

EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO- RENAL EN EL PACIENTE ADULTO



**JULIAN DARIO ÑAÑEZ
RESIDENTE 2º AÑO
MEDICINA INTERNA
AREA FORMATIVA INTEGRAL
UNIVERSIDAD DEL CAUCA**

RESUMEN - ARTICULO

EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO-RENAL EN EL PACIENTE ADULTO

Revisión narrativa con rigor metodológico.

Ñañez JD, Vargas H



EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN EL MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO-RENAL EN EL PACIENTE ADULTO (Revisión narrativa)

Departamento Medicina - Universidad del Cauca, 2013

1

EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO-RENAL EN EL PACIENTE ADULTO

Ñañez Paz Julián Darío *, Vargas Uribeochea Hernando**

RESUMEN

INTRODUCCION.

La anemia es considerada un factor de pobre pronóstico en pacientes con cuadros falla cardíaca y enfermedad renal crónica. Este estudio busca determinar si la corrección de la anemia con el uso de factores estimulantes de la eritropoyesis pudiese tener un impacto benéfico sobre diversos resultados clínicos en este grupo de pacientes.

METODOS.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed y ScienceDirect de ensayos clínicos controlados realizados desde el año 2002 hasta el 2013, que investigaran los efectos esta terapia en adultos con anemia asociada a Falla Cardíaca y disfunción renal moderada y su efecto sobre los niveles de hemoglobina, mortalidad por todas las causas, tolerancia al Ejercicio y mejoría de la clase funcional.

RESULTADOS.

Se incluyeron 11 ensayos clínicos con un total de 3113 participantes, empleando Eritropoyetina y Darbapoyetina respectivamente aunque tan solo 6 emplearon la técnica "doble ciego". Todos los estudios mostraron un incremento estadísticamente significativo de los niveles de hemoglobina en el grupo de intervención. 6 estudios encontraron que solo 334 y 337 sujetos pertenecientes al grupo de intervención y control respectivamente, requirieron ser hospitalizados. En 5 trabajos se observaron 483 y 493 muertes en el grupo de tratamiento y placebo respectivamente. 7 estudios mostraron una disminución estadísticamente significativa de la clase funcional con el empleo de esta terapia. 4 estudios lograron determinar un incremento significativo de la duración del ejercicio en el grupo de intervención.

CONCLUSIONES.

Los resultados encontrados sugieren que el uso de esta terapia tiene un impacto positivo en la corrección de la anemia, moderada reducción en el número de pacientes hospitalizados, mejoría de la clase funcional y tolerancia al ejercicio, resultados que deben ser tenidos en cuenta para la implementación de guías claras para el manejo integral del Síndrome de Anemia Cardio - Renal.

*Residente Segundo Año, Especialización en Medicina Interna Universidad del Cauca, Popayán, Colombia ** Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. M.Sc en Epidemiología. Profesor asistente. Departamento de Medicina Interna Universidad del Cauca, Popayán, Colombia Correspondencia: jnpaz@unicauca.edu.co. Carrera 10 # 1N - 03. Barrio Modelo. Popayán, Cauca, Colombia.

ANTECEDENTES

DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO

- ✓ Prevalencia – Falla Cardíaca (> 65 años) = 10 %
- ✓ Riesgo de Muerte – 60 días Poshospitalización = 30 – 60 %
- ✓ 34 % cursan falla cardíaca tienen anemia
- ✓ Val – HeFT = Hb < 12.8 g/dL → Mayor Riesgo muerte
- ✓ Anemia / Falla Cardíaca = Multifactorial
- ✓ 20 – 60 % - Falla cardíaca → Concomita ERC
- ✓ Prevalencia ERC = 13 – 16 % P. Desarrollados

CÓMO PUEDE FUNCIONAR ESTA INTERVENCIÓN ?

- SOLVD / Falla Cardíaca = 1 % Descenso HCT / ICC → Tasa / Mortalidad ↑ 2,7 %
- Mayor Progresión ERC → Mayor Frecuencia Anemia (↓ EPO)

POR QUÉ ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN NARRATIVA ?

- Síndrome de Anemia Cardio – Renal = Patología emergente
- Sin disponibilidad de guías claras de manejo
- Anemia = Nuevo Blanco Terapéutico

OBJETIVOS

GENERAL

- Evaluar el impacto sobre los parámetros clínicos y de laboratorio, del uso de los factores estimulantes de la eritropoyesis (FES), en el manejo de la anemia asociada al Síndrome Cardio – Renal en el paciente adulto.

