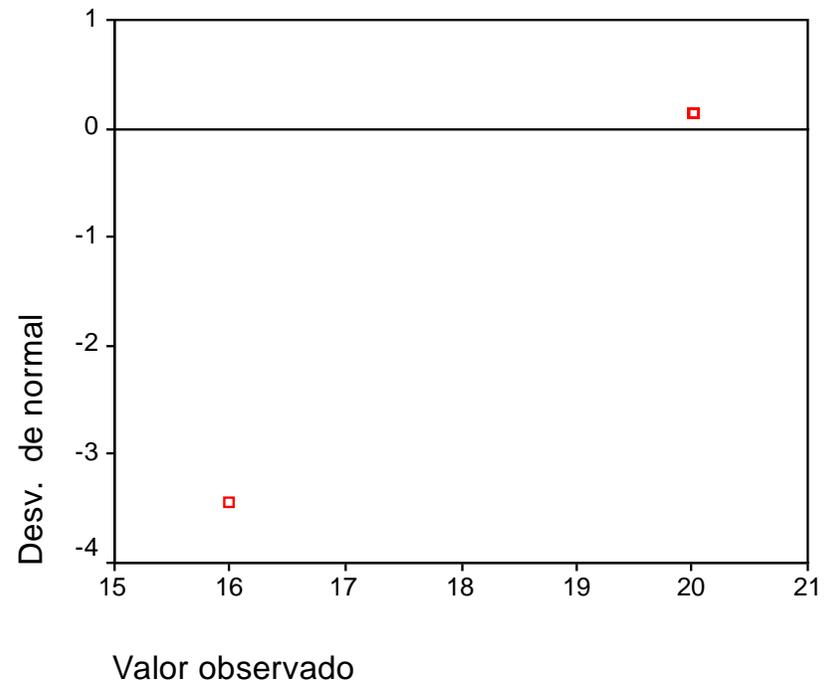
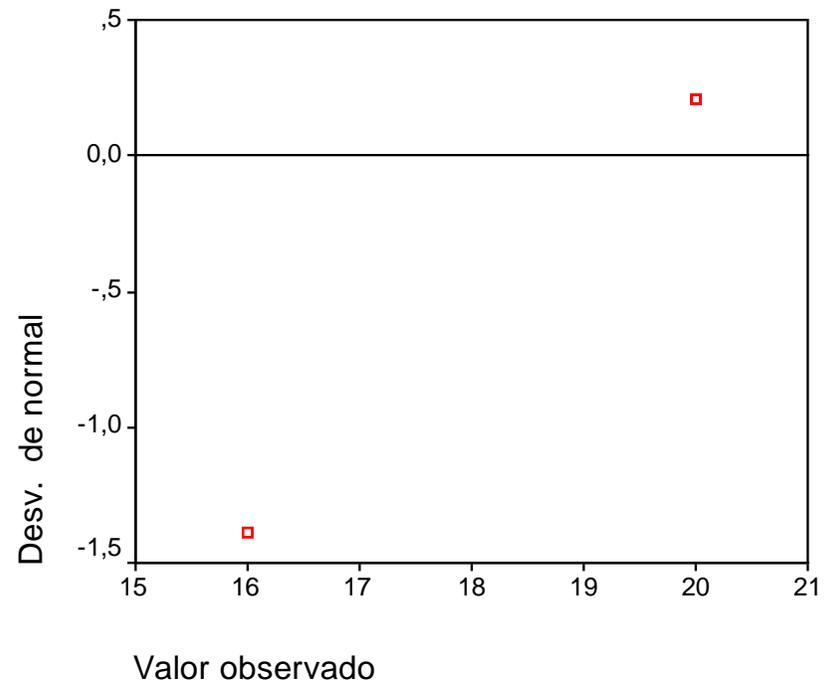
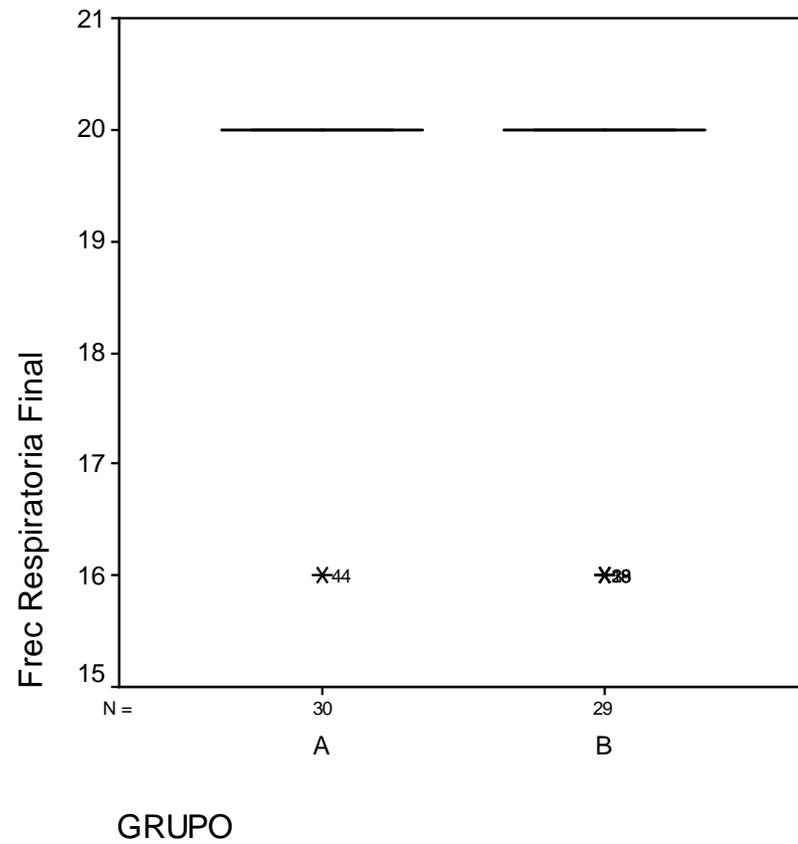


