

# **Efecto y seguridad del ior® EPOCIM en pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con antraciclinas.**

----- Título abreviado del estudio:  
Efecto y seguridad del ior® EPOCIM en pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con antraciclinas.

----- Título completo del estudio:  
Evaluación del efecto y la seguridad del uso del ior® EPOCIM en la prevención de la cardiotoxicidad en pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con antraciclinas.

----- Palabras claves:  
ior® EPOCIM,cardiotoxicidad,Linfoma No Hodgkin,antraciclinas

----- Identificadores del ensayo:  
IIC-RD EC126, Centro de Inmunología Molecular(CIM)

----- Promotor principal:  
Centro de Inmunología Molecular(CIM)

----- Otros promotores:  
No procede

----- Participación del CENCEC en el ensayo:  
1. Servicio completo

----- Fuentes de financiamiento del estudio:  
Reserva Estatal

----- Agencia reguladora que aprueba el inicio del ensayo:  
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos(CECMED)

----- Fecha de la autorización de inicio por Agencia reguladora:  
26/02/2010 00:00

----- Número de referencia en la agencia reguladora:  
246/05.024.09.B

----- Estado del producto:  
2. Producto registrado en la indicación

----- Agencia que registró el producto:  
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos(CECMED)

----- Número de registro sanitario:  
B-04-020-B03

----- Fecha de registro sanitario:  
23/01/2004 00:00

----- Países de reclutamiento:  
Cuba

----- Provincia del Sitio clínico principal:  
Cienfuegos

----- Nombre del Sitio clínico principal:  
Hospital Gustavo Aldereguía Lima(GAL)

----- Investigador del Sitio clínico principal:  
Dr.Liermis Michael Dita Salabert.Especialista de 1er Grado en Hematología.

Dr.Rafael Gómez Baute.Especialista de 1er Grado en Hematología y MGI.

----- Otros sitios clínicos:  
Ciudad Habana,Hospital Hermanos Ameijeiras(HA),Dr.Aramis Núñez Quintana.Especialista 1er grado en Hematología.

----- Comités de Etica:  
Ciudad Habana,Hospital Hermanos Ameijeiras(HA),05 de Octubre de 2009.  
Cienfuegos,Hospital Gustavo Aldereguía Lima(GAL),15 de Julio de 2009.

----- Etapa del Ensayo:

1. En Planificación

----- Causa de terminación temprana:

----- Estado del reclutamiento:

1. Sin iniciar reclutamiento

----- Fecha del primer incluido:

19/05/2010 00:00

----- Fecha del último incluido:

19/10/2011 00:00

----- Total de pacientes incluidos:

----- Condición médica que se estudia:

Pacientes con Linfoma No Hodgkin

----- Tipo de la intervención:

3. Biológicos/Vacunas

----- Breve descripción de la(s) intervención(es):

Grupo experimental: Tratamiento con 2 dosis de ior® EPOCIM de 40 000 UI cada una.

El medicamento en estudio se administrará por vía endovenosa, diluido en 100 ml de Dextrosa 5 % o Solución Salina 0.9 % en una infusión que dure 30 minutos, la primera 1 hora antes y la segunda 24 horas después de la infusión de doxorubicina.

El tratamiento con ior® EPOCIM se repetirá en cada ciclo de quimioterapia que recibirá el paciente (entre 6 y 8).

Grupo Control: No recibirá tratamiento con ior® EPOCIM.

Todos los pacientes recibirán como tratamiento para su enfermedad el esquema CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) cada 14, 21 ó 28 días, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente y la respuesta al tratamiento, hasta un máximo de 6-8 ciclos, considerando una dosis acumulativa máxima de Doxorubicina de 450 mg.

----- Total de grupos:

2

----- Propósito primario de la intervención:

1. Tratamiento

----- Otro propósito primario del estudio:

----- Objetivos del ensayo:

General:

1. Evaluar el efecto y la seguridad del uso de la Eritropoyetina Humana Recombinante ior® EPOCIM en la prevención de la cardiotoxicidad en pacientes con Linfomas No Hodgkin tratados con antraciclina.

