

Pregunta 11: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina) para el manejo de la enfermedad?

Conceptos previos:

La anemia es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la insuficiencia cardiaca congestiva (114), relación para la cual se han planteado varios mecanismos fisiopatológicos como por ejemplo la injuria en la eritrocitosis por la pobre perfusión a la médula ósea, la hemodilución producción de la retención de fluidos, el inadecuado uso de las reservas de hierro producto de un estado proinflamatorio, entre otros (115).

La insuficiencia cardiaca congestiva puede dar lugar al desarrollo de daño renal, lo que se conoce como síndrome cardio renal, producto de lo cual puede afectarse la secreción de la eritropoyetina, la cual puede contribuir al desarrollo de anemia (116). En este escenario, el uso de estimulantes de la eritropoyesis podría ser beneficioso para el manejo de la anemia. Sin embargo, existe incertidumbre sobre su eficacia dado que la anemia podría ser multicausal.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
11	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida ($\leq 40\%$) y anemia	Agentes estimulantes de la eritropoyesis / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardiaca • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Kang et al. (2016) (117) y de Zhang et al (2016) (118), que respondían la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Kang et al. (2016)	14/16	Agosto 2015	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Rehospitalización • Eventos adversos

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Zhang et al. (2016)	10/16	Julio 2015	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia a la RS de Kang et al. (2016) (117) debido a que incluye una mayor cantidad de estudios y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Kang et al. (2016) (117) debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más estudios recientes.

- **Mortalidad por cualquier causa**
 - La RS de Kang et al. (2016) (117) realizó un MA de 13 ECA (n=3172) que encontró que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue similar en el grupo tratado con agentes estimulantes de la eritropoyesis (500/1629=30.69%) en comparación con el grupo tratado con placebo (498/1543=32.27%) (RR: 0.91, IC 95%: 0.59 a 1.42).
- **Rehospitalización**
 - La RS de Kang et al. (2016) (117) realizó un MA de 12 ECA (n=19,605) que encontró que la incidencia de rehospitalización fue similar en el grupo tratado con agentes estimulantes de la eritropoyesis (314/1613=27.64%) en comparación con el grupo tratado con placebo (311/1142=27.23%) (RR: 0.91, IC 95%: 0.67 a 1.23).
- **Eventos tromboembólicos**
 - La RS de Kang et al. (2016) (117) realizó un MA de 9 ECA (n=2979) que encontró que la incidencia de eventos tromboembólicos fue mayor en el grupo tratado con agentes estimulantes de la eritropoyesis (166/1530=10.85%) en comparación con el grupo tratado con IECA (129/1449=8.90%) (RR: 1.28, IC 95%: 1.03 a 1.58).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Bibliografía: Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. International journal of cardiology. 2016;218:12-22.

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Mortalidad por cualquier causa												
13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	500/1629 (30.7%)	498/1543 (32.3%)	RR 0.91 (0.59 a 1.42)	3 menos por 100 (de 13 menos a 14 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Hospitalización por Insuficiencia cardiaca												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	314/1613 (27.6%)	311/1142 (27.2%)	RR 0.91 (0.67 a 1.23)	3 menos por 100 (de 9 menos a 6 más)	⊕⊕⊕○ moderada	Crítico
Descontinuación por evento adverso												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	166/1530 (10.9%)	129/1449 (8.9%)	RR 1.28 (1.03 a 1.58)	3 más por 100 (de 0 más a 5 más)	⊕⊕⊕○ moderada	Crítico

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye el valor de no efecto.
b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a la amplitud de los intervalos de confianza.

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de una GPC (**Anexo N°1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), sin embargo, no se encontraron nuevas RS que respondieran la PICO planteada.

Tras discutirlo con el GEG y no encontrar nueva evidencia al respecto que modificará la dirección de la recomendación, por lo cual no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):

1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el placebo, el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis presentó:
 - Similar incidencia de mortalidad por cualquier causa (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)

- Similar incidencia de rehospitalización (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
- Mayor incidencia de eventos tromboembólicos (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)

Conclusión: El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis presenta similares beneficios que el tratamiento con placebo, pero con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (calidad de la evidencia: **Moderada**).

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que un grupo importante de pacientes estarían de acuerdo con recibir tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis.
4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que un grupo importante de médicos especialistas no estarían de acuerdo con indicar agentes estimulantes de la eritropoyesis dado que no es práctica clínica habitual en estos pacientes.
5. **Factibilidad:** El GEG consideró que los agentes estimulantes de la eritropoyesis son una opción de tratamiento disponible en la institución.
6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis generaría costos adicionales para la institución.

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección de la recomendación: Considerando que el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis presenta similares beneficios que el placebo, pero con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y además no es aceptado por los especialistas, se decidió emitir una recomendación en contra de su uso.</p> <p>Fuerza de la recomendación: Considerando que la certeza de evidencia fue moderada, se decidió asignarle una fuerza fuerte a esta recomendación.</p>	<p>En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) estadio C y anemia no asociada a enfermedad renal crónica, recomendamos no administrar agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina) para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra</p> <p>Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖</p>

Puntos de BPC:

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante señalar que la deficiencia de hierro es un factor agravante de la insuficiencia cardiaca por lo que debe ser corregido como parte del manejo de la enfermedad, esto en relación a las recomendaciones de la GPC de la <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) (16)</p>	<p>BPC1: En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) y déficit de hierro^o, considerar administrar hierro parenteral según disponibilidad y de acuerdo a protocolos locales.</p> <p>^o ferritina sérica <100ng/ml, o ferritina sérica 100-299ng/ml con Saturación transferrina <20% (Guía ESC 2021)</p>