Gráfico Q-Q normal sin tendencias

Para GRUPO= B





Pruebas no paramétricas EPO SA

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Frec Cardiaca Final - Frec Cardiaca Inicial	Rangos negativos	12(a)	14,88	178,50
	Rangos positivos	12(b)	10,13	121,50
	Empates	6(c)		
	Total	30		

Frec Respiratoria Final - Frec Respiratoria Inicial	Rangos negativos	7(d)	5,79	40,50
	Rangos positivos	6(e)	8,42	50,50
	Empates	17(f)		
	Total	30		

a Frec Cardiaca Final < Frec Cardiaca Inicial

b Frec Cardiaca Final > Frec Cardiaca Inicial

c Frec Cardiaca Final = Frec Cardiaca Inicial

d Frec Respiratoria Final < Frec Respiratoria Inicial

e Frec Respiratoria Final > Frec Respiratoria Inicial

f Frec Respiratoria Final = Frec Respiratoria Inicial

Estadísticos de contraste(c)

	Frec Cardiaca Final - Frec Cardiaca Inicial	Frec Respiratoria Final - Frec Respiratoria Inicial
Z	-,829(a)	-,361(b)
Sig. asintót. (bilateral)	,407	,718

a Basado en los rangos positivos.

b Basado en los rangos negativos.

c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Pruebas no paramétricas lor

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Frec Cardiaca Final - Frec Cardiaca Inicial	Rangos negativos	11(a)	9,23	101,50
	Rangos positivos	8(b)	11,06	88,50
	Empates	10(c)		
	Total	29		
Frec Respiratoria Final - Frec Respiratoria Inicial	Rangos negativos	6(d)	5,50	33,00
	Rangos positivos	4(e)	5,50	22,00
	Empates	19(f)		
	Total	29		

a Frec Cardiaca Final < Frec Cardiaca Inicial

b Frec Cardiaca Final > Frec Cardiaca Inicial

c Frec Cardiaca Final = Frec Cardiaca Inicial

d Frec Respiratoria Final < Frec Respiratoria Inicial

e Frec Respiratoria Final > Frec Respiratoria Inicial

f Frec Respiratoria Final = Frec Respiratoria Inicial

Estadísticos de contraste(b)

	Frec Cardiaca Final - Frec Cardiaca Inicial	Frec Respiratoria Final - Frec Respiratoria Inicial
Z	-,269(a)	-,594(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,788	,553

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Tablas de contingencia

Tabla de contingencia Evento Adverso * GRUPO

			GRUPO		Total
			A	B	
Evento Adverso	Si	Recuento	4	12	16
		% de GRUPO	13,3%	41,4%	27,1%
	No	Recuento	26	17	43
		% de GRUPO	86,7%	58,6%	72,9%
Total		Recuento	30	29	59
		% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,868(b)	1	,015		
Corrección por continuidad(a)	4,535	1	,033		
Razón de verosimilitud	6,067	1	,014		
Estadístico exacto de Fisher				,020	,016
Asociación lineal por lineal	5,769	1	,016		
N de casos válidos	59				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,86.