ESPECIFICOS

- Establecer la eficacia de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el restablecimiento de niveles adecuados de hemoglobina en los pacientes adultos con anemia secundaria al síndrome Cardio-renal.
- Evaluar el impacto de esta terapia con relación al número de pacientes hospitalizados o duración de la estancia hospitalaria.
- Estudiar el efecto de los estimulantes de la eritropoyesis (EEP) sobre la mortalidad.
- Determinar la influencia de estos fármacos con relación a la tolerancia a ejercicio y mejoría de la clase funcional.

TIPOS DE ESTUDIOS A INCLUIR.

Ensayos Clínicos Controlados

Idioma Inglés

Enero 1 /2002 – Julio 1 / 2013

Efectos de los EEP / Hemoglobina

Resultados clínicos

TIPOS DE PARTICIPANTES A INCLUIR.

- ✓ Adultos (mayores de 18 años)
- ✓ Anemia secundaria SCR / Falla Cardíaca

TIPOS DE INTERVENCIONES A INCLUIR.

EEP = Estimulantes de la Eritropoyesis

Aprobados por la FDA

Eritropoyetina, Darbopoyetina, Epoietina

Uso concomitante de Ferroterapia o no

Comparaciones con grupos placebo o no

Desenlace Primario.

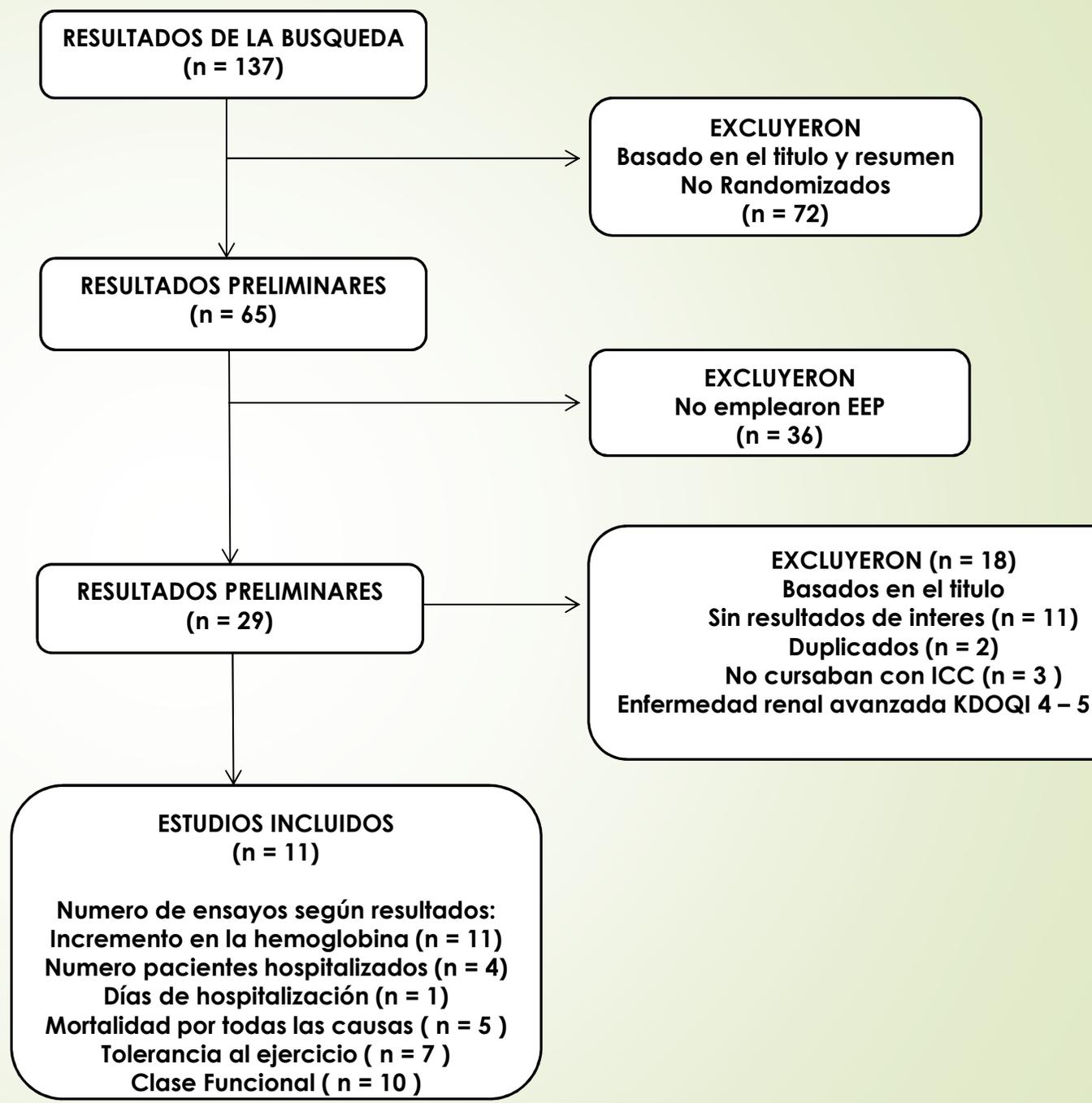
- Restablecimiento de los niveles adecuados de hemoglobina y corrección de la anemia

