

Pregunta 8: ¿Cuál debe ser el nivel objetivo de hemoglobina a alcanzar con el tratamiento de AEE?

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.

La guía NICE recomienda mantener el rango objetivo de Hb entre 10.0 y 12.0 g/dL en personas con ERC. Para ello, NICE realiza diversos meta-análisis, para los siguientes desenlaces:

- Para la comparación de Hb > 12 g/dL versus Hb de 10 a 12 g/dL, en pacientes con ERC no en hemodiálisis (Tabla 62 – Guía NICE 2015 version in extensa):
 - Mortalidad por todas causas: se realizó un metaanálisis de 6 ECA (n = 686) (69). El grupo con Hb objetivo > 12 g/dL tuvo una mortalidad similar (15.0%) en comparación al grupo con una Hb objetivo de 10 a 12 g/dL (13.8%) (HR = 1.10, IC95% = 0.97 - 1.24).
 - Mortalidad cardiovascular: se realizó un metaanálisis de 2 ECA (n = 675) (70). El grupo con Hb objetivo > 12 g/dL (4.5%) presentó una mortalidad cardiovascular similar en comparación con el grupo de Hb 10 a 12 g/dL (3.0%) (RR = 1.5, IC95% = 0.69 – 3.33).
 - Desenlace compuesto (muerte, hospitalizaciones por falla cardíaca aguda): se basó en 3 ECA (n = 6073). El grupo con Hb > 12 g/dL tuvo una mayor probabilidad de eventos (26.9%) en comparación con el grupo de Hb 10 a 12 g/dL (24.5%) (HR = 1.1, IC95% = 1.00 – 1.21).
 - Inicio de diálisis : se basó en 4 ECA (n = 1077) (70-73). El grupo con Hb > 12 g/dL tuvo una mayor riesgo de inicio de diálisis (30.3%) en comparación con el grupo de Hb 10 a 12 g/dL (25.6%) (RR = 1.2, IC95% = 1.00 – 1.44).
 - Accidente cerebrovascular: se basó en 3 ECA (n = 6073) (70, 74, 75). Se encontró una mayor probabilidad de accidente cerebrovascular en el grupo con Hb > 12 g/dL (4.2%) en comparación con el grupo con menor Hb 10 – 12 g/dL (2.4%) (HR = 1.69, IC95% = 1.28 – 2.24)
 - Hipertensión: se basó en 5 ECA (n = 5353) (70, 73, 74, 76) realizados en pacientes con ERC en no hemodiálisis, que muestran un aumento en el riesgo de hipertensión en el grupo con Hb > 12 g/dL (24.8%) en comparación con el grupo con menor Hb 10 – 12 g/dL (21.4%) (RR = 1.16, IC95% = 1.05 – 1.27).
- Para la comparación Hb > 12 g/dL versus Hb de 10 a 12 g/dL, en pacientes con ERC en hemodiálisis (Tabla 64 – Guía NICE 2015 version in extensa).
 - Mortalidad por todas causas: se basó en 3 ECA (n = 1723). El grupo con Hb > 12 g/dL tuvo un mayor riesgo no significativo (25.6%) en comparación del grupo con una Hb de 10 a 12 g/dL (22.2%) (RR = 1.11, IC95% = 0.88-1.40).
 - Mortalidad cardiovascular: se basó en 3 ECA (n = 2173) El grupo con Hb > 12 g/dL tuvo un incremento no significativo el riesgo de mortalidad