Tablas de contingencia

Tabla de contingencia Evento Adverso * GRUPO

		GRUPO			Total
		A	B		
Evento Adverso	ASTENIA	Recuento	2	1	3
		% de GRUPO	2,5%	,6%	1,2%
	CALAMBRE	Recuento	12	23	35
		% de GRUPO	14,8%	13,1%	13,7%
	CEFALEA	Recuento	4	10	14
		% de GRUPO	4,9%	5,7%	5,5%
	DISNEA	Recuento	1	0	1
		% de GRUPO	1,2%	,0%	,4%
	DOLOR EN M DERECHO	Recuento	0	1	1
		% de GRUPO	,0%	,6%	,4%
	DOLOR LUMBAR	Recuento	3	1	4
		% de GRUPO	3,7%	,6%	1,6%
	DOLOR PRECORDIAL	Recuento	1	0	1
		% de GRUPO	1,2%	,0%	,4%
	ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR HEMORRAGICA	Recuento	0	1	1
		% de GRUPO	,0%	,6%	,4%
	ESCALOFRIO	Recuento	1	4	5
		% de GRUPO	1,2%	2,3%	2,0%
	ESCALOFRIO	Recuento	1	3	4

/FIEBRE	% de GRUPO	1,2%	1,7%	1,6%
FIEBRE	Recuento	1	5	6
	% de GRUPO	1,2%	2,9%	2,3%
HIPERTENSION	Recuento	3	2	5
	% de GRUPO	3,7%	1,1%	2,0%
HIPOGLICEMIA	Recuento	1	0	1
	% de GRUPO	1,2%	,0%	,4%
HIPOTENSION	Recuento	45	90	135
	% de GRUPO	55,6%	51,4%	52,7%
NAUSEAS	Recuento	1	10	11
	% de GRUPO	1,2%	5,7%	4,3%
NAUSEAS /VOMITOS	Recuento	0	15	15
	% de GRUPO	,0%	8,6%	5,9%
POSIBLE SEPSIS CATETER	Recuento	0	1	1
	% de GRUPO	,0%	,6%	,4%
PRURITO	Recuento	1	0	1
	% de GRUPO	1,2%	,0%	,4%
REACCION ALERGICA	Recuento	4	7	11
	% de GRUPO	4,9%	4,0%	4,3%
VOMITOS	Recuento	0	1	1
	% de GRUPO	,0%	,6%	,4%
Total	Recuento	81	175	256
	% de GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%

Resumir

Resúmenes de casos

	No. Inclusion	Evento Adverso	Intensidad (Anexo 8)	Actitud respecto tto	Resultado	Relacion Causalidad
GRUP A 1	40	ASTENIA	Moderada	Sin cambio	Recuperado	Remota
2	42	ASTENIA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
3	9	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
4	9	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
5	9	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
6	19	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
7	19	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
8	19	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
9	19	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
10	22	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
11	30	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
12	30	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
13	32	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
14	59	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
15	16	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
16	16	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
17	16	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
18	21	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota

19	30	DISNEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
20	7	DOLOR LUMBAR	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
21	7	DOLOR LUMBAR	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
22	46	DOLOR LUMBAR	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
23	30	DOLOR PRECORDIAL	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
24	60	ESCALOFRIO	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
25	33	ESCALOFRIO /FIEBRE	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
26	16	FIEBRE	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
27	30	HIPERTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
28	60	HIPERTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
29	60	HIPERTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
30	60	HIPOGLICEMIA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
31	5	HIPOTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
32	7	HIPOTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
33	9	HIPOTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
34	19	HIPOTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
35	19	HIPOTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
36	33	HIPOTENSION	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota

37	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
38	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
39	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
40	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
41	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
42	33	HIPOTEN SION	Menos Grave	Sin cambio	Mejorado	Remota
43	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
44	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
45	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
46	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
47	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
48	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
49	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
50	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
51	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
52	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
53	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
54	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
55	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota

56	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
57	33	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
58	37	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
59	37	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
60	37	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
61	37	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
62	39	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
63	39	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
64	39	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
65	39	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
66	40	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
67	42	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
68	46	HIPOTEN SION	Moderada	Modificacion Dosis	Mejorado	Remota
69	46	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
70	46	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
71	49	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
72	50	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
73	57	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
74	59	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota

	75		60	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	76		5	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	77		30	PRURITO	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	78		5	REACCIO N ALERGIC A	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
	79		16	REACCIO N ALERGIC A	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
	80		46	REACCIO N ALERGIC A	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
	81		60	REACCIO N ALERGIC A	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
	Total	N	81	81	81	81	81	81
B	1		36	ASTENIA	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	2		2	CALAMBR E	Leve	Modificacion Dosis	Recuperad o	Remota
	3		8	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	4		8	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	5		8	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	6		17	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Muy Probable
	7		23	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	8		24	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
	9		29	CALAMBR	Leve	Sin cambio	Recuperad	Remota

		E			o	
10	34	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
11	35	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
12	35	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
13	35	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
14	35	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
15	36	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
16	36	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
17	36	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
18	36	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
19	36	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
20	41	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
21	43	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
22	45	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
23	52	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
24	52	CALAMBR E	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
25	15	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
26	18	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
27	18	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota

28	20	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
29	23	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
30	24	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
31	28	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
32	43	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
33	43	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
34	43	CEFALEA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
35	29	DOLOR EN M DERECHO	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
36	28	DOLOR LUMBAR	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
37	48	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRAGICA	Grave Amenaza Vida	Interrupcion Definitiva	Persiste	Remota
38	2	ESCALOFRIO	Leve	Sin cambio	Mejorado	Remota
39	15	ESCALOFRIO	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
40	15	ESCALOFRIO	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
41	15	ESCALOFRIO	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
42	15	ESCALOFRIO /FIEBRE	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
43	15	ESCALOFRIO /FIEBRE	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota

44	15	ESCALOF RIO /FIEBRE	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
45	17	FIEBRE	Menos Grave	Sin cambio	Persiste	Remota
46	17	FIEBRE	Menos Grave	Sin cambio	Persiste	Remota
47	17	FIEBRE	Moderada	Sin cambio	Mejorado	Remota
48	17	FIEBRE	Menos Grave	Sin cambio	Recuperad o	Remota
49	17	FIEBRE	Menos Grave	Sin cambio	Persiste	Remota
50	3	HIPERTE NSION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
51	41	HIPERTE NSION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
52	6	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
53	6	HIPOTEN SION	Leve	Modificacion Dosis	Recuperad o	Remota
54	6	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
55	8	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
56	8	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
57	8	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
58	8	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
59	8	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
60	8	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
61	8	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
62	8	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Muy Probable
63	10	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota

64	13	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
65	13	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
66	13	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
67	13	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
68	13	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
69	15	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
70	15	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
71	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
72	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
73	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
74	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
75	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
76	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
77	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
78	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
79	17	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
80	17	HIPOTEN SION	Menos Grave	Sin cambio	Mejorado	Remota
81	17	HIPOTEN SION	Grave Amenaza Vida	Sin cambio	Mejorado	Remota

82	17	HIPOTEN SION	Grave Amenaza Vida	Sin cambio	Mejorado	Remota
83	17	HIPOTEN SION	Menos Grave	Sin cambio	Recuperad o	Remota
84	17	HIPOTEN SION	Grave Requiere Hosp	Sin cambio	Mejorado	Remota
85	23	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
86	23	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
87	23	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
88	23	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
89	23	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
90	23	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
91	31	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
92	31	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
93	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
94	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
95	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
96	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
97	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
98	34	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
99	34	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota

100	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
101	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
102	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
103	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
104	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
105	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
106	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
107	34	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
108	34	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
109	35	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
110	36	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
111	36	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
112	36	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
113	36	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
114	36	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
115	38	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
116	38	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
117	38	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
118	38	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota

119	38	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
120	38	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
121	43	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
122	43	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
123	45	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
124	45	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
125	45	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
126	45	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
127	45	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
128	45	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
129	45	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
130	45	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
131	45	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
132	52	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
133	52	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
134	52	HIPOTEN SION	Moderada	Sin cambio	Recuperad o	Remota
135	52	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
136	52	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
137	56	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota

138	56	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
139	58	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
140	58	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Mejorado	Remota
141	58	HIPOTEN SION	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
142	6	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
143	6	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
144	31	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
145	35	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
146	38	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
147	38	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
148	38	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
149	43	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
150	48	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
151	48	NAUSEAS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
152	6	NAUSEAS /VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Remota
153	6	NAUSEAS /VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
154	6	NAUSEAS /VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible

155	6	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
156	6	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
157	6	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
158	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Mejorado	Posible
159	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
160	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
161	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
162	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
163	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
164	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
165	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperad o	Posible
166	38	NAUSEAS VOMITOS	Leve	Sin cambio	Secuelas	Posible
167	15	POSIBLE SEPSIS CATETER		Sin cambio	Persiste	Remota

168		6	REACCION ALERGICA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
169		6	REACCION ALERGICA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
170		8	REACCION ALERGICA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
171		8	REACCION ALERGICA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
172		8	REACCION ALERGICA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
173		15	REACCION ALERGICA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Posible
174		18	REACCION ALERGICA	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
175		31	VOMITOS	Leve	Sin cambio	Recuperado	Remota
Total	N	175	175	175	175	175	175
Total	N	256	256	256	256	256	256

Dosis de EPO recibida por grupo de tratamiento.

Grupo A: EPO S/A

No. de Inclusión	Dosis Inicial	Dosis 4ta semana	Dosis 8va semana	Dosis 12ma semana
1	34,5	34,5	34,5	34,5
4	90,0	90,0	90,0	90,0
5	45,5	45,5	45,5	45,5
7	25,0	25,0	25,0	25,0
9	30,8	30,8	30,8	30,8
11	52,3	52,3	52,3	52,3
14	51,3	51,3	51,3	51,3
16	37,5	37,5	37,5	37,5
19	38,1	38,1	38,1	38,1
21	71,4	71,4	71,4	71,4
22	42,6	42,6	42,6	42,6
25	26,7	26,7	26,7	26,7
26	37,0	37,8	36,0	37,0
27	79,2	79,2	79,2	79,2
30	28,6	28,6	28,6	28,6
32	42,0	42,0	42,0	42,0
33	38,8	38,8	38,8	38,8
37	17,6	17,6	17,5	17,6
39	25,0	25,0	21,0	25,0
40	51,9	59,4	51,4	51,4
42	27,0	27,0	27,2	27,0
44	35,3	35,3	35,3	35,3
46	56,7	56,7	56,7	56,7
47	28,5	28,5	28,5	28,5
49	37,7	37,7	37,7	37,7
50	28,1	28,1	28,1	28,1
54	41,9	41,9	41,9	41,9
57	28,9	28,9	28,9	28,9
59	35,5	35,5	35,5	35,5
60	38,4	38,4	38,4	38,4

Grupo B: ior EPOCIM

No. de Inclusión	Dosis Inicial	Dosis 4ta semana	Dosis 8va semana	Dosis 12ma semana
2	45,0	45,0	45,0	45,0
3	24,4	24,4	24,4	24,4
6	40,8	40,8	40,8	40,8
8	39,2	39,2	39,2	39,2
10	53,7	53,7	53,7	53,7
12	23,4	23,4	23,4	23,4
13	82,5	82,5	52,5	82,5
15	41,0	41,0	41,0	41,0
17	36,4	36,4	36,4	36,4
18	52,1	52,1	52,1	52,1
20	31,7	31,7	31,7	31,7
23	23,8	23,8	23,8	23,8
24	56,0	56,0	56,0	56,0
28	20,0	20,0	20,0	20,0
29	40,0	40,0	40,0	40,0
31	51,3	51,3	51,3	51,3
34	85,4	85,4	85,4	85,4
35	39,6	39,6	39,6	39,6
36	31,7	31,7	31,7	31,7
38	42,6	42,6	42,6	42,6
41	24,6	24,6	24,6	24,6
43	24,0	24,0	24,0	24,0
45	29,6	29,6	29,6	29,6
48	38,4	,0	,0	
51	57,9	57,9	57,9	57,9
52	40,4	40,4	40,4	40,4
53	28,1	28,1	28,1	28,1
55	48,0	48,0	48,0	48,0
56	47,6	47,6	47,6	47,6
58	131,8	131,8	131,8	131,8