Específicos:

1. Evaluar el efecto del ior® EPOCIM en la función sistólica y diastólica durante el tratamiento a través de las mediciones de las variables ecocardiográficas definidas.

2. Detectar los síntomas y signos clínicos asociados con cardiotoxicidad.

3. Evaluar la influencia del tratamiento en la evolución del estado hematológico.

4. Identificar los eventos adversos que se presenten durante el tratamiento.

----- Tipo de objetivo a evaluar:

9. Otro

----- Otro tipo de objetivo:

Efecto y Seguridad

----- Hipótesis del EC:

Se espera que al final de los ciclos de quimioterapia previstos el 70 % de los pacientes sometidos a tratamiento con ior® EPOCIM mantengan una buena función diastólica (función diastólica normal o disfunción grado I).

----- Variable(s) Primaria(s):

Disfunción diastólica (SI/No). Medida a través de los valores del tiempo de desaceleración (TD), la Relación eyección /acortamiento (E/A) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV). Tiempo de medición: en cada ciclo de QT, 4 semanas después de finalizada la QT y cada 4 meses durante 1 año

después de finalizada la QT.

----- Variables Secundarias:

Relacionadas con el efecto:

- Función sistólica dada por la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la Fracción de acortamiento (FAC)
- Índice de eyección isovolumétrica total (TEI Index)
- Aparición de síntomas y signos clínicos asociados a cardiotoxicidad (descripción de los síntomas)
- Tiempo hasta la aparición del evento cardiotóxico (días transcurridos desde el momento de la inclusión hasta la aparición del evento si se presenta)
- Cifras de Hemoglobina según unidades de las instituciones participantes.
- Cifras de Hematocrito según unidades de las instituciones participantes.
- Diámetro ventricular (diastólico y sistólico) en mm
- Diámetro de septum interventricular (diastólico y sistólico) en mm
- Diámetro de la pared posterior (diastólico y sistólico) en mm
- Diámetro auricular (sistólico) en mm
- Tiempo de Medición: en cada ciclo de QT, 4 semanas después de finalizado el último ciclo de QT y cada 4 meses durante 1 año después de finalizada la QT.
- Enzimas de daño cardíaco (Fracción M/B de la CPK, Troponina I y II). Tiempo de medición: al finalizar la QT.

Relacionadas con la Seguridad:

Ocurrencia de algún Evento Adverso (EA) dada por

- Descripción del EA (Nombre del evento)
- Duración del EA (Diferencia de fechas entre el inicio y la terminación del evento)
- Intensidad del EA (Leve, Moderada, Severa)
- Gravedad del EA (Grave /Serio, No grave/No serio)
- Actitud respecto al tratamiento en estudio (Sin cambios, Modificación de dosis, Interrupción temporal del tratamiento en estudio, Interrupción definitiva del tratamiento en estudio)
- Resultado del EA (Recuperado, Mejorado, Persiste, Secuelas)
- Relación de causalidad (Definitiva, Muy Probable, Probable, Posible, No relacionado, Desconocida)
- Respuesta al tratamiento oncoespecífico (CHOP) (Remisión Completa (RC), Remisión Parcial (RP), No Respuesta Terapéutica (NR), Resistencia /Progresión (EP))

Tiempo de Medición: en cada ciclo de QT, 4 semanas después de finalizado el último ciclo de QT y cada 4 meses durante 1 año después de finalizada la QT.

----- Género:

3. Ambos

----- Edad mínima:

18 años

----- Edad máxima:

Ninguna

----- Criterios de Inclusión:

- .Pacientes que cumplan el criterio diagnóstico.
- .Pacientes de cualquier sexo con edad mayor o igual que 18 años.
- .Pacientes que otorguen su consentimiento informado de participación por escrito.
- .Pacientes con cifras de hemoglobina menor de 15 g/dl.