- cardiovascular (14.5%) en comparación con el grupo de Hb 10 a 12 g/dL (13.6%) (RR = 1.07, IC95% = 0.87 – 1.31).
- Hipertensión: se basó en 1 ECA (n = 596) muestra un aumento en el riesgo de hipertensión no significativo en el grupo con con Hb > 12 g/dL (40.5%) en comparación con el grupo con menor Hb 10 – 12 g/dL (36.7%) (RR = 1.11, IC95% = 0.90 – 1.35).
 - Para la comparación Hb de 10 a 12 g/dL vs Hb < 10 g/Dl , en pacientes con ERC en no hemodiálisis (Tabla 63 – Guía NICE 2015 version in extensa) se basaron en un ECA (n = 196) (77) para los siguientes tres desenlaces
 - **Mortalidad por todas causas:** El grupo con Hb de 10 a 12 g/dl tuvo un menor riesgo de mortalidad no significativo (1.6%) en comparación del grupo con una Hb < 10 g/dL (3.8%) (HR = 0.41, IC95% = 0.05-3.46).
 - **Mortalidad cardiovascular:** El grupo con Hb 10 a 12 g/dl (n = 65) tuvo una media mortalidad cardiovascular menor en comparación con el grupo de Hb < a 10 g/dL (MD = 0.86 , IC95% = 1.55 – 3.27).
 - **Inicio de diálisis :** El grupo con Hb 10 a 12 g/dl tuvo una menor riesgo no significativo de inicio de diálisis (44.6%) en comparación con el grupo de Hb < 10 g/dL (46.2%) (RR = 0.97, IC95% = 0.70 – 1.34).
 - **Hipertensión:** Se muestra un aumento en el riesgo de hipertensión en el grupo con con Hb 10 a 12 g/dL (21.5%) en comparación con el grupo de Hb < 10 g/dL (6.8%) (RR = 3.16, IC95% = 1.44 – 6.91).

Se realizó una actualización de la búsqueda de la guía NICE 2011, desde el 06 de agosto del 2010 hasta el 31 de octubre del 2017, encontrando 2 revisiones sistemáticas (78, 79). Luego de evaluar la calidad aplicando el instrumento de AMSTAR, la revisión sistemática de Collister fue excluida por tener un puntaje menor a 8 (**Anexo N°8**).

La revisión sistemática de Jing et al del 2012 (79) incluye 24 ECA (n = 9 859) para evaluar los resultados clínicos en las personas con ERC y anemia. Esta revisión sistemática mostró los siguientes resultados:

- El metaanálisis para el desenlace de mortalidad por todas causas resumió en 18 ECA (n =9859) detectó un riesgo similar en el grupo de Hb cercana a 13 g/dL (15.0%) en comparación al grupo de Hb cercana a 10 g/dL (13.8%) (RR = 1.10, IC95% = 1.00 – 1.21, p=0.05).
- El metaanálisis para el desenlace de accidente cerebrovascular, 4 ECA (n = 6792) reportó un mayor riesgo del evento en el grupo con hemoglobina cercana a 13 g/dl (3.8%) en comparación al grupo de Hb cercana a 10 g/dL (2.2%) (RR = 1.7, IC95% = 1.31 – 2.29)
- El metaanálisis para el desenlace incremento de hospitalizaciones resumió en 3 ECA (n =2756) reportó un mayor riesgo de hospitalizaciones el grupo con hemoglobina cercana a 13 g/dl (59.4%) en comparación con el grupo de Hb cercana a 10 g/dL (55.5%) (RR = 1.07, IC95% = 1.01 – 1.14)

El GEG-Local decidió tomar la recomendación en base al resumen de la evidencia reportada por la guía NICE, debido a que dicha guía realiza una comparación adicional con la Hb menor

a 10 g/dL, que no es realizada por la revisión sistemática encontrada en la actualización de la evidencia.

Respecto a la información reportada por NICE sobre el nivel de hemoglobina objetivo en pacientes con ERC en hemodiálisis, no se reportaron diferencias en los desenlaces de interés establecidos por el GEG-Local (mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular), por lo cual el GEG-Local decidió no generar una recomendación específica para esta población.

Beneficios y daños de las opciones: Tener una Hb objetivo > 12 g/dL en el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC rango respecto a una Hb de 10 – 12 g/dL aumento el riesgo de muertes y hospitalizaciones por falla cardíaca aguda, el inicio de diálisis, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial. Respecto a mantener una Hb objetivo < 10 g/dL, tener una Hb de 10 – 12 g/dL disminuyó el riesgo de inicio de diálisis, sin embargo aumenta la incidencia de hipertensión arterial.

Calidad de la evidencia: La calidad de la evidencia reportada para la comparación Hb objetivo > 12 g/Dl vs Hb de 10 – 12 g/Dl, en los pacientes con ERC no en hemodiálisis fue: muy baja, para mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, moderada para desenlaces compuestos, muy baja para inicio de hemodiálisis, moderada para accidente cerebro vascular y baja para hipertensión arterial (Tabla 62 – Guía NICE 2015)

Para pacientes en hemodiálisis fue: muy baja, para mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular, muy baja para hipertensión arterial (Tabla 64 – Guía NICE 2015).

