

**Pregunta 2: En personas con ERC, ¿cuál de las pruebas o las combinaciones de pruebas es la mejor para diagnosticar anemia por déficit de hierro?**

**Resumen de la evidencia**

La anemia en pacientes con ERC contribuye a una eritropoyesis restringida por déficit de hierro. Esto debido a la reducción de la absorción intestinal del hierro, a una deficiencia funcional del hierro (es decir, a no existir un adecuado funcionamiento del hierro a pesar de reservas adecuadas en el cuerpo), y algunas pérdidas de sangre durante la hemodiálisis.

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

La guía NICE recomienda, para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, usar el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor a 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas. Si no es posible, recomienda usar el contenido de Hb reticulocítica (CHr) menor a 29 pg, o pruebas equivalentes como el equivalente de Hb reticulocítica. Si estas pruebas no están disponibles o la persona tiene talasemia o rasgo de talasemia, recomienda usar la combinación de saturación de transferrina (23) menor a 20% y ferritina sérica (SF) menor a 100 microgramos/litro. Además, no recomienda solicitar la TSAT o SF solas.

**Tabla Nº 10. Definición de las pruebas diagnósticas para deficiencia de hierro**

PRUEBA	DEFINICIÓN
Ferritina sérica (SF)	Medición de los depósitos de hierro encontrados en sangre
Hierro sérico	Hierro circulante. Bajo en deficiencia de hierro
Capacidad de unión total a hierro sérico (TIBC)	La cantidad de proteína circulante capaz de unirse al hierro (transferrina). Elevada en la deficiencia de hierro
Saturación de la transferrina (23)	El porcentaje de sitios de unión de transferrina ocupados por hierro. Bajo en la deficiencia de hierro.
Contenido de hemoglobina en reticulocitos (CHr)	Medición de la cantidad de hierro disponible en la médula ósea cuando los nuevos glóbulos rojos fueron producidos.
Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC)	En deficiencia de hierro, más células tienen bajo contenido de Hb y son hipocrómicas; este es el porcentaje de todas las células rojas que son hipocrómicas. Los especímenes de sangre completa (FBC) deben ser procesados rápidamente (dentro de las 6 horas) para evitar la hinchazón de los glóbulos rojos que puede dar un resultado positivo falso.
Receptor soluble de transferrina (sTfR)	Un receptor que se expresa en la membrana de los glóbulos rojos. Los receptores pueden salir de las células sanguíneas y detectarse en el suero. Si los pacientes tienen deficiencia de hierro, expresan más receptores de transferrina en los glóbulos rojos.

**Tabla N° 11. Puntos de corte considerados por NICE (2015) para cada prueba diagnóstica para anemia por deficiencia de hierro**

Prueba	Punto de corte
TSAT	< 20%
SF	< 100 microgramos/litro
CHR	< 29 pg de acuerdo con la American NKF/KDOQI Guidelines o < 32.2pg de acuerdo con la Guidelines on treatment of Renal Anaemia publicada por la sociedad japonesa de terapia dialítica
%HRC	>6% (basado en Tessitore 2001(24))
sTfR	No claro

La guía NICE formula estas recomendaciones en base a 11 estudios (24-34) (resumidos en la Tabla 41 de la guía NICE) que evaluaron las distintas pruebas diagnósticas. Estos estudios incluyen pacientes en hemodiálisis (9 estudios), en diálisis peritoneal (1 estudio) y personas con ERC sin diálisis (1 estudio). De los estudios incluidos, dos fueron ECA (32, 33) que comparaban CHR con TSAT solo o con TSAT y SF combinados. Los otros 9 fueron estudios de precisión diagnóstica (Ver Tablas 179 y 180 del apéndice K de la guía NICE):

- **Contenido de hemoglobina en reticulocitos (CHR):** Dos ECA comparan el manejo con agente estimulante de eritropoyetina (AEE) basado en CHR con otras pruebas:
  - Un ECA (32) de pacientes en hemodiálisis (n = 157) comparó el manejo de déficit de hierro basado en el uso de CHR (con punto de corte menor a 29 pg) con el manejo basado en TSAT y SF. No se encontraron diferencias significativas en la dosis de AEE en ambos grupos de comparación (DM= -82.30, IC95% = -483.18 – 318.58)
  - Otro ECA (33) de pacientes en hemodiálisis (n = 183) comparó el manejo de déficit de hierro basado en TSAT en comparación con el basado en CHR. Se encontró que se requirió menor dosis de AEE en el grupo que usó TSAT en comparación con el grupo que usó CHR (DM = -106.60, IC95% = -20.15 – -193.05). (Ver Figura 16 de Apéndices de la guía NICE 2015).

