

Instituto Nacional de Nefrología «Dr. Abelardo Buch López» de La Habana

(Un hito para la Nefrología)

15 años de Eritropoyetina Recombinante Humana cubana. Beneficios y retos

15 years with cuban rHuEPOs. Benefit and challenge

*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

Jorge F. Pérez-Oliva Díaz

Dr CM. Especialista de Primer y Segundo Grado en Nefrología. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Jefe del Programa Enfermedad Renal, Diálisis y Trasplante Renal. Instituto Nacional de Nefrología «Dr. Abelardo Buch López» de la Habana. e-mail: insnef@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido 50 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, se ha prolongado la vida a millones de personas y ha permitido a otros cientos de miles el acceder a un trasplante renal exitoso.

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha transformado en un problema de salud pública,¹ al no tener límites éticos la aceptación de pacientes en hemodiálisis

independiente de las complicaciones que presente,² por la discapacidad que provoca y la mortalidad a ella asociada en etapa prediálisis o de terapia renal de reemplazo (TRR).^{3,4}

Uno de los principales desafíos de la Insuficiencia Renal Crónica con necesidad de TRR es su costo creciente, debido a las tecnologías médicas y farmacéuticas empleadas en el cuidado de estos pacientes.⁵ Esto, con su impacto humano a nivel familiar y de toda la sociedad, hace que se conceptualice como una enfermedad catastrófica.¹

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. Asimismo, constituye un poderoso predictor de morbilidad y muerte cardiovascular aún antes del inicio de estos pacientes en TRR.⁶ 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 etiológica.

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 de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu) para su empleo clínico.

La introducción y aprobación de empleo clínico EPOrHu en 1989, la cual es biológica e inmunológicamente equivalente a la eritropoyetina endógena, así como de sucesivas generaciones de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), a partir de ese año para tratar la anemia, se considera el mayor avance en el tratamiento de los pacientes en diálisis de suplencia luego del comienzo de los mismos.

Las EPOrhu son muy costosas, entre 5% a 25% del presupuesto dedicado a los pacientes en hemodiálisis es destinado a cubrir su empleo, lo cual estimuló la producción nacional de AEE como vía de garantizar su uso, y ello es reconocido como necesidad aun en los países de más alto nivel de desarrollo.⁷

Este progreso reciente de la biotecnología aplicada a la práctica nefrológica en Cuba desde 1988 cumple 15 años de su registro nacional y empleo en todos los pacientes que lo necesiten para tratar la anemia provocada por la ERC avanzada.

DESARROLLO

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 inmunológica de cara a un posible trasplante renal. Por su severidad en hemodiálisis (Hd), la anemia era corregida con transfusiones sanguíneas con los riesgos clínico, inmunológico y de transmisión de infecciones asociados.^{8,9}

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

—Cardiovasculares: disminución del gasto cardíaco, volumen plasmático, aumento de la resistencia vascular periférica y la hipertrofia ventricular izquierda.^{10,11} Mejoría de la angina, presencia de episodios de hipotensión en hemodiálisis.

—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, disminución de los niveles de colesterol, triglicéridos y cLDL, disminución de anticuerpos citotóxicos, mejoría de la depresión y 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.¹²

Los AEE, por los beneficios ya señalados, han equiparado la calidad de vida del paciente en diálisis a la de aquellos que viven con un injerto renal exitoso.¹³

La EPOrHU en Cuba

Una de las garantías de sostenibilidad de la especialidad de Nefrología es la producción de los principales medicamentos y soluciones para los métodos dialíticos por la Industria farmacéutica y biotecnológica nacional.