----- Criterios de Exclusión:

- .Pacientes con hipertensión arterial no controlada.
- .Pacientes con riesgo conocido o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa o arterial.
- .Enfermedades cardiovascular grave: angina inestable, insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica, endocarditis.
- .Pacientes con ventana acústica deficiente.
- .Enfermedad cerebro vascular grave.
- .Embolismo séptico.
- .Enfermedades mieloproliferativas crónicas
- .Pacientes con hipersensibilidad conocida a productos derivados de células superiores o

hipersensibilidad a la albúmina humana.

----- Tipo de participante:

2. Enfermos

----- Aleatorización:

1. Aleatorizado

----- Enmascaramiento:

1. Abierto

----- Grupo control:

2. Activo

----- Diseño:

5. Otro

----- Otro diseño:

Diseño secuencial de Fleming en 2 etapas. En cada etapa hay 2 grupos paralelos.

----- Otros detalles del diseño:

----- Fase:

3. Fase II

----- Tamaño de muestra:

88

----- Nombre de la persona a contactar (para inquietudes generales):

Dra. Giselle Saurez Martínez

----- Lugar de trabajo (para inquietudes generales):

CIMAB SA.

----- Teléfono (para inquietudes generales):

Calle 206 N.1926 e/19 y 21 Atabey, Playa.

----- Teléfono (para inquietudes generales):

(53)7-271-50-57 ext.111

----- Correo electrónico (para inquietudes generales):

giselle@cim.sld.cu

----- Nombre de la persona a contactar (para inquietudes científicas):

Dra. Giselle Saurez Martínez

----- Lugar de trabajo (para inquietudes científicas):

CIMAB SA.

----- Dirección (para inquietudes científicas):

Calle 206 N.1926 e/19 y 21 Atabey, Playa

----- Teléfono (para inquietudes científicas):

(53)7-271-50-57 ext.111

----- Correo electrónico (para inquietudes científicas):

giselle@cim.sld.cu

----- Referencias:

1. Sánchez G, Cervantes G y Maldonado J. Linfomas No Hodgkin. Med Int Mex 2004; 20: 111-23.

2. Estrada D, Rajdev L and Sparado J. Lymphoma, Non-Hodgkin. Emedicine. Last Updated: June 24, 2004.

3. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. Semin Oncol. 2006; 33 (1): 2-14.

4. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. Am J Cardiovasc Drugs. 2005; 5 (4): 233-43.

5. Pasca A, Pereiro G, Mansilla S y Lastiri H. Toxicidad miocardiaca por antraciclinas. Rev Fed Arg Cardiol 2000; 29:319-325.

6. Suter T and Meier B. Detection of anthracycline- induced cardiotoxicity: is there light at the end of the tunnel?. Editorial. Annals of Oncology. 2002; 13: 647-649.

7. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. Drugs. 2005; 65 (7): 1005-24.

8. Gianni L, Haerman E, Lipshultz S, Minotti G, sarvazyan N and Sawyer D. Anthracycline

Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3777-3784.

