



Hierro Oral vs Parenteral en el Paciente Crítico

Juan Carlos Villa - Colombia

Médico Internista, Especialista en Cardiología Preventiva

Doctorado en Epidemiología

Universidad Autónoma de Bucaramanga y de la Sabana

Antes de empezar a plantear dos conflictos de interés que tuve para esta presentación. El primero es que soy epidemiólogo clínico y creo que esta fue una buena oportunidad para poner un par de píldoras a cargar por ese lado porque supongo que ya han oído bastante de fisiopatología en la anemia y el hierro; lo segundo es que me muevo más en el área cardiovascular que es un campo en el que hay mucha más información comparado con la mayoría de campos. Entonces, eso hace que de alguna manera el rasero con el que uno mide la información sea un poco más mal acostumbrado, digámoslo así.

Vamos a tocar aquí 4 puntos en estos 30 minutos. El primer punto es el de por qué hierro en pacientes críticos si hemos aprendido que en lo fundamental los pacientes críticos tienen anemias no exactamente ferropénicas. Ese, en sí mismo, es un punto importante. El segundo es como este sesgo que les declare, una valoración de la cantidad y la calidad de la información que creo hace surgir dos preguntas antes de decirnos si “hierro oral versus hierro parenteral;” primero debería aclarar si “hierro o no hierro”, antes de decidir cuál vía, pues debería aclarar si “hierro contra no hierro”. Entonces ese fue el ciclo, la secuencia en la cual estuve comparando la información.

Les prometo que este es el único esquema fisiopatológico que traje, está en un artículo vecino a uno nuestro que luego van a ver. En la mayoría de pacientes críticos y estamos hablando de unidades de cuidado intensivo quirúrgico, unidades de trauma, estamos hablando de pacientes distintos a pacientes de unidad coronaria que son los de estancias más cortas, estamos hablando del grueso de los pacientes que tienen cáncer, han sido llevados a cirugía por cáncer o tienen estadíos inflamatorios, el mismo trauma les produjo la inflamación, tienen infección por alguna parte, sepsis abdominal o postcirugía de algún sitio asociado con infección.

Entonces, este esquema del Doctor Muñoz y colaboradores muestra que por un lado las citoquinas inflamatorias tienen varios efectos que explican el por qué de la anemia que es muy característica de los pacientes en cuidado intensivo; por este lado, llega una inhibición de la eritropoyesis vía inhibición de la producción en la acción de eritropoyetina y vía la inhibición de los precursores eritroides y por la vía de los reactantes de fase aguda vía hepcidina se llega al secuestro y a la inhibición de la

absorción de hierro que son los efectos clásicamente conocidos como “anemia por inflamación, por enfermedad crónica” que resulta en mala utilización de hierro y en anemia que es la marca de los pacientes críticos. Digamos que el estimado agrupado de anemia en pacientes críticos era como el 80% en las 72 horas de estar en cuidado intensivo para estos pacientes.

En este artículo hay un esquema que me parece muy bonito, espero no lo hayan visto. Con éste podemos hacer un juego de dos diferencias frente a los otros esquemas, yo le hice un maquillaje por ahí. Doctor Muñoz, aquí hay un maquillaje, mi receptor está un poquito anémico pero le puse AIC por actividad inflamatoria crónica ya que decía ATC y como que no me cuadraba, dije: me voy a confundir en algún momento.

Este esquema da pie que aunque en muchos casos en estos pacientes hay condiciones inflamatorias y también es cierto que puede haber ferropenia durante la situación de estar en la UCI, los procedimientos quirúrgicos, etc. pero deja un poco de margen a la posibilidad de usar hierro y de hecho, al fin de cuentas, a algunas personas se les ha ocurrido probar hierro en estos pacientes.

Entonces, si nos encontramos con un estudio que está probando hierro en estos pacientes encontramos un modelo más o menos como este, en donde cualquier intervención sería el hierro por alguna vía que debe producir en el curso de la enfermedad un cambio hacia la mejoría cuando se compara un antes con un después pero la pregunta es si ese será el efecto de la intervención de lo que estoy evaluando. Probablemente sea un poco con pronóstico particular el que estoy escogiendo, quizá es el efecto de los otros tratamientos, posiblemente sea también cambios en la historia natural y entonces, alguien dice: “no pues pongámosle un tratamiento para comparar” pero el grupo control tiene el problema de que el grupo debe tener el mismo pronóstico y así, por ejemplo, en este caso no habría un efecto porque en los grupos, este grupo blanco control parte de una base de un nivel inferior de salud y lo que aquí se ve son dos líneas paralelas.