Desenlaces Secundarios.

- Impacto con relación al número de pacientes hospitalizados o la duración de la estancia hospitalaria.
- Efecto sobre la disminución de la mortalidad por todas las causas.
- Incremento en la tolerancia al ejercicio.
- Mejoría de la clase funcional.

ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA UTILIZADAS PARA LA LOCALIZACION DE LA EVIDENCIA.

BASES DE DATOS = PUBMED – SCIENCE DIRECT
TERMINOS MESH
CARDIO-RENAL SYNDROME (CRAS)
RENO-CARDIAC SYNDROME
ANEMIA & HEART FAILURE / CHRONIC KIDNEY
DISEASE
ERYTHROPOIESIS STIMULATING AGENTS (ESA).



EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA (RIESGO DE SESGO)

ESTUDIO MINIO	Silverberg 2001 ³¹	Mancini 2003 ³²	Cleland 2005 ³³	Palazzuoli 2006 ³⁴	Palazzuoli 2007 ³⁵	Ponikowski 2007 ³⁶	Veldhuisen 2007 ³⁷	Parissis 2008 ³⁸	Ghali 2008 ³⁹	Zilberman 2007 ⁴⁰	Swe 20
1	-	?	+	+	+	+	+	?	+	-	
2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	
3	-	-	?	+	?	?	?	-	-	-	
4	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	

- **SESGO DE SELECCIÓN.** Generación de la secuencia. / Ocultamiento de la asignación.
- **SESGO DE REALIZACIÓN.** Cegamiento de los participantes y del personal.
- **SESGO DE DETECCIÓN.** Cegamiento de los evaluadores del resultado.
- **SESGO DE DESGASTE.** Datos de resultados incompletos.
- **SESGO DE NOTIFICACIÓN.** Notificación selectiva de los resultados.
- **OTROS SESGOS.**

CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

AUTOR	AÑO	POBLACION	INTERVENCION		PROMEDIO DE PROMEDIO DE EDAD		FEVI %		DEFINICION ANEMIA gr/dL	EEP	HIERRO		HEMOGLOBINA OBJETIVO gr/dL	SEGUIMIE MESES
			Control	EEP	Control	EEP	Control	EEP			SI	NO		
Berg ³¹	2001	32	16	16	72	75	28	31	10 - 11.5	EPO	X		>12.5	8.2
Li ³²	2003	23	8	15	63	87	21	24	HCT < 35 %	EPO - Alfa	X		Hct>45%	3
Li ³³	2005	63	39	24	74	69	28	34	< 12.5	Darbopoyetina		X	NE	2
Li ³⁴	2006	38	18	20	75	72	28	28	< 11	EPO - Beta	X		11.5 - 12	3 - 9
Li ³⁵	2007	51	25	26	72	74	31	30	< 11.5	EPO - Beta	X		12 - 12.5	4 - 8
Wski ³⁶	2007	41	22	19	72	70	< 40 %		9 - 12	Darbopoyetina	X		13 - 15	6
ldhuisen ³⁷	2007	165	55	110	71	71	27	29	9 - 12	Darbopoyetina	X		13 - 15	6
³⁸	2008	32	11	21	69	72	28	26	< 12.5	Darbopoyetina	X		13 - 15	3
³⁹	2008	319	157	162	69	68	36	35	9 - 12	Darbopoyetina	X		14	12
an ⁴⁰	2007	38	38		75		< 40 %		< 12	EPO	X		13	3
Berg ⁴⁵	2013	2278	1142	1136	71	72	30	31	9 - 12	Darbopoyetina	X		13	28

Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo

Estimulantes de la Eritropoyesis

No Especificado

IMPACTO DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA

AUTOR	AÑO	POBLACION	INTERVENCION		PROMEDIO DE EDAD		EEP	HIERRO VIA	HEMOGLOBINA PRETRATAMIENTO gr/dL	HEMOGLOBINA POSTRATAMIENTO gr/dL	VALOR DE P	SEGUIMIENTO
			Control	EEP	Control	EEP						
Arg 31	2001	32	16	16	72	75	EPO	EV	10.3 ± 1.2	12.9 ± 1.1	P < 0.0001	
i 32	2003	23	8	15	63	87	EPO - Alfa	VO	11.0 ± 0.6	14.3 ± 1.2	P < 0.0001	
33	2005	24	39	24	74	69	Darbopoyetina	---	11.5 ± 0.8	13.5 ± 1.1	NE	
oli 34	2006	38	18	20	75	72	EPO - Beta	VO	10.4 ± 0.6	12.4 ± 0.8	P < 0.01	
oli 35	2007	51	25	26	72	74	EPO - Beta	VO	10.4 ± 0.6	12.4 ± 0.8	P < 0.01	
vski 36	2007	41	22	19	72	70	Darbopoyetina	VO	11.8 ± 0.2	13.9 ± 0.4	P < 0.005	
dhuisen	2007	165	55	110	71	71	Darbopoyetina	VO	11.5 ± 0.7	13.3 ± 1.2	P < 0.05	
38	2008	32	11	21	69	72	Darbopoyetina	VO	11.0 ± 0.8	12.8 ± 1.3	P 0.09	
	2008	319	157	162	69	68	Darbopoyetina	VO	11.5	13.4	P < 0.001	
an 40	2007	38	38		75		EPO	VO	10.4 ± 0.8	12.3 ± 1.2	P < 0.001	
erg 65	2013	2278	1142	1136	71	72	Darbopoyetina	VO / EV	11.15 ± 0.6	12.4 ± 1.0	P < 0.001	

Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo

Estimulantes de la Eritropoyesis

no Especificado

De Administración = EV (ENDOVENOSO) - VO (VIA ORAL)

AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS E IMPACTO SOBRE EL NUMERO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS O DURACION DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

AUTOR	AÑO	POBLACION	INTERVENCION		PROMEDIO DE EDAD		EEP	HIERRO VIA	PACIENTES HOSPITALIZADOS (NUMERO)		ESTANCIA HOSPITALARIA PRETRATAMIENTO (DIAS)		ESTANCIA HOSPITALARIA POSTRATAMIENTO (DIAS)		VALOR DE P
			Control	EEP	Control	EEP			Control	EEP	Control	EEP	Control	EEP	
Arg 31	2001	32	16	16	72	75	EPO	EV	NE		9.9 ± 4.8	13.8 ± 7.2	15.6 ± 9.8	2.9 ± 6.6	P < 0.0001
32	2003	23	8	15	63	87	EPO - Alfa	VO	1	4	NE	NE	NE	NE	NE
33	2005	24	39	24	74	69	Darbopoyetina	---	NE		NE	NE	NE	NE	NE
oli 34	2006	38	18	20	75	72	EPO - Beta	VO	8	4	NE	NE	NE	NE	NE
oli 35	2007	51	25	26	72	74	EPO - Beta	VO	8	4	NE	NE	NE	NE	NE
ski 36	2007	41	22	19	72	70	Darbopoyetina	VO	9	4	NE	NE	NE	NE	NE
dhuisen 37	2007	165	55	110	71	71	Darbopoyetina	VO	NE		NE	NE	NE	NE	NE
38	2008	32	11	21	69	72	Darbopoyetina	VO	NE		NE	NE	NE	NE	NE
	2008	319	157	162	69	68	Darbopoyetina	VO	NE		NE	NE	NE	NE	NE
n 40	2007	38	38		75		EPO	VO	NE		NE	NE	NE	NE	NE
rg 45	2013	2278	1142	1136	71	72	Darbopoyetina	VO / EV	311	314	NE	NE	NE	NE	NE

o especificado

tracción de eyección del Ventrículo Izquierdo

estimulantes de la Eritropoyesis

De Administración = EV (ENDOVENOSO) – VO (VIA ORAL)

MORTALIDAD Y MEJORA DE LA HEMOGLOBINA EN PACIENTES ANEMICOS CON FALLA CARDIACA Y/O SINDROME CARDIORENAL.

