

**Pregunta 7: Con respecto a la epoetina alfa, ¿en qué dosis y con qué frecuencia debería usarse?**

### **Resumen de la evidencia**

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta. Sin embargo, los estudios en los que se basa dicha guía estaban en relación a otros tipos de eritropoyetina: darbepoetina alfa y eritropoyetina beta.

Puesto que EsSalud solo cuenta con epoetina alfa, el GEG-Local decidió realizar una búsqueda de novo de revisiones sistemáticas y ECA sobre la vía de administración de epoetina alfa, en el buscador Pubmed hasta el 31 de octubre del 2017.

Se hallaron dos revisiones sistemáticas que respondían la pregunta de interés: Kolouridis 2013 (67) que evaluó dosis, y Hahn 2017 (68) que evaluó frecuencia de uso. Ambas revisiones obtuvieron un puntaje mayor o igual 8 en el score AMSTAR, por lo cual fueron incorporadas para responder esta pregunta.

### **Dosis**

La revisión sistemática realizada por Kolouridis et al, incluyó 31 ECA (n = 12 596) realizada en pacientes con ERC elaboró un análisis de metaregresión para mortalidad por todas las causas y mortalidad por eventos cardiovasculares:

- El análisis de metaregresión que realiza para mortalidad por todas las causas resumió 11 ECA en personas con ERC (n = 4 565) y reportó un mayor riesgo de muertes por todas las causas en el grupo que recibió dosis de epoetina alfa promedio mayor a 10000 U/sem (IRR = 1.48, IC95% = 1.02 - 2.14) en comparación con el grupo de pacientes que recibió menores dosis, luego de ajustar por el nivel promedio de hemoglobina promedio alcanzado los tres primeros meses de tratamiento.
- El análisis de metaregresión para mortalidad cardiovascular (n = 4385) resumió 10 ECA, y encontró que la mortalidad por eventos cardiovasculares fue similar entre pacientes que recibían dosis de epoetina alfa mayor a 10000 U/semana (IRR = 1.38, IC95% = 0.93 - 2.03) en comparación con los pacientes que recibieron menores dosis.

### **Frecuencia**

Para la frecuencia de administración de epoetina alfa en personas con ERC en prediálisis, encontramos la revisión sistemática de Hahn 2017, está revisión incluye 14 ECA (n = 2616) y realizó metanálisis para los desenlaces: cambio en el nivel de hemoglobina, logro de hemoglobina objetivo y mortalidad.

- El metanálisis que realiza para el desenlace de mortalidad (4 ECA, n = 838) encontró que la mortalidad en el grupo que recibió epoetina alfa cada semana (2.8%) fue similar a la del grupo que lo recibió cada dos semanas (2.5%) (RR = 0.89, IC95% = 0.38 - 2.07).
- El metanálisis que realiza para el desenlace cambio de hemoglobina (4 ECA, n = 785), se encontró diferencias entre el grupo que recibió epoetina alfa cada dos semanas

(n = 375) en comparación con el grupo que lo recibió cada semana (n = 410), respecto al cambio en el nivel de hemoglobina (diferencia de medias = -0.20, IC95% = -0.33 a -0.07).

- El metanálisis que realiza para el desenlace hipertensión arterial (4 ECA, n = 838), encontró que el grupo que recibió epoetina alfa cada semana (10.0%) tuvo similar frecuencia de hipertensión en comparación con el grupo que lo recibió cada dos semanas (7.8%) (OR = 0.85, IC95% = 0.55- 1.32).

El GEG-Local decidió tomar la decisión de la frecuencia de epoetina alfa usando el metanálisis de Hahn, y tomar la decisión de la dosis promedio usando el estudio de Kolouridis.

**Beneficios y daños de las opciones:** El GEG-Local consideró que el usar dosis de mantenimiento de epoetina alfa mayores a 10000 U/semana se asocia a un incremento de la mortalidad. Asimismo, la frecuencia de las dosis tuvo similares resultados de mortalidad, cambio de nivel de hemoglobina, e hipertensión.

