



## **Anemia y Respuesta en el Paciente Crítico**

**Manuel Muñoz - España  
Medicina Transfusional**

**Facultad de Medicina, Universidad de Málaga**

Lo primero que tenemos que plantear es si realmente es un problema importante o no. Yo creo que sí. En el estudio CRIT que se hizo en 284 UCIs en Estados Unidos se observó que la hemoglobina de ingreso era de 11 gr y que el 65% de los pacientes estaban anémicos. En el estudio ABC en las UCIs de Europa observamos la misma hemoglobina de ingreso pero casi un 30% de los pacientes ingresados venían con una anemia grave, una hemoglobina por debajo de 10; finalmente, en el estudio ATICS que se hizo en las UCIs de Escocia vemos la misma hemoglobina en ingreso pero que casi el 90% de los pacientes cuando salen de la unidad de cuidado intensivo tienen anemia; por tanto, parece que es un problema importante.

Me gusta mucho esta gráfica del estudio ABC porque independientemente de la hemoglobina de ingreso todos los pacientes que sobreviven a los 28 días tienen la misma hemoglobina, alrededor de 10 gr; por eso, es una cifra que mantenemos en la cabeza ¿por qué? Pues, probablemente porque sea el nivel óptimo de hemoglobina para estos pacientes ¿qué entendemos por hemoglobina óptima? Aquella que procura una máxima capacidad fisiológica evitando el riesgo de la anemia aguda y de una hemoglobina demasiado baja ¿cómo se consigue? Se consigue gracias al interplay que hacen por una parte las cifras de hemoglobina y por otra, la viscosidad de la sangre y el gasto cardíaco de manera que se consigue un hematocrito entre 24 y 45%, es decir, hemoglobina entre 8 y 15 grs con capacidades máximas de transporte; por debajo de estas cifras empieza a descender la capacidad de transporte e igualmente por encima, por tanto tenemos que huir tanto de la anemia aguda como de la poliglobulia.

### **¿Qué ocurre en el paciente crítico?**

En el paciente crítico estos límites están menos definidos y hay que ser un poco más generosos. De hecho, en el estudio CRIT se observa como los pacientes que tienen su hemoglobina empieza a bajar por debajo de 9, su riesgo de mortalidad aumenta de una manera significativa. Entonces, digamos que para el paciente crítico 10 de hemoglobina es una cifra al parecer buena pero cuando empezamos a bajar de 9 empezamos a tener problemas. Podemos empezar a tener problemas porque probablemente la anemia produce un compromiso del aporte de oxígeno a los tejidos, ¿qué es lo que tendríamos que hacer? Pues, instaurar un tratamiento para evitar que esto ocurra y que el paciente vaya a morir.

Por desgracia, y digo por desgracia, porque ahora veremos que es peor el remedio que la enfermedad sigue siendo la práctica habitual en todas las UCIs del mundo tratar la

anemia de los paciente críticos mediante transfusión y vemos en los mismos estudios que hemos mostrado anteriormente la tasa de trasfusión en la UCI varia, oscila entre el 35 al 40% del total de los pacientes. Cuando los pacientes están en una unidad de cuidados intensivos durante más de 7 días esta tasa de transfusión puede subir al 65% ó 70%, es decir, dos tercios de los pacientes que están más de una semana en la UCI van a recibir transfusión.

Si la anemia aumentaba el riesgo de mortalidad una vez y media, la transfusión lo puede aumentar hasta 4 veces y de una manera dosis dependiente, es decir, que si trasfundimos unas dos unidades no vamos a cambiar el riesgo de transfusión pero en el momento en que pasamos a trasfundir 3 ó 4 unidades o más de 4 unidades no sólo no estamos mejorando el estado del paciente sino que estamos incrementado su riesgo de mortalidad; de ahí, la importancia que tienen los criterios restrictivos de la trasfusión como ya se comentó repetidamente en las sesiones del día anterior.

