

ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA

en neuroprotección en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxica isquémica (EHI)

Informe de la Comisión de Farmacia

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: NeoRecormon®
Presentaciones: Jeringas precargadas 500 UI
Laboratorio: Roche
Precio adquisición: 1 jeringa 500 UI 1.92 €
Grupo Terapéutico: Otros antianémicos código ATC: B03XA

2.- Solicitud:

Dra. Tofé Valera. FEA Pediatría. Fecha solicitud: 14 diciembre 2011.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

El daño cerebral secundario a asfixia perinatal es una causa frecuente de déficit neurológico severo. La hipotermia mejora la evolución neurológica del recién nacido con asfixia perinatal, cambiando el pronóstico de los niños con encefalopatía. El éxito del tratamiento depende de la rapidez de instauración ya que el período ventana dura 6h. En este proceso, la eritropoyetina recombinante humana tiene efecto sinérgico con la hipotermia y prolonga el periodo ventana. Además se ha asociado a mejorías clínicas, bioquímicas y neurofisiológicas, además de descender el óxido nítrico relacionado con el aumento de radicales libres y daño citotóxico. Se ha demostrado la mejora en el trazado de base en monitor de función cerebral, disminuye el número de crisis epilépticas y mejora el pronóstico neurológico a los 6 meses de vida.

Puede emplearse sola o junto a hipotermia al tener efecto neuroprotector, antiinflamatorio y apoptótico, actúa en la fase aguda de la hipoxia isquémica y en la fase de daño crónico porque incrementa la capacidad de transporte de oxígeno a través de la eritropoyesis y angiogénesis.

Las complicaciones derivadas del uso de la eritropoyetina recombinante humana como hipertensión y policitemia no se han escrito en recién nacidos.

3.2.-Resumen del informe

Aunque la evidencia científica disponible es limitada, el tratamiento con eritropoyetina parece seguro y eficaz en el manejo del recién nacido con encefalopatía hipóxica isquémica (EHI). No supone impacto económico para el hospital.

La CFT acuerda aprobar su uso para esta indicación en nuestro Centro.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

AEMyPS:

- Anemia sintomática en insuficiencia renal crónica.
 - Anemia del prematuro.
 - Anemia sintomática en pacientes adultos con neoplasias no mieloides
- La indicación solicitada no está en ficha técnica.

Mecanismo de acción.

Estimula la eritropoyesis interaccionando con el receptor específico de la eritropoyetina presente en las células progenitoras eritroides de la médula ósea.

Posología

La pauta de tratamiento previsto es 400 UI sc días alternos durante 2 semanas, comenzando a las 48h tras el daño isquémico.

5.- Evaluación de la eficacia

Resultados de los ensayos clínicos en la indicación solicitada

Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human Recombinant Erythropoietin in Asphyxia Neonatorum: Pilot Trial. Pediatrics 2010; 125; e1135-e1142

Estudio piloto, prospectivo, caso-control de 45 divididos en 3 grupos: sanos (n=15), HIE-EPO (n=15), HIE-control (n=15).

Criterios de inclusión: recién nacidos entre 38-42 semanas, Apgar a los 5 min <3 y/o retraso en la primera respiración de 5 minutos, acidosis metabólica en gases arteriales y evidencia de encefalopatía hepática.

Tratamiento: El grupo de HIE-EPO la recibió a dosis de 2500UI/Kg día, 5 dosis. Esta fue la única diferencia de tratamientos/cuidados.

Resultados:

| Variables | n (%) | | p |
|--|----------------|--------------------|-------|
| | HIE-EPO (n=15) | HIE-control (n=15) | |
| Muertes 6 meses | 0 | 1 (7%) | ns |
| Resultados anormales de desarrollo neurológico a 6 meses | 4 (27%) | 10 (71%) | 0.03 |
| Rehospitalización en 6 meses | 2 (13%) | 8 (57%) | 0.03 |
| Convulsiones 72h | 4/15 (26.62%) | 11/15(73.3%) | 0.03 |
| Convulsiones 5 días | 2/15 (13.3%) | 8/15 (53%) | 0.025 |
| Enterocolitis necrotizante | 0 | 2 (13%) | 0.24 |

La concentración basal de óxido nítrico era similar en los dos grupos de HIE y superior respecto al control de niños sanos. Tras 2 semanas, el grupo HIE-EPO presenta un descenso en el nivel plasmático de NO estadísticamente significativo respecto al basal y respecto al grupo control (p<0.001).