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,^{14,15} 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.^{16,17}

Unas pocas compañías biotecnológicas internacionales han monopolizado su comercialización con precios elevados, limitando su acceso para los enfermos en TRR en el mundo en desarrollo por sus elevados costos.¹⁸

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 estudio de no inferioridad y eficacia terapéutica para demostrar la eficacia y seguridad con otra EPOrHu líder, Recormon, beta sin albúmina (Figura, Tablas 1 y 2) se efectuó en el Instituto Nacional de Nefrología «Dr. Abelardo Buch», permitió su registro nacional, pasar luego a su generalización. A lo largo de los años ha demostrado su eficacia y seguridad, y permitió su registro bajo el nombre de ior®-EPOCIM.^{19,20,21}

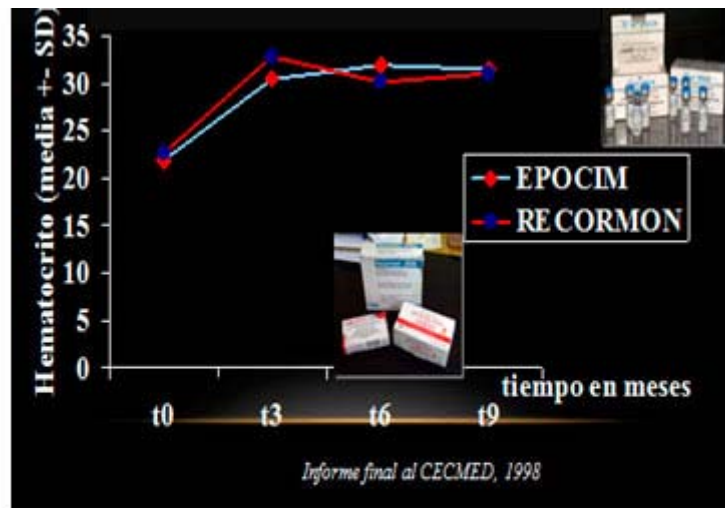


Figura. Comportamiento comparativo de la variable hematológica primaria. (Hematocrito). Recormon (producto líder de referencia) vs. Eritropoyetina recombinante humana cubana. Ensayo clínico comparativo de no inferioridad inicial.

Tabla 1. Beneficios cardiovasculares luego de 9 meses de tratamiento con la eritropoyetina recombinante humana cubana.

Elemento estudiado	Porcentaje de pacientes con mejoría
ECOCARDIOGRAMA Hipertrofia Ventricular Izquierda	18
PRUEBA ERGOMÉTRICA:	
Tiempo de ejercicio	26
Resistencia	8
Consumo de oxígeno	30
Capacidad funcional	15
Fatiga física	18

Fuente: Informe final del CECMED, 1998.

Tabla 2. Transfusiones sanguíneas en pacientes con ior-EPOCIM luego de un año de seguimiento de los pacientes. Inicio de la generalización nacional.

	Pre inicio n=83	3.m n=81	12.m n=75
% pacientes TRANSFUNDIDOS	78 (94%)	12 (14,5%)	5.2 %
Unidades (bolsas) /pacientes/mes	1,3	0,054	0.031

Fuente: Pérez-Oliva y colab. Broad use of Cuban Recombinant Human Erythropoietin (ior-EPOCIM) in diálisis patients. MediCC Review. 2005;VII(V).

La molécula original de EPOrHu cubana, ha sido caracterizada como una eritropoyetina alfa, glicoproteína de 165 aminoácidos compuesta en 60% de proteína y 40% fracción de carbohidratos que se presenta como una mezcla de múltiples isoformas que difieren fundamentalmente en su glicosilación. Emplea como estabilizador la albúmina humana.

Más de 10 ensayos analíticos de io^{O} EPOCIM a las EPOrHu innovadoras de referencia en el mercado aseveran su similitud a las mismas y forman parte del expediente de desarrollo preclínico y luego de los estudios de bioequivalencia farmacocinética y farmacodinamia.

Esta EPOrHu convirtió en líder las exportaciones del CIM y Premio Nacional al exportador en 2003 y 2005 por su valiosa contribución a la economía cubana; ha sido exportada a numerosos países en todos los continentes.²⁰

En 2011, se culminó un ensayo clínico fase IV, multicéntrico, abierto, nacional, prospectivo con una duración de seguimiento de los 617 pacientes involucrados en tratamiento de TRR dialítica durante un año, que demostró una vez más su efectividad al demostrar que no existió diferencia inicio-final en la variable de respuesta hematológica Hematocrito (%), IC 0,3 (-0.4; 1.0) $p=0.399$.