El tratamiento de transfusiones parece ser bueno en el caso de una anemia aguda con compromiso hemodinámico, puede salvar al paciente y luego veremos lo que hacemos pero no parece ser el tratamiento ideal. Nos planteamos un tratamiento sustitutivo, es decir, con transportadores artificiales de oxígeno fundamentalmente soluciones de hemoglobina o perfluorocarbonos aunque nada de esto está funcionando; aquí, hay dos ensayos que están actualmente en Fase III en Sudáfrica utilizando 3 ó 4 años con autorización del Consejo Africano de Salud pero no tenemos ni un solo dato, no sabemos lo que está pasando, algún día lo contarán, espero. ¿Qué ocurre? Que todas estas soluciones aparentemente tienen un montón de problemas asociados que son incluso peores que la anemia.

¿Cuál sería el tercer tipo de tratamiento? El tratamiento farmacológico y para iniciarlo tenemos que saber cuál es la fisiopatología de esta anemia, les voy a ahorrar contarles otra vez el tema de la hepcidina, la interleuquina, etc., etc., solamente recordarles que a parte de todo eso en estos pacientes se pueden producir déficits nutricionales o que los tenían ya desde casa, y que además toman innumerables fármacos que también pueden interferir con la eritropoyesis, entre ellos los IECA inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; por ejemplo, en cirugía cardíaca la reintroducción temprana del Enalapril bloquea la eritropoyesis y retrasa la recuperación de la anemia lo cual no quiere decir que no los usemos sino que al usarlos debemos saber que esto nos va a retrasar la recuperación de la anemia.

Pero aquí, en un estudio que hicimos en nuestro hospital nos encontramos que los pacientes que tomaban inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina presentaban una tasa de anemia muchísimo más alta y que ésta probablemente va adherida a una secreción inadecuada de eritropoyetina cuando se hace la razón de eritropoyetina que uno mide en el paciente y la que esperaba medir por el grado de anemia. Como ven, es significativamente más baja en los pacientes que toman hierro, vuelvo a repetir, no quiere decir que renunciemos a los IECAS, el problema de estos

pacientes es que se pueden beneficiar de un tratamiento preoperatorio con dosis bajas eritropoyéticas.

Entonces, sea cual sea el mecanismo, casi todos estos pacientes salvo los que hacen un fracaso renal agudo en los primeros días de estancia en la UCI tienen niveles bajos de eritropoyetina y/o resistencia a la eritropoyetina; por tanto, si la eritropoyetina ha funcionado en la anemia renal, en cirugía, en la anemia oncológica, ¿por qué no va a funcionar en estos pacientes? Se han hecho una serie de estudios analizados por un meta-análisis en el año 2007; meta-análisis que aparece un mes después del último estudio lo cual significa que los autores de este meta-análisis tenían los datos del último estudio con eritropoyetina antes de que se publicaran y se analizan los 9 ensayos controlados y aleatorizados con placebo que se han hecho del uso de eritropoyetina en pacientes críticos.

¿Cuáles han sido los principales hallazgos? Que la eritropoyetina produce una discreta disminución de las necesidades de transfusión, no tiene efectos sobre la morbilidad excepto en uno de los estudios y que no hay un beneficio sobre la supervivencia excepto para algunos subgrupos como ahora veremos.

Vamos a analizar estos datos de una manera más tranquila. Como pueden ver, la reducción de la tasa de transfusión es sólo del 27% es decir, sólo reduce en un 27% con un corte altísimo pero ese beneficio sólo se observa en tres de los estudios, sobre todo en el estudio de Giorgopolous en el que se observa que se combinó la eritropoyetina con hierro intravenoso y en el estudio de Silver en el que se prolongó el tratamiento con eritropoyetina durante 12 semanas. En el resto de estudios no se aprecia una disminución significativa de la transfusión; además, en otro estudio más reciente se constata que son igualmente eficaces la darbopoyetina y la eritropoyetina en cuanto al porcentaje de transfusiones y a cantidades de sangre que recibe cada paciente por lo cual podríamos utilizar uno u otro.