Además, la guía NICE reporta tres estudios de cohorte (24, 26, 29), que sumaron un total de 178 pacientes, y evaluaron el CHR (con punto de corte de 29 pg a 30 pg), encontrando una baja sensibilidad (rango de 10 – 73%) y una especificidad variable (rango de 36 – 100%), al tener como desenlace el incremento de la Hb en 1 g/dL del basal.

- **Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC):** Dos estudios de cohorte (24, 26) (n = 157) encontraron que el punto de corte mayor a 6% tuvo una sensibilidad variable pero alta (rango de 62 – 100%), y una especificidad variable (rango de 51 – 99%), al tener como desenlace el incremento de Hb en 1 g/dL.
- **Ferritina sérica (SF):** Mediante un metanálisis de seis estudios de cohorte (24, 26, 29-31, 34) (n = 357) usando un punto de corte menor de 100ug/L (Ver Figura 30 de Anexos de la guía NICE 2015) se mostró una sensibilidad de 39% (IC 95% = 20 – 60%) y una especificidad 81% (IC 95% 65 – 92%), considerando como desenlace el incremento de Hb en 1 g/dL (Ver Tabla 180 de Anexos de la guía NICE 2015).

- **Saturación de la transferrina (23):** NICE realizó un meta análisis de seis estudios de cohorte (24, 26, 29-31, 34) (n = 357) (Ver Figura 27 de Anexos de la guía NICE 2015). Usando un punto de corte menor a 20% se encontró una sensibilidad de 61% (IC95% = 34 - 84%) y especificidad de 78% (IC95% = 63 – 91%), considerando como desenlace el incremento de la Hb en 1 g/dL (Ver Tabla 180 de Anexos de la guía NICE 2015).
- **Combinación de TSAT/SF:** Un estudio de cohorte (28) (n = 100) mostró muy baja sensibilidad 27% y alta especificidad 92% al usar TSAT (<20%) y SF (<100 ug/L) en combinación para el diagnóstico de anemia en ERC con Hb y hematocrito. Un segundo estudio de cohorte (n = 100) (34) valoró el uso de estas pruebas en combinación y halló sensibilidad de 33% y especificidad 98% para determinar la necesidad del uso de eritropoyetina.

Se llevó a cabo una actualización de la búsqueda sistemática realizada por la guía NICE (2015), desde el 29 de septiembre del 2005 en el buscador Pubmed hasta el 31 de octubre del 2017, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado la sensibilidad, especificidad, VPP o VPN de las pruebas descritas en el diagnóstico de anemia en personas con ERC. De esta manera, se halló:

- Una cohorte de personas con ERC no dializadas con tratamiento de anemia (35) (n = 129) valoró el uso de ferritina, TSAT y heptacidina para evaluar la respuesta al hierro intravenoso, usando como desenlace el incremento de Hb en 1 g/dL. No se muestran resultados de sensibilidad, especificidad, VPP o VPN. Se mostraron áreas bajo la curva muy bajas: ferritina 0.65 (IC95%: 0.56 – 0.75), TSAT 0.67 (IC95%: 0.57 – 0.77) y heptacidina 0.67 (IC95%: 0.57 – 0.76).

Este último estudio no contradice la evidencia mostrada en la guía NICE, y no reporta valores sensibilidad ni especificidad. Por tanto, para formular la recomendación de esta pregunta, el GEG local tomo como referencia la tabla de perfil de evidencia de GRADE mostrada en la guía NICE 2015.

**Beneficios y daños de las opciones:** La evidencia muestra que, entre las pruebas evaluadas, el %HRC y CHr tienen mayores valores de sensibilidad/especificidad; mientras que la combinación de TSAT y SF tiene alta especificidad.