9. Yeh E, Tong A, Lenihan D, Yusuf W, Swafford J, Champion C et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation* 2004; 109: 3122-3131.
10. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. 1989; 118:92–98.
11. Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol*. 1994; 33:645–649.
12. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997; 96:2641–2648.
13. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 1999; 62:135–141.
14. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2746–2753.
15. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE, et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006; 107: 2912-2919.
16. Losada R, Dorticós E, Porto DE, Abreu J, Valiente J, Espinosa E et al. Cardiotoxicidad en pacientes con leucemia aguda promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2003; 19 (2-3).
17. Hequet O, Le Q, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D et al. Subclinical Late Cardiomyopathy After Doxorubicin Therapy for Lymphoma in Adults. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (10):1864-1871.
18. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808-15.
19. Iarussi D, Galderisi M, Ratti G, Tedesco MA, Indolfi P, Casale F, et al. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. *Clin Cardiol* 2001; 24(10):663-9.
20. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport B and Stahalova V. Multicenter Randomized Phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals Oncology* 2006; 17: 614-622.
21. Van Dalen E, Caron H, Dickinson H y Kremer L. Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con cáncer que reciben antraciclinas. (Revisión Cochrane traducida). En Biblioteca Cochrane Plus, Número 3, 2008. Oxford, Update Sofwarw Ltd. Disponible en: [http://www. Update-software-ltd de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley and Sonns, Ltd.](http://www.update-software-ltd.de)
22. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol*. 2005; 68 (2): 261-71.
23. Bernitsas E, Wei W, Mikol DD. Suppression of mitoxantrone cardiotoxicity in multiple sclerosis patients by dexrazoxane. *Ann Neurol*. 2006; 59(1):206-9.
24. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I et al. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. *Support Care Cancer*. 2006; 14(2): 128-36.
25. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I et al. Long-term serial echocardiographic examination of late anthracycline cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in pediatric patients. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(11): 678-84.
26. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother*. 2005; 59(10): 541-4.
27. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004; 351(2): 145-53.
28. Paiva MG, Petrilli AS, Moises VA et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45(7): 902-8.
29. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for use of

- chemotherapy and radiotherapy protectants: Clinical practice guidelines of American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2895-2903.
30. Giuseppe R, Luigi M. Hematologic Consequences of Renal Failure. Brenner and Rector's. *The Kidney*, Sixth Edition 2000; 2079-2102.
  31. Miyake T, Kung CK-H, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252: 5558-5564.
  32. Koury ST, Bondurat MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridisation. *Blood* 1988; 71:524-7.
  33. Juul SE, Stallings SA, Christensen RD. Erythropoietin in the cerebrospinal fluid of neonates who sustained CNS injury. *Pediatr Res* 1999; 46: 543-547.
  34. Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system. *Pediatr Res* 1998; 43: 40-49.
  35. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, Straumann U, Digicaylioglu M, Henn V et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 666-676.
  36. Masuda S, Okano M, Yamagishi K, Nagao M, Ueda M, Sasaki R. A novel site of erythropoietin production. Oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J Biol Chem* 1994; 269: 19488-19493.
  37. Riksen N, Hausenloy D and Yelon D. Erythropoietin: ready for prime-time cardioprotection. *Trends in Pharmacological Sciences* 29: 5: 258-267. Available on line 21 March 2008.
  38. Chong ZZ and Maiese K. Erythropoietin involve the phosphatidylinositol 3-kinase pathway, 14-3-3 protein and FOXO3a nuclear trafficking to preserve endothelial cell integrity. *British Journal of Pharmacology* 2007; 150: 839-850.
  39. Eschbach JW, Nelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321: 158-163.
  40. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Current concepts: erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997; 336: 933-938.
  41. Allegro A, Galasso A, Siracusano L, Aloisi C, Corica F, Lagana A et al. Administration of recombinant erythropoietin determines increase of peripheral resistances in patients with hypovolemic shock. *Nephron* 1996; 74: 431-432.
  42. Buemi M, Denuzzo G, Allegra A, Aloisi C, Squadrito F, Squadrito G et al. Recombinant human erythropoietin inhibits the cutaneous vasodilatation induced by acetyl-choline. *Int J Microcirc* 1995; 15: 283-286.
  43. Buemi M, Allegra A, Aloisi C, Frisina N. Influence of therapy with recombinant erythropoietin on serum levels of neopterin in hemodialyzed subjects. *Am J Nephrol* 1991; 11: 281-283.
  44. Kokot F, Wiecek A, Grzeczak W, Klepacka J, Klin M, Lao M. Influence of erythropoietin treatment on endocrine abnormalities in hemodialyzed patients. *Contrib Nephrol* 1989; 76: 257-270.
  45. Moon, C. et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2003; 100: 11612-11617.
  46. Calvillo, L. et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003; 100: 4802-4806.
  47. Parsa, C.J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 999-1007.
  48. Cai, Z. et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003; 108: 79-85.
  49. Tramontano, A.F. et al. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 308: 990-994.
  50. Burger D. Erythropoietin protects cardiomyocytes from apoptosis via up-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Cardiovasc. Res.* 2006; 72: 51-59.
  51. Toma C et al. Positive effect of darbepoetin on peri-infarction remodeling in a porcine model of myocardial ischemia-reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007; 43: 130-136.
  52. Kristensen J. Et al. Lack of acute cardioprotective effect from preischemic Erythropoietin administration in a porcine coronary occlusion model. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 2005; 25: 305-310.
  53. Olea F. Et al. High-dose Erythropoietin has no long-term protective effects in sheep with