¿Efectos adversos serios? Ninguna de las publicaciones había comunicado efectos adversos serios excepto el último estudio de Corwin, publicado en New England en el 2007 en donde observaron un incremento de fenómenos trombóticos, clínicamente relevantes en pacientes que no habían recibido profilaxis con heparina; entonces, los autores dicen que recomiendan la administración de heparina en todos aquellos pacientes críticos que vayan a ser tratados con eritropoyetina; yo recomiendo la administración de heparina en todos los pacientes críticos, ¡punto! Casi todos reúnen criterios para recibir profilaxis pero nótese otra cosa: los fenómenos trombóticos afectan tanto el territorio venoso como el arterial. Creo que la heparina, corríjanme si me equivoco, tiene poco que hacer en las trombosis arteriales, por tanto, si hay otra cosa que constata este efecto como dosis dependiente, es decir, solamente se ve en aquellos pacientes que reciben 3 dosis de eritropoyetina y además no tenían profilaxis con heparina, probablemente hay alguna otra explicación. Además, fíjense que se producen fenómenos trombóticos con valores de hemoglobina muy bajos, estos

pacientes rara vez superan los 10, 11 grs de hemoglobina lo cual no se puede atribuir a un evento de viscosidad de la sangre.

Sabemos que las dosis altas de eritropoyetina producen irritación endotelial al aumentar la inflamación que está íntimamente relacionada con la trombosis y además, aumenta la expresión de un inhibidor de la fibrinólisis activada por la trombina.

A estos pacientes se les administran dosis altas de eritropoyetina que se absorben bien y pasan al sistema circulatorio con dosis altas circulantes de eritropoyetina, eso no quiere decir que en la médula ósea esta eritropoyetina esté actuando porque sabemos que hay una resistencia a la eritropoyetina, de manera que con dosis altas de eritropoyetina estamos consiguiendo una estimulación moderada de la médula ósea y ocurre cuando esa estimulación moderada se produce frente a una moderada deficiencia de hierro que no solo aumenta los glóbulos rojos sino que también aumentan las plaquetas, tenemos efectos de trombocitosis y eso puede estar relacionado con la trombosis en terreno arterial.

¿Qué ocurre en nuestros pacientes? En nuestros pacientes disminuye la disponibilidad de hierro por toda la historia de la hepcidina lo cual es cierto. En un estudio que hicimos en nuestros hospitales de 132 pacientes en 3 grupos de UCI, más de 3 días a 7 días y más de 7 días, encontramos que más del 50% de los pacientes tenían déficits funcionales o déficits totales de hierro, por tanto, se nos dan las condiciones de estimulación de la médula ósea con dosis moderadas de eritropoyetina en presencia de dosis bajas; les recuerdo que Corwin no utilizaba hierro intravenoso sino hierro oral que sabemos es bastante infectivo en estos pacientes. En consecuencia, sería importante corregir estas deficiencias de hierro y no sólo por la anemia sino porque el déficit real y funcional de hierro está implicado en un malfuncionamiento del sistema inmunológico y esto hace que los pacientes críticos con déficit funcional de hierro los episodios de respuesta inflamatoria sistémica duren más tiempo y tengan más tiempo de estancia en la UCI; si los episodios de inflamación sistémica duran más tiempo, hay más riesgo de que se active el sistema de coagulación, es decir, que tengamos trombosis y sabemos que tenemos que corregir por lo que debemos corregir ese déficit de hierro.

En revisión que les recomiendo encarecidamente leer de Walsh y Saleh en el British Journal of Anesthesia del 2006, esta nota dice que es bastante improbable que el hierro oral sea efectivo en nuestros pacientes pero que por el contrario, el perfil riesgo-beneficio del hierro intravenoso en estos pacientes y probablemente el conferencista que va actuar después nos contará algo más, es prácticamente desconocido, ¿por qué? Porque prácticamente no se han hecho estudios, el estudio pionero lo hizo Mangiper en el año 2000 en el que dio la respuesta eritropoyética y el metabolismo del hierro en pacientes en cuidados intensivos.

