

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

**Conceptos previos:**

La anemia es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la insuficiencia cardíaca congestiva (76), 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 (77).

La insuficiencia cardíaca 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 (78). 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 cardíaca crónica con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) y anemia | Agentes estimulantes de la eritropoyesis / placebo | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul> |

**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) (79) y de Zhang et al (2016) (80), 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"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Rehospitalización</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>                          |
| Zhang et al. (2016) | 10/16               | Julio 2015                       | 11 ECA  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul> |

**Resumen de la evidencia:**

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia a la RS de Kang et al. (2016) (79) debido a que incluyó 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) (79) 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) (79) 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) (79) 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) (79) 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).

**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**).

**Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

**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.

**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.

**Factibilidad:** El GEG consideró que los agentes estimulantes de la eritropoyesis son una opción de tratamiento disponible en la institución.

**Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis generaría costos adicionales para la institución.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **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.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de evidencia fue moderada, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

**Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:**

1. El GEG consideró importante señalar que la deficiencia de hierro es un factor agravante de la insuficiencia cardíaca por lo que debe ser corregido como parte del manejo de la enfermedad, esto en relación a las recomendaciones de las GPC NICE (2018) (34) y de la GPC de la *European Society of Cardiology* (ESC) (12).

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendaciones:**

1. 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 para el tratamiento de la enfermedad.

**Recomendación fuerte en contra**

**Calidad de la evidencia: Moderada ( $\oplus\oplus\oplus\ominus$ )**

**Puntos de buena práctica clínica:**

2. En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) y deficiencia de hierro, considerar administrar hierro parenteral según disponibilidad y de acuerdo a protocolos locales.