- reperfused myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47: 736-741.
54. Bullard AJ, Govewalla P, Yellon DM (2005). Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury in vitro and in vivo. *Basic Res Cardiol* 100: 397–403.
55. Miki T, Miura T, Yano T, Takahashi A, Sakamoto J, Tanno M et al. (2006). Alteration in erythropoietin-induced cardioprotective signaling by postinfarct ventricular remodeling. *J Pharmacol Exp Ther* 317: 68–75.
56. Chan C et al. Erythropoietin protects post-ischemic hearts by preventing extracellular matrix degradation: role of Jak-2-ERK pathway. *Life Sci.* 2007; 81: 717-723.
57. Parsa C et al. Cardioprotective effects of Erythropoietin in the reperfused ischemic heart: a potential role for cardiac fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 20655-20662.
58. Rafiee P. Et al. Erythropoietin protects the infant heart against ischemia-reperfusion injury by triggering multiple signaling pathways. *Basic Res. Cardio.* 2005; 100: 187-197.
59. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002; 8: 494-505.
60. Li L, Takemura G, Li Y, Miyata S, Esaki M, Okada H et al. Preventive Effect of Erythropoietin on Cardiac Dysfunction in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation.* 2006; 113:535-543.
61. Fu P and Arcasoy MO. Erythropoietin protects cardiac myocytes against anthracycline-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 March 9; 354(2): 372–378.
62. Donato H y Ferro H. Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. *Medicina (B. Aires)* v.66 n.1 Buenos Aires ene./feb. 2006.
63. Ehrenreich H, Aust C, Krampe H, Jahn H, Jacob S, Herrmann M, Sirén AL. Erythropoietin: Novel approaches to neuroprotection in human brain disease. *Metabolic Brain Disease* Dec 2004; 19 (3/4): 195-206.
64. Sirén AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (7): 4044-4049.
65. Chattopadhyay A, Choudhury TD, Bandyopadhyay D, Datta AG. Protective effect of erythropoietin on the oxidative damage of erythrocyte membrane by hydroxyl radical. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:419–425.
66. Genc S, Akhisaroglu M, Kuralay F, Genc K. Erythropoietin restores glutathione peroxidase activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in C57BL mice and stimulates murine astroglial glutathione peroxidase production in vitro. *Neurosci Lett* 2002; 321:73–76.
67. Agnello D, Bigini P, Villa P, Mennini T, Cerami A, Brines ML, Ghezzi P. Erythropoietin exerts an anti-inflammatory effect on the CNS in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res* 2002; 952:128–134.
68. Villa P, Bigini P, Mennini T, Agnello D, Laragione T, Cagnotto A, et al. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J Exp Med* 2003; 198(6):971–975.
69. Campana WM, Myers RR. Erythropoietin and erythropoietin receptors in the peripheral nervous system: Changes after nerve injury. *Faseb J* 2001; 15:1804–1806.
70. Sasaki R, Masuda S, Nagao M. Pleiotropic functions and tissue-specific expression of erythropoietin. *News Physiol Sci* 2001; 16:110–113.
71. Kawakami M, Sekiguchi M, Sato K, Kozaki S, Takahashi M. Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia. *J Biol Chem* 2001; 276:39469–39475.
72. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C et al. From the cover: erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 19: 10526-31.
73. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Engert A. Epoetin in the treatment of malignant disease: A comprehensive meta-analysis. *Blood* 2002; 100:3430A.
74. Jelkmann W. Use of recombinant human erythropoietin as an antianemic and performance enhancing drug. *Curr Pharm Biotechnol* 2000; 1:11–31.
75. Goldberg N, Lundin AP, Delano B, Friedman EA, Stein RA (1992). Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am*

Heart J 124: 424–427.

76. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K (2002). Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation* 106: 2973–2979.
77. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K (2003a). Apaf-1, Bcl-xL, cytochrome c, and caspase-9 form the critical elements for cerebral vascular protection by erythropoietin. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 320–330.
78. Sakamaki K (2004). Regulation of endothelial cell death and its role in angiogenesis and vascular regression. *Curr Neurovasc Res* 1: 305–315.
79. George J, Goldstein E, Abashidze A, Wexler D, Hamed S, Shmilovich H et al. (2005). Erythropoietin promotes endothelial progenitor cell proliferative and adhesive properties in a PI 3-kinasedependent manner. *Cardiovasc Res* 68: 299–306.
80. Maiese K, Li F, Chong ZZ (2005). New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 293: 90–95.
81. Avasarala JR, Konduru SS (2005). Recombinant erythropoietin downregulates IL-6 and CXCR4 genes in TNF-alpha-treated primary cultures of human microvascular endothelial cells: implications for multiple sclerosis. *J Mol Neurosci* 25: 183–189.
82. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K (2003b). Erythropoietin fosters both intrinsic and extrinsic neuronal protection through modulation of microglia, Akt1, Bad, and caspase-mediated pathways. *Br J Pharmacol* 138: 1107–1118.
83. Chong ZZ, Li F, Maiese K (2005a). Erythropoietin requires NF-kappaB and its nuclear translocation to prevent early and late apoptotic neuronal injury during beta-amyloid toxicity. *Curr Neurovasc Res* 2: 387–399.
84. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G et al. (2003). The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 18: 141–146.
85. Ferrario M et al. Early Haemoglobin-independet increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1805-1813.
86. Liem A et al. Effect of EPO administration on myocardial infarct size in patients with non-STE acute coronary syndromes; results from a pilot study. *Int. J. Cardiol.* (65). (in pres).
87. K Hellmann. Editorials. Preventing the cardiotoxicity of anthracyclines by dexrazoxane. A real breakthrough. *BMJ* 1999; 319: 1085-1086.
88. Informe Final del Ensayo Clínico: Impacto de la Eritropoyetina Humana Recombinante (ior EPOCIM) en pacientes oncológicos portadores de anemia post-quimio y /o radioterapia. (5ta versión del protocolo). Datos no publicados.
89. Coleman T and Brines M. Science Review: Recombinat Human Erythropoietin in critical illness: a rol beyond anemia?. *Critical Care* 2004; 8 (5): 337-341.
90. Pérez-Oliva JF, Lagarde AM, Herrera R. Eficacia del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana cubana (EPOCIM), en pacientes anémicos hemodializados. *Rev Hab C Médicas* 2004; 3 (10): 5-10.
91. Pérez-Oliva JF, Lagarde AM, Herrera R, Martínez AI, Raola ME, Magrans Ch. Broad Use of Cuban Recombinant Human Erythropoietin (ior-EPOCIM) in Dialysis Patients at the Institute of Nephrology. *Medic Review* 2005; VII (5). Disponible en: [http://www.medicc.org/medicc\\_review/0505/cuban-medical-literature-2.html](http://www.medicc.org/medicc_review/0505/cuban-medical-literature-2.html).
92. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987 Jan 8; 316(2): 73-78.
93. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al. Impact of therapy with epoetin alpha on clinical outcome in patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:1218-34.
94. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Effects of epoetin alfa on hematological parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
95. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients



- with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002; 100(7): 2303-2320.
96. Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Mailliard JA, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005 Apr 20; 23(12):2606-17.
97. Nieder AM, Rosenblum n, Lepor H. Comparison of two different doses preoperative recombinant erythropoietin in men undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001; 57:737-41.
98. Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, Di Cesare P, Friedman RJ, Poss R et al. A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am J Orthop* 1996; 25: 533- 42.
99. Stowell CP, Chandler H, Jove M, Guilfoyle M, Wacholtz MC. An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics* 1999; 22 (Supl 1): 105-112.
100. "EPREX" Product Monograph 2005. Disponible en: [http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf\\_files/Epex\\_E.pdf](http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/Epex_E.pdf).
101. Masuda S, Nagao M, Takahata K, Konishi Y, Gallyas F, Jr., Tabira T, Sasaki R: Functional erythropoietin receptor of the cells with neural characteristics. Comparison with receptor properties of erythroid cells. *J Biol Chem* 1993, 268: 11208-11216.
102. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, Itri LM, Cerami A: Erythropoietin crosses the bloodbrain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:10526-10531.
103. Agnello D, Bigini P, Villa P, Mennini T, Cerami A, Brines M, Ghezzi P: Erythropoietin exerts an anti-inflammatory effect on the CNS in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res* 2002, 952:128.
104. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; ii: 1175-1178.
105. Mayer G, Thum J, Cada EM, Estummvol HK, Graf H. Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 1988; 34: 525-528.
106. Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, et al. Exercise capacity, fistula blood flow and rheological studies during treatment with rHuEPO in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 319.
107. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. The Use of Recombinant Human Erythropoietin (r-HuEPO): Effect in End-Stage Renal Disease (ESRD). In: Friedman, Beyer, De Santo, Giordano, eds. *Prevention of Chronic Uremia*. Philadelphia, PA: Field and Wood Inc; 1989:148-155.
108. Sosa I, García JD, Subirós N, González C, Rodríguez Y, García JC. Alternativa terapéutica en la isquemia cerebral empleando la Eritropoyetina Humana Recombinante (rHu-EPOCIM) como neuroprotector. *Revista CNIC Ciencias Biológicas* 2006 (en prensa).
109. García JC, Miranda J. Carta al editor. *Rev. CENIC Ciencias Biológicas* 2005; 36(2).
110. Sosa I, García JC, García JD, Subirós N, González C, Rodríguez Y, et al. Eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO CIM) por vía nasal como neuroprotector en el ICTUS. Libro resumen Congreso Caribeño de ICTUS, Santiago de Cuba, 2005.
111. Robert J. Anthracyclines: common pharmacologic features. En: Cvitokovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. *Handbook of chemotherapy in clinical oncology (2.a ed.)*. Jersey, Channel Islands: Scientific Communication International Ltd, 1993; 268-276.
112. Bajetta E, Buzzoni R. Mitoxantrone. En: Cvitokovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. *Handbook of chemotherapy in clinical oncology (2.a ed.)*, Jersey, Channel Islands: Scientific Communication International Ltd, 1993; 293-295.
113. Arlin ZA, Feldman EJ. Amsacrine. En: Cvitokovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. *Handbook of chemotherapy in clinical oncology (2.a ed.)*, Jersey, Channel Islands: Scientific Communication International Ltd, 1993; 290-292.
114. Fleming TR. One-sample multiple testing procedures for Phase II clinical trials. *Biometrics*. 1982; 38: 143-151.
115. Marc Buyse. Randomized designs for early trials of new cancer treatments- an overview. *Drug*

Information Journal, Vol. 34, pp. 387–396, 2000.

----- Resultados:  
----- Modificaciones Realizadas al Protocolo:  
----- Aprobaciones a las Modificaciones Realizadas por los

Comités de Etica:

----- Nombre del Registro Público:

RPCEC

----- Código del Registro Público:

RPCEC00000096

----- Fecha en que se registra el ensayo:

11/06/2010 20:00

----- Fecha de última actualización:

19/05/2010 20:00

Instrucciones: Complete los datos que se encuentran clasificados en pestañas. Para moverse entre las pestañas use los botones "siguiente" y "anterior". Puede almacenar los datos en cualquier momento con el boton "guardar".:

Agregar un Comentario