En cambio, si se asignaran los tratamientos al azar se conseguirían efectos en los cuales los grupos de tratamiento son similares en su pronóstico y serían mucho más comparables. Uno dice: bueno, entonces parece que si es el efecto que se está evaluando y parece que efectivamente esa discrepancia o divergencia de las dos flechas está mostrando un efecto en este modelo. Pero bueno, los otros tratamientos serán los responsables del efecto, ¿qué tal que se le hayan puesto más intervenciones a un paciente? Al grupo azul con respecto al grupo blanco.

Eso le da mucha importancia al hecho de enmascarar las intervenciones para que la evaluación de las respuestas sea una evaluación que no tenga sesgos. Se identifica un efecto y eso es lo que explica por qué esa pirámide se había configurado con el concepto de los niveles de evidencia y digamos de que exista una jerarquía en la información que recibimos en donde a la cabeza están los estudios experimentales donde se han hecho asignaciones al azar y donde, como acabamos de mostrar, no

sólo se asignan las intervenciones de manera aleatoria sino que también se miden los desenlaces de manera ciega e idealmente esto es importante para lo que vamos ahora a decir, idealmente la información que hay en un experimento aleatorizado y controlado se repite en varios experimentos con los mismos resultados y tenemos una situación como la de la gravedad.

Cada vez que tiro la moneda para arriba cae para abajo y ese resultado replicado indica que tiene mucho más contundencia y en la base de la información tenemos información no sistemática, la experiencia clínica, las series de casos, como vimos ahí cuando había sólo una flecha sin control o los estudios observacionales en donde de pronto los grupos pueden diferir en el tratamiento.

Esta es una única diapositiva, es el mayor sesgo de mi parte para recordarles que hay varios ejemplos en la literatura de situaciones en donde los estudios observacionales han mostrado unos resultados que después de los estudios experimentales no solo no conforman sino que son diferentes, por ejemplo, la historia del bypass extracraneal para prevenir la enfermedad cerebrovascular, de hacer un bypass de la carótida externa parecía que tenía todo el sentido del mundo como lo tenía el bypass coronario y resulta que en un experimento clínico no se encontró un aumento de la enfermedad cerebrovascular en las personas que tenían bypass. Tenemos el caso reciente de la terapia de reemplazo hormonal, el estudio de HI y muchos ejemplos en la literatura. Entonces quería aprovechar para hacer esa pequeña prédica de epidemiología clínica para ser un poco más cautelosos en la información que recibimos.

Entonces, con este ejemplo, entre otras cosas, esta diapositiva ya está desactualizada porque existen los niveles de evidencia en los que había como una torre de babel pero al final de la presentación vamos a ver, digamos una sugerencia, una recomendación basada en la evidencia que encontramos.

Entonces, después de estas cosas, lo que hicimos fue una búsqueda sistemática de información para que como clínicos tomemos una decisión sobre si era mejor la ruta oral versus la parenteral, el resultado es cero en ensayos clínicos controlados haciendo exactamente esa comparación aleatorizada en pacientes críticos aunque un experimento clínico aleatorizado y controlado con placebo, en el cual se compara la administración de hierro contra placebo en pacientes críticos en unidades de cuidado intensivo quirúrgico, nos sirve bastante para el caso dado que en esa información voy tener realmente dos piezas de información: esta que es más directa y una un poco más indirecta que vamos a ver adelante.

Este ensayo clínico está registrado y esta es otra píldora para que busquen esta página web que se llama ClinicalTrial.gov que es un sitio donde se registran los ensayos clínicos que se supone se registran con anticipación a la elaboración del protocolo. Como van a ver más adelante tiene sentido ese registro y tiene sentido uno buscar si lo que reportaron se parece a lo que registraron en el protocolo.