En cuanto a la variable seguridad, el Balance Beneficio-Riesgo fue estimado por los Factores de Bayes (FB) considerando como beneficio el criterio combinado de respuesta mantenida por 8 de los 12 meses evaluados en los niveles de hemoglobina y hematocrito, y como criterio de riesgo la ocurrencia de Eventos adversos (EA) cardiovasculares; se obtuvo que el FB = 2.7, evidencia a favor del beneficio, expresión de la seguridad para su empleo.

Con este último suman 1 548 los pacientes incluidos en Ensayos Clínicos terminados entre 1998-2013, efectuados tanto en Cuba como en India y Brasil.

AEE estado del arte actual

Luego de más de 25 años de empleo en los cuales la EPOrHU y las sucesivas generaciones de los AEE se convirtieron en paradigma y el mejor ejemplo de las ventajas terapéuticas de la biología molecular/biotecnología en Medicina clínica, los meta análisis de sucesivos ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorizados consistentemente demuestran una asociación entre hemoglobinas superiores a 12.0-13.5 g/dL y un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares e ictus, que han advertido sobre los peligros de normalizar la anemia o emplear altas dosis de los AEE para obtener cualquier nivel de Hb.^{22,23}

La crítica a los mismos es que no se ha podido demostrar causalidad en esta asociación y por qué ocurre; es decir, su mecanismo íntimo y si este resultado depende de la Hb elevada *per se* o de la dosis elevadas de los AAE. Que los pacientes tratados con AEE, con mayor Hb presenten más complicaciones no ha de deberse necesariamente al hecho de que la Hb elevada constituya un factor de riesgo causal de muerte, sino que ello se asocie a un tercer factor, actuando la Hb elevada como un factor de confusión, que la relaciona a la mortalidad.

Los expertos en estos temas en la comunidad nefrológica internacional se han pronunciado al respecto.

No se trata de proscribir el empleo de un medicamento que se acepta es el de mayor impacto beneficioso para los pacientes con ERC predialísis o en TRR.²⁴

Así en numerosos trabajos se revisa la literatura sobre el tema y se proponen estrategias de tratamiento e investigación, dada la necesidad de tratar con seguridad a los pacientes tanto con ERC en etapa predialítica, 3-4, como en TRR dialítica, ERC-5.

En el 2010, se habla de individualizar la terapia, alcanzar entre 10-12 g/dl para la mayoría de los pacientes, evitar los incrementos rápidos de la Hb, emplear dosis bajas de AEE y no incrementar su empleo en caso de hipo respuesta. Revisa la literatura y propone una terapia individualizada entre 10-12 g/dl para la mayoría de los pacientes, evitar los incrementos rápidos de la Hb, emplear dosis bajas de AEE y no incrementar su empleo en caso de hiporespuesta.²³

Por último, en agosto del pasado año, aparecen las Guías para el Tratamiento de la Anemia emitidas por expertos reunidos en el esfuerzo por mejorar los resultados del tratamiento a los pacientes con ERC, KDIGO, por sus siglas en inglés *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.²⁵

Cuba había emitido sus últimas Guías de Buenas Prácticas en hemodiálisis en 2003 y este año las actualiza en su capítulo de anemia como necesidad imperiosa ante la necesidad de ofrecer al nefrólogo cubano, por su responsabilidad ética y legal, un instrumento de trabajo evaluado y validado en función de la mejor evidencia científica disponible, a un costo asequible para el sistema de salud que permita al mismo tiempo contribuir al uso racional de los medicamentos.²⁶ Las mismas establecen las futuras áreas para la investigación clínica en base a las interrogantes y dudas científicas a debate internacionalmente en los momentos actuales y, por último, enfoca la aplicación práctica de los principios bioéticos relacionados con el tratamiento de AEE en Medicina, basada en evidencias.