Conclusiones

La administración temprana de EPO a niños con HIE leve-moderada fue eficaz en el control de la epilepsia, mejorando el desarrollo neuronal a los 6 meses.

Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2009; 124: e218-e225

Estudio realizado en 2 hospitales de China, no ciego para los médicos y enfermeras, sí ciego para los evaluadores de resultados a los 18 meses.

Criterios de inclusión: recién nacidos entre 38-42 semanas con encefalopatía hipóxico isquémico, Apgar a los 5 min <3 y/o retraso en la primera respiración de 5 minutos, acidosis metabólica en gases arteriales y evidencia de encefalopatía hepática.

Tratamiento:

El grupo experimental (2 grupos) recibió EPO a dosis de 300 ó 500 UI sc en días alternos cada 2 semanas, iniciando en las primeras 48h de vida. El grupo control recibió los mismos cuidados y tratamientos salvo el aporte de EPO.

Resultados:

| Variables | n (%) | | p |
|--------------------|----------------|--------------------|-------|
| | HIE-EPO (n=73) | HIE-control (n=80) | |
| Muertes 18 meses | 3/73 (4.1%) | 4 (5%) | ns |
| Discapacidad | 15/70 (21.4%) | 31 (40%) | 0.013 |
| HIE moderado | 3/47 (6.4%) | 19 (32.2%) | 0.001 |
| HIE grave | 15/26 (57.7%) | 16/21(76.2%) | ns |
| Parálisis cerebral | 5/70 (6.8%) | 14/76 (18.4%) | 0.051 |
| HIE moderado | 1/47 (2.1%) | 8/57 (14%) | 0.039 |
| HIE grave | 4/23 (17.4%) | 6/19 (31.6%) | ns |

No hubo diferencias entre los grupos de EPO.

Conclusiones

La administración temprana de EPO a niños con HIE leve-moderada fue eficaz y segura en el resultado neurológico evaluado a los 18 meses de edad. Podría ser un tratamiento alternativo o adyuvante a la hipotermia.

6.- Evaluación de la seguridad

Perfil ya conocido. No se ha encontrado ningún dato relevante de seguridad en esta situación clínica.

7.- Evaluación del coste

Coste tratamiento.

| | EPO 500 UI |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Precio unitario para el Hospital | 1.92 € |
| Posología | 400 UI 3 veces por semana, 2 semanas |
| Coste tratamiento | 12 € |
| Nº pacientes/año | 10-12 |
| Coste global /año | 120-144 € |
| Coste incremental | 120-144 € |

8.- Área de conclusiones

Aunque la evidencia científica disponible es limitada, el tratamiento con eritropoyetina parece seguro y eficaz en el manejo del recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica (EHI). No supone impacto económico para el hospital.

El SF propone a la CFT aprobar su uso para esta indicación en nuestro Centro.

9.- Bibliografía

- Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human Recombinant Erythropoietin in Asphyxia Neonatorum: Pilot Trial. *Pediatrics* 2010; 125; e1135-e1142
- Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009; 124: e218-e225
- Juul S, McPherson RJ, Bauer LA, Ledbetter KJ, Gleason CA, Mayock DE. A phase I/II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety. *Pediatrics* 2008; 122:383-391
- Ehrenreich H, Kästner A, Weisseborn K et al. Circulation damage marker profiles support a neuroprotective effect of erythropoietin in ischemic stroke patients. *Mol Med* 2011; 17 (11-12): 1306-1310
- Mc Pherson RJ, Juul SE. Erythropoietin (Epo) for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Curr Opin Pediatr* 2010 April; 22 (2): 139-145
- Juul SE. La eritropoyetina como agente de neuroprotección neonatal. *NeoReviews* (en español) número 2 junio 2010