Entrando en materia, en este ensayo clínico se evaluaron para ver si eran elegibles 698 admisiones consecutivas y se excluyeron 417 pacientes por lo cual es importante tener en cuenta que la comparación que vamos a hacer aplica como al 20% de los pacientes que estaban ahí en cuidado intensivo; no obstante, está muy reportada y creo que lo que ustedes están viendo ahí como criterio de exclusión por ejemplo, un tiempo de estancia muy corto o que no estén tolerando la vía enterada o que no estén anémicos o que tengan enfermedad renal terminal o que estén a punto de morir o que tengan estas otras cosas, son exclusiones que tienen sentido pero lo importante es ver a cuánto por ciento es de aplicar esta información de este ensayo clínico. Entonces se aleatorizaron 200 pacientes más o menos 100 y 100 llegaron acá y se analizaron los mismos 97 y los mismos 103, no hubo pérdidas. Hubo 1 paciente que recibió la otra intervención, contaminación pero en general el diseño es tal cual se había pensado.

La aleatorización, como decíamos, resulta en que el pronóstico de los pacientes es igual. Aquí tenemos que los pacientes que se asignaron al tratamiento eran adultos, tenían una edad media de 58 años, aquí están esas P altas que significa que no hay diferencias entre los dos grupos, o sea que la cosa es comparable y 50% de hombres, el 35% son pacientes quemados lo que implica pérdida más inflamación. Pacientes de neurocirugía 40%, el score del APACHE era 16 y 14 en el otro; bueno, un score relativamente alto, el hematocrito de base era 32 y la tasa de transfusiones esta espesa que es más chiquita significa que podría haber diferencia, lamentablemente en cosas que pueden influir en los resultados. La cantidad de transfusiones era casi significativamente mayor en el grupo que fue asignado a placebo y pareciera que por alguna razón habían recibido menos transfusiones el grupo que recibió hierro.

Ahora vamos a ver algunos de esos desenlaces de nuevo. Esta es, digamos, la información más válida que hay sobre el tema; este es el cambio del hematocrito en el tiempo, el grupo de hierro es el grupo de cuadrado y el grupo placebo, aquí no hubo diferencia, hubo un descenso en el hematocrito de 33 hasta 28, como se ve en 28 días. Esta diapositiva es muy importante, el cambio en el hierro sérico subió en ambos grupos un poco pero no hubo diferencia entre los grupos y los autores ponen esta barrita de los 50 mcg/ml de niveles normales; es de anotar que estos pacientes estaban ferropénicos, eso es interesante. Estos son los resultados en términos de ferritina sérica, una elevación en los pacientes que parte de una base de niveles normales de ferritina y estos son los resultados en términos de no se entiende de los glóbulos rojos que también se elevó pero tampoco hubo; entonces, podemos resumir que en términos de marcadores de hematopoyesis no hay una diferencia entre el uso del hierro oral y el placebo en esos pacientes ni tampoco los hubo en términos de tasa de infusión. Ustedes saben que hay toda una hipótesis fisiopatológica construida alrededor de que los niveles mayores de hierro pueden resultar en infecciones y en este escenario clínico es muy importante este resultado, el no aumento de las infecciones. Aquí están los resultados discriminados por ninguna o por cualquier infección; este primero de la izquierda y luego seguimos con infección de diferentes sitios como el tracto urinario, neumonía, en total no hubo diferencia en ninguna de esas tasas.

Los autores dividen el cambio del hematocrito en dos grupos de acuerdo con la cantidad de hierro disponible para la eritropoyesis y encuentran aquí un resultado que es distinto; encuentran que en el grupo que tenía eritropoyesis deficiente en hierro hubo un cambio importante aunque no alcanza significancia al día 28. Entre otras cosas, permítanme esta otra píldora, la mayoría de personas en epidemiología clínica no les parece que sea correcto hacer comparaciones múltiples porque cada vez que se hacen entre más comparaciones hay, más chance de encontrar diferencias pero digamos que si nos fijamos solamente en la final, no alcanza a haber diferencias significativas. Además de que habrá los subgrupos de menos de 50 personas pues ya es un poco expuesto a los resultados por chance.

Entonces, hasta ahí no vemos cambios, ni en la eritropoyesis ni en los niveles de algunos marcadores, ni tampoco en la tasa de infección, tampoco como se ve aquí en el zin de porfirina de glóbulos rojos pero sí los autores encuentran que al mirar las tasas de transfusiones hubo más pacientes en el grupo placebo que recibieron transfusiones que en el grupo que recibe hierro; no obstante, ¿se acuerdan que en la línea de base los pacientes que recibieron hierro habían recibido menos transfusiones? Entonces, a uno como que le queda la sensación de haber recibido menos pues es más fácil que reciban más los que habían recibido menos en la línea de base.