El MsC Dr. Julián Pérez Peña en su introducción a las Guías, en su carácter de Director de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas y Director del Programa Nacional de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública, señala:

«...los protocolos describen el proceso en la atención de una enfermedad para mejorar la rapidez en el diagnóstico, la efectividad del tratamiento, y hacer menos costoso el proceso de atención, tanto para el paciente como para el servicio de salud. Estos documentos son de utilidad para mejorar los procesos de atención, y forman parte de los procesos de gestión sanitaria más modernos del mundo contemporáneo. Operacionalmente se recomienda que todos los servicios de salud tengan protocolos médicos y que estos representen documentos de gestión que tengan valor legal. Estos protocolos deben ser de conocimiento obligatorio de todos los médicos de los servicios en cuestión, según su especialidad».²⁶

En el futuro próximo la instrumentación de estas guías, con su impacto en la mejoría de la atención médica de los pacientes con ERC será objeto de un proyecto de intervención y evaluación para aplicar la tecnología sanitaria representada por la EPOrHu.

CONCLUSIONES

En Cuba, introducir la EPOrHu fue un logro científico-técnico de la Biotecnología y las instituciones de salud al contribuir a minimizar la anemia renal en los enfermos tratados en hemodiálisis, así como los pacientes pre diálisis u otras indicaciones aceptadas. Se puso a disposición de nuestros enfermos un medicamento al cual de otro modo no se hubiese podido tener acceso por sus costos.

Su empleo durante estos 15 años, avalado por su desempeño clínico en su indicación de tratamiento de la anemia causada por la ERC avanzada, demuestra su eficacia, beneficios y seguridad. Al mismo tiempo, pone por delante para su empleo

óptimo, nuevas metas y retos científicos que seguramente serán alcanzados con el esfuerzo y colaboración de todos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Perazella MA, Khan S. Increased mortality in chronic kidney disease: a call to action. *Am J Med Sci*. 2006; 331:150-153.
5. 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.
6. 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.
7. Nissen D. Report Epoetin alfa. Mosby's Drug Consult. Mosby Inc. St. Louis, Missouri: 2005.
8. 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.
9. Agarwal AK. Practical approach to the diagnosis and treatment of anemia associated with CKD. *J Am Med Dir Assoc*. 2006; 7(9S):S7-S12.
10. 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.
- 11 Levin A. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular máss growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 799-811.
12. 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.
13. Valderrábano F. Erythropoietin in cronic renal failure. *Kidney Int*. 1996; 50: 1373-1391.
14. 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, p.109-18.

15. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos. Buenas prácticas clínicas. La Habana: CECMED; 1995.

16. 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. (Consultado enero 2008). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

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

18. Nowicki M. What do nephrologist need to know about biosimilars? Portuguese J Nephrol Hypert. 2007; 21(3):200-213.

19. Pérez-Oliva JF, Lagarde M, Herrera Valdés R. Eficacia del tratamiento con Eritropoyetina recombinante humana cubana. Rev Hab C. Médicas. 2003; 10: 5,1025.

20. 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.

21. Pérez-Oliva JF, Herrera R, Almaguer M. ¿Cómo mejorar el manejo de la Enfermedad Renal Crónica? Consideraciones y recomendaciones prácticas. Rev Hab C. Médicas. 2008; 10: 5-10.

22. Phrommintikul A, Haas SJ, 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.

23. Berns JS. Are there implications from the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy study for anemia management in dialysis patients? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010; 19(6): 567-572.

24. Goldsmith D. A requiem for rHuEPOs—but should we nail down the coffin in 2010? Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(5): 929-935.

25. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int, 2012; 2:S4 (Consultado mayo 2013). Disponible en: <http://www.nature.com/kisup/journal/v2/n4/index.html>

26. Pérez-Oliva JF, Magrans Ch, Herrera R, Vargas A, Suárez G, Piedra P. Guía de tratamiento de la anemia provocada por la enfermedad renal crónica con agentes estimulantes de la eritropoyesis para la Buena Práctica Clínica. Cuba: Editora CIM.MINSAP; 2013.

Recibido: 3 de Mayo de 2013

Aprobado: 6 de Junio de 2013