**Calidad de la evidencia:** La calidad de la evidencia para el metanálisis de Kolouridis fue moderada para mortalidad por todas las causas (descendió 1 nivel por inconsistencia), moderada para mortalidad cardiovascular (descendió 1 nivel por inconsistencia).

La calidad de la evidencia para el metanálisis de Hahn fue baja para mortalidad por todas las causas (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 1 nivel por imprecisión), baja para cambio el nivel de hemoglobina (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 1 nivel por inconsistencia) y muy baja para hipertensión arterial (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 2 por imprecisión) (**Anexo N°10**).

**Valores y preferencias:** El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

Asimismo, se consideró que, si bien los pacientes la dosis podrían no tener preferencias marcadas con respecto a la dosis, sí podrían preferir una frecuencia de dosis cada dos semanas en lugar de semanal, debido a que implicaría una menor inversión de tiempo.

**Aceptabilidad y factibilidad:** El GEG-Local refirió que suelen utilizar dosis de inducción de epoetina alfa en base a dosis por kilogramo por persona. Sin embargo, los especialistas podrían aceptar una dosis distinta, si es que se les explica sus beneficios y riesgos.

Con respecto a la frecuencia, actualmente se prescribe para los pacientes con ERC en no hemodiálisis una vez por semana.

**Uso de recursos:** El GEG-Local consideró que las opciones de dosis no implican un uso de recursos mucho mayor para EsSalud. Con respecto a la frecuencia de dosis, la frecuencia semanal implicaría un mayor uso de recursos en comparación con la frecuencia cada dos semanas.

**De la evidencia a la toma de decisión:** El GEG-Local consideró que mantener una dosis de epoetina menor a 10000 U/sem ha demostrado disminuir a mortalidad, con una calidad de evidencia moderada. Además, esta opción no iría contra la factibilidad, valores y preferencias de los pacientes, o el uso de recursos. Por ello, se decidió catalogar a la recomendación como fuerte.

Con respecto a la frecuencia de administración las preferencias del paciente, se consideró que la frecuencia de una vez por semana y la frecuencia de dos veces por semana no presentan diferencias con respecto a mortalidad, cambio de nivel de hemoglobina, e hipertensión. Sin embargo, la frecuencia actual es de una vez por semana, aunque el uso de recursos y las preferencias de los pacientes apoyarían una frecuencia de una vez cada dos semanas. Por ello, se decidió recomendar recibir la epoetina alfa una vez por semana o cada dos semanas, valorando la severidad de la anemia del paciente.

<b>Tabla de la evidencia a la decisión</b>		
<b>Opción: Mantener una dosis no mayor a 10,000 U/sem de epoetina alfa</b>		
<b>Dominios de decisión</b>	<b>Dirección</b>	<b>Juicio</b>
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular : 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: fuerte</b>		

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Administrar epoetina alfa a pacientes que requieran AEE una vez por semana o cada dos semanas		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	aumento de hemoglobina y mortalidad: baja ⊕⊕⊖⊖ hipertensión arterial: ⊕⊖⊖⊖
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
Fuerza de la recomendación: débil		

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

**Recomendación:**

1. En personas con ERC y anemia, en tratamiento con epoetina alfa, recomendamos mantener una dosis promedio de epoetina menor a 10000 unidades/semana.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de evidencia para:**

- Mortalidad por todas las causas: moderada ⊕⊕⊕⊖
- Mortalidad cardiovascular : moderada ⊕⊕⊕⊖ (Anexo N°10)

2. En personas con ERC en prediálisis y anemia, sugerimos administrar la epoetina alfa con una frecuencia de dosis de una vez por semana o una vez cada dos semanas, valorando la severidad de la anemia del paciente.

**Recomendación débil**

**Calidad de evidencia para:**

- aumento de hemoglobina: baja
- mortalidad: baja
- hipertensión arterial: muy baja (Anexo N°10)