Esta diferencia tuvo significancia estadística y asumimos que las diferencias que hubo se debieron a las arras iniciales. Digamos que este es un resultado del estudio, una diferencia que encuentra aquí el estudio y aquí están los resultados por subgrupos de acuerdo al APACHE, a la eritropoyesis, a la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, a las transfusiones en la línea de base, etc pero tenemos este resultado que es el que estoy señalando acá a la izquierda. Finalmente el estudio tiene unos modelos de regresión logística tratando de predecir si la asignación al placebo para transfusión al ponerlo con un modelo con otras variables como por ejemplo, el score de APACHE y las pérdidas sanguíneas encuentran o no una relación dos veces mayor lo cual es significativo para predecir transfusión, el haber sido asignado a placebo en este estudio y cuando el desenlace es infección encuentra una disminución no significativa de la tasa de infección, o sea, no diferencia en infección y sí, aumento de la tasa de transfusiones cuando se asignan a placebo.

Esto es lo que tenemos, una revisión más en profundidad de un solo estudio y ahora nos vamos a detener en una evidencia un poco más indirecta que es un meta-análisis de 2 que hay pero tenemos el problema que este lo hicimos sobre la comparación entre hierro oral, hierro intravenoso aunque en otro contexto clínico, en el contexto de insuficiencia renal crónica; aquí, los resultados de eficacia entre hierro oral y hierro intravenoso mostraban que voy a señalar solamente lo que está aquí, todos los estudios incluidos muestran que hay un aumento relativo de 0.5 gm/dl en comparación entre el hierro intravenoso y el hierro oral y en los resultados de seguridad. En resumen, hay un aumento significativo aunque leve clínicamente de los niveles de hemoglobina y en la parte de seguridad no hay diferencias frente a eventos clínicos adversos mayores.

En la parte de tolerancia sí hay resultados. Está gráfica se llama de Forest y aquí está el 1 que muestra que no hay diferencias entre el hierro oral y parenteral en este caso. Lo que está aquí a la izquierda es mayor el hierro oral y mayor el hierro intravenoso, esa la tasa de diarrea, esta es la tasa de estreñimiento, esta es la tasa de vómito, esta es la tasa de náuseas, aumento de la dispepsia en hierro intravenoso. En general, encontramos que si hay frente a ese tipo de efectos gastrointestinales uno puede decir que hay evidencia clara de que hierro intravenoso es superior al hierro oral; sin embargo, este es otro contexto y no se sabe realmente si aplica a este contexto de cuidado crítico, esto de la diarrea y el estreñimiento.

En conclusión, lo que tenemos es que un estudio válido que no está replicado, indica que la administración de hierro mejora el desenlace de la transfusión sin aumentar las complicaciones. Esa es la información que les puedo mostrar. No hay información sobre el efecto de la administración de hierro en cuanto a la mortalidad en esta población, no hubo diferencias y ese estudio no está replicado; tampoco hay evidencia de que en esta población haya una vía en particular de la administración de hierro o haya alguna diferencia clínica. Frente a la pregunta de “hierro contra más hierro” parece que hierro es mejor por lo menos en términos de transfusiones, pese a que no hay una información para elegir la vía. En otros escenarios hay evidencia de que el hierro intravenoso tiene mejor tolerancia y parece recuperar los niveles más rápido.

Vieron que esta charla estuvo muy pegada a la cosa de la evidencia, creo que no hay que exagerar. Este es un artículo hecho más por chiste que por otra cosa que recomiendo leer el cual está en el British Medical Journal y dice que en una revisión sistemática de ensayos clínicos no se encontró evidencia de que volarse de un avión sin paracaídas aumente la mortalidad, no hay estudios sobre eso y se recomienda a los autores hacer el estudio; tampoco hay que exagerar la nota pero cuando hay un escenario de poca información hay que usar la malicia indígena y agarrarse de lo que más se pueda.

Entonces, voy a usar aquí lo del sistema Grade que les recomiendo usar el cual simplemente pone la evidencia como una tabla de 2 x 2 en términos de recomendación a favor fuerte o débil o, recomendación en contra fuerte o débil no más. Entonces, mirando la calidad