**Calidad de la evidencia:** Según lo valorado por la guía NICE, la evidencia evaluada para TSAT y SF tuvo calidad de evidencia de muy baja a moderada; la evidencia evaluada para CHr tuvo calidad de evidencia muy baja a baja; la evidencia evaluada para %HRC tuvo calidad de evidencia muy baja. Esto debido a que los estudios fueron mayormente observacionales, y a que el nivel de la calidad descendió por la imprecisión del efecto y el sesgo de publicación (Ver Tabla 179 del Apéndice K de la guía NICE).

**Valores y preferencias:** El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. El GEG-Local consideró que los pacientes no tendrían una preferencia marcada por alguna de las pruebas diagnósticas de deficiencia de hierro.

**Aceptabilidad y factibilidad:** El GEG-Local consideró que no todas las pruebas diagnósticas están disponibles en todos los centros de EsSalud, por lo cual su implementación podría

incrementar los costos. Se consideró que los hospitales de EsSalud cuentan con equipos en los que se puede implementar el cálculo del %HCR, pero que actualmente las muestras de sangre son tomadas en los centros de hemodiálisis y transportadas a los hospitales para su procesamiento, lo cual puede demorar más de 6 horas, inutilizando la prueba de %HCR. Sin embargo, las pruebas de TSAT/SF y CHr sí están disponibles en los centros de hemodiálisis y en hospitales de tercer nivel.

**Uso de recursos:** El costo de las pruebas recomendadas varía entre los diversos laboratorios. No se encontraron estudios económicos internacionales ni locales que comparen los costos de estas pruebas.

**De la evidencia a la decisión:** El GEG-Local consideró que las pruebas de %HCR, combinación de TSAT/SF, y CHr presentan evidencia que apoya su uso para el diagnóstico de déficit de hierro. Sin embargo, debido a la escasa disponibilidad en algunos centros de EsSalud, se decidió realizar una recomendación débil para el uso de las pruebas con mayor sensibilidad y especificidad (SF, CHr o %HCR), sin favorecer a una de estas pruebas en particular.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Usar las pruebas con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de deficiencia de hierro en las personas con ERC y anemia		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Incertidumbre
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	Calidad de evidencia para muerte o complicaciones: muy baja a moderada
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
<b>Fuerza de la recomendación: débil a favor</b>		

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

1. El GEG-Local consideró, además de las pruebas mencionadas, plantear el uso de las constantes corpusculares como el volumen corpuscular medio (VHCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) para la sospecha de deficiencia de hierro, debido a que estas pruebas suelen ser de muy fácil acceso (se encuentran en el hemograma), y permitirían reconocer la anemia por déficit de hierro, la cual suele presentarse con glóbulos rojos con pequeños e hipocrómicos (36).
2. Aunque no existe evidencia definida respecto al intervalo de tiempo en que se deben aplicar las pruebas diagnósticas para anemia, el GEG-Local consideró adoptar la recomendación que realiza la guía NICE por consenso de expertos, sobre el uso de estas pruebas cada 3 meses.

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

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En personas con ERC, se pueden utilizar las constantes corpusculares (VHCM, CHCM) que se encuentran en el hemograma para evaluar la sospecha de déficit de hierro.
- Realice las pruebas de diagnóstico de déficit de hierro cada 3 meses para personas con ERC que no estén en hemodiálisis crónica, y cada mes para personas con ERC en hemodiálisis crónica.

**Recomendación:**

1. En personas con ERC y anemia, sugerimos que el diagnóstico de déficit de hierro se realice con alguna de las siguientes pruebas o combinaciones de pruebas:
  - La combinación de saturación de transferrina menor del 20% y ferritina sérica menor de 100 microgramos/litro (debiendo cumplir con ambos criterios), o
  - El contenido de Hb de reticulocitos (CHr) menor a 29 pg, o
  - El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor al 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas desde su extracción.

**Recomendación débil a favor**

**Calidad de evidencia, desenlace (sensibilidad y especificidad) para:**

- **Combinación TSAT y SF: muy baja a moderada**
- **CHr: baja a muy baja**
- **%HRC: muy baja (Tabla 180 del Apéndice K de la guía NICE)**