Este es un estudio pequeño con 36 pacientes divididos en 3 grupos. En el grupo control solamente recibieron ácido fólico y el grupo hierro recibió ácido fólico con 20 mg de hierro intravenoso diario y el grupo con EPO recibió el mismo tratamiento más 10.000

de EPO durante 9 días. ¿Qué observaron? Pues que en los grupos con tratamiento había una tendencia a menores transfusiones, menor índice transfusional, menor estancia hospitalaria y tendencia a una mayor supervivencia; ninguna de estas diferencias significativas probablemente porque el número de pacientes es muy limitado pero hay un dato interesante. En esta gráfica vemos como el hierro intravenoso es capaz de aumentar el recuento de reticulocitos, es decir, el hierro intravenoso solo es capaz de estimular la eritropoyesis, evidentemente que si sobre el hierro intravenoso añadimos eritropoyetina, esta respuesta de reticulocitos es mucho mayor evidentemente pero lo más interesante y es que los autores ni siquiera comentan en el artículo cuando se realiza la evolución de la proteína que se reactiva, se observa que los pacientes reciben hierro intravenoso tienen reducción significativa de sus niveles, es decir, el hierro se comporta como antiinflamatorio en los que reciben hierro y EPO. Como la dosis de hierro es muy pequeña, el hierro corrige el déficit de hierro que tiene el paciente pero no puede corregir el déficit funcional de hierro que ocasiona la propia eritropoyetina; por tanto, siempre que pongamos eritropoyetina habría que asegurarse que damos una dosis adecuada.

Podemos hacer ahora otro tipo de análisis que es comparar los dos estudios de Corwin hechos con hierro oral frente al estudio de Giorgopolous con hierro intravenoso, usar la misma dosis de eritropoyetina y durante el mismo tiempo, si le dividiéramos los grupos control en los que no hay diferencia en la tasa de transfusión ni en el índice de transfusión por paciente; tampoco se produce incremento neto alguno en la hemoglobina, ni hay diferencias en la tasa de mortalidad, ¿qué nos está diciendo esto? Estos pacientes recibían hierro oral y estos otros recibían hierro intravenoso 100 mg cada 48 horas, ¿qué es lo que nos está diciendo esto? Pues que probablemente el hierro intravenoso es seguro, nos aumenta la mortalidad que no me va a producir ningún problema.

Si ahora analizamos los grupos tratados con EPO en el primer estudio de Corwin, el tratamiento con eritropoyetina reduce significativamente la tasa de transfusión pero en este caso usaron un valor de transfusión muy alto de 9; cuando Corwin en el segundo estudio utiliza un umbral de transfusión de 7, este beneficio sobre la transfusión desaparece, es decir, es mucho más barato bajar el umbral de transfusión que dar eritropoyetina porque el resultado es el mismo. Sin embargo, en el estudio de Giorgopolous conseguimos menor efecto sobre la transfusión a pesar de tener un protocolo restrictivo de transfusión, o sea, cuando damos eritropoyetina con hierro intravenoso sí obtenemos un beneficio y cuando además descontamos los efectos de la transfusión vemos que este es el único estudio en el que se produce un incremento neto de la hemoglobina, ¿de acuerdo? Estos son los incrementos brutos pero cuando se le resta lo que contribuye a las transfusiones que han recibido los pacientes, solamente cuando se administra hierro intravenoso y eritropoyetina se consigue un incremento de estos y nuevamente no hay problema con la mortalidad. ¿Qué nos dice esto? Que con el hierro intravenoso podríamos reducir la dosis; también hemos visto antes que los efectos trombóticos eran dosis dependientes, probablemente esto nos va

a permitir reducir la dosis con lo cual reduciremos también el costo y reduciremos el riesgo.

Ninguno de los estudios demuestra un beneficio sobre la muerte, es decir, los pacientes los transfundimos menos, acaban con menor hemoglobina pero se mueren exactamente igual. Cuando uno hace un estudio como este de Corwin con 1000 pacientes cada uno, hay que sacarle punta por algún lado; se hacen sub-análisis por grupo observando que los pacientes en el primer estudio de Corwin, los pacientes menos graves, tienen un beneficio en reducción de mortalidad y en aquellos que tienen un diagnóstico de trauma igualmente.