Para la comparación Hb objetivo de 10 – 12 g/Dl vs Hb < 10 g/dL, en los pacientes con ERC no en hemodiálisis fue: muy baja, para mortalidad por todas las causas, muy baja para inicio de hemodiálisis y moderada para hipertensión arterial (Tabla 63 – Guía NICE 2015)

Para el metanálisis de Jing et al, es moderada para mortalidad por todas las causas (descendió 1 nivel por evidencia indirecta), moderada para evento cardiovascular (descendió 1 nivel por evidencia indirecta), moderada para incremento de hospitalizaciones cardiovascular (descendió 1 nivel por evidencia indirecta). **(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.

Los pacientes no expresaron alguna preferencia por alguno de los valores de hemoglobina, sin embargo, hicieron énfasis en el control periódico y evaluación clínica del médico sobre la respuesta del tratamiento que reciben y el logro de la hemoglobina objetivo.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que mantener una Hb objetivo entre 10.0 y 12.0 g/dL era aceptable y factible, porque en la actualidad manejan como objetivo terapéutico una hemoglobina similar (usualmente entre 11.0 y 13.0 g/dL).

Uso de recursos: Una evaluación económica realizada con una cohorte de personas mayores de 30 años del estudio NHANES III (80) con ERC en estadios 3-4 y anemia comparo el costo-efectividad incremental (ICER), en los pacientes con niveles de Hb objetivo de 10 g/dL a 13 g/dL a incrementos de 0.5 g/dL. El estudio encontró que lograr a una Hb objetivo de 10 g/dL resultó en un ICER de \$ 32 111 en comparación con ningún tratamiento y el una Hb objetivo

de 10.5 g/dL resultó en un ICER de \$ 32 475 en comparación con un objetivo de Hb de 10 g/dL. Los QALY aumentaron a 4.63 para un objetivo de Hb de 10 g/dL y a 4.75 para un objetivo de 10.5 g/dL o 11 g/dL. Cualquier objetivo de tratamiento superior a 11 g/dL aumentó los costos médicos y disminuyó los QALY.

De la evidencia a la decisión: Tras valorar los cuatro parámetros de GRADE, se observaron mayores beneficios para las personas con ERC y anemia un mejor uso de recursos y la calidad de evidencia moderada para la disminución de la mortalidad por todas las causas. El GEG-Local de la guía recomienda mantener una hemoglobina de 10 – 12 g/dL en las personas con ERC y anemia en tratamiento.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Mantener una hemoglobina de 10 – 12 g/dL en las personas con ERC y anemia en tratamiento		
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?	Cambio del nivel de hemoglobina: baja ⊕⊕⊖⊖ Mortalidad: baja ⊕⊕⊖⊖ Logro de hemoglobina objetivo: muy baja ⊕⊖⊖⊖
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 a favor		

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local de la guía he de considerar que tras observar que el paciente con ERC y anemia en tratamiento muestra una tendencia progresiva de disminuir sus niveles de Hb(en un control tiene 11 en el siguiente 10.5 , no esperar a que siga disminuyendo sino que si se observa una tendencia de disminución Hb , corregir el tratamiento, sin importar que aún se encuentre dentro del rango.
2. valores de hemoglobina objetivo por debajo del rango establecido a pesar de haber realizado un aumento de la dosis de epoetina alfa de tratamiento, balanceando el riesgo beneficio para el paciente por alguna comorbilidad o condición clínica individual de cada paciente.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En personas con ERC y anemia, recomendamos mantener una Hb objetivo entre 10.0 y 12.0 g/dL.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia para:

- **Mortalidad por todas las causas: moderada ⊕⊕⊕⊖**
- **Evento cardiovascular STROKE: moderada ⊕⊕⊕⊖**
- **Incremento hospitalizaciones: moderada ⊕⊕⊕⊖ (Anexo N°10)**

Puntos de buenas prácticas clínicas

- Para mantener el nivel de Hb dentro del rango objetivo, no espere hasta que los niveles de Hb estén por debajo del objetivo terapéutico para ajustar el tratamiento. Se debe ajustar el tratamiento si observa una caída progresiva del nivel de Hb, a pesar de mantenerse dentro del rango objetivo.
- Evalúe aceptar niveles de Hb debajo de los objetivos terapéuticos si se requiere altas dosis de epoetina alfa para alcanzar los niveles objetivo, o si no alcanza niveles objetivo, a pesar de administrar una dosis mayor.