AUTOR	AÑO	POBLACION	INTERVENCION		PROMEDIO DE EDAD		EEP	HEMOGLOBINA PRETRATAMIENTO gr/dL	HEMOGLOBINA POSTRATAMIENTO gr/dL	VALOR DE P	MORTALIDAD* N° PACIENTES		SEGUIMIENTO MES
			Control	EEP	Control	EEP					Control	EEP	
g 31	2001	32	16	16	72	75	EPO	10.3 ± 1.2	12.9 ± 1.1	P < 0.0001	4	0	8.2
32	2003	23	8	15	63	87	EPO - Alfa	11.0 ± 0.6	14.3 ± 1.2	P < 0.0001	NE		3
33	2005	24	39	24	74	69	Darbopoyetina	11.5 ± 0.8	13.5 ± 1.1	NE	NE		2
li 34	2006	38	18	20	75	72	EPO - Beta	10.4 ± 0.6	12.4 ± 0.8	P < 0.01	2	1	3-9
li 35	2007	51	25	26	72	74	EPO - Beta	10.4 ± 0.6	12.4 ± 0.8	P < 0.01	NE		4-8
ski 36	2007	41	22	19	72	70	Darbopoyetina	11.8 ± 0.2	13.9 ± 0.4	P < 0.005	1	1	6
dhuisen 37	2007	165	55	110	71	71	Darbopoyetina	11.5 ± 0.7	13.3 ± 1.2	P < 0.05	0	6	6
38	2008	32	11	21	69	72	Darbopoyetina	11.0 ± 0.8	12.8 ± 1.3	P 0.09	NE		3
	2008	319	157	162	69	68	Darbopoyetina	11.5	13.4	P < 0.001	18	11	12
n 40	2007	38	38		75		EPO	10.4 ± 0.8	12.3 ± 1.2	P < 0.001	NE		3
rg 45	2013	2278	1142	1136	71	72	Darbopoyetina	11.15 ± 0.6	12.4 ± 1.0	P < 0.001	458	474	28

*especificado
 racción de eyección del Ventriculo Izquierdo
 timulantes de la Eritropoyesis
 dad Por Todas Las Causas - N° (Número de Pacientes)*

DISCUSION

Pacientes de edad avanzada
Grados moderados de disfunción renal
Pobre clase funcional
Impacto positivo sobre los resultados clínicos
La mortalidad fue ligeramente mayor en el grupo control excepto en 1 estudio

- Mejoría de la FEVI
- Disminuye la remodelación ventricular
- Disminuye los niveles de BNP
- Evita la apoptosis miocárdica
- Estimula la neovascularización
- Ferroterapia – Estrategia Racional
- Niveles seguros predefinidos de hemoglobina

LIMITACIONES

Heterogeneidad estadística
Diferencias entre regímenes
Criterios definitorios de enfermedad
Factores confusores

IMPlicACIONES PARA LA PRÁCTICA E INVESTIGACION.

- Implementación de protocolos
- Investigaciones en la práctica clínica
- Ámbito local y nacional

CONFLICTO DE INTERES.

- Sin apoyo de fuentes externas
- Sin conflictos de interés

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- ▶ Los estudios valorados en este trabajo proporcionan una sólida evidencia para considerar que los agentes estimulantes de la eritropoyesis constituyen una excelente alternativa para el manejo de la anemia asociada al Síndrome Cardio – Renal, con un efecto benéfico en el restablecimiento de los niveles adecuados de hemoglobina, mejoría de la clase funcional y tolerancia al ejercicio asociado a un impacto estadísticamente significativo en resultados clínicos tales como el número de pacientes hospitalizados, sin poderse establecer todavía si genera un impacto relevante en la disminución de la mortalidad. No obstante estos aspectos deben ser tenidos en cuenta a futuro para la implementación de guías claras para el manejo de esta emergente patología y el desarrollo de nuevos estudios que permitan establecer de una forma más clara la seguridad, ventajas y riesgos asociados al uso de esta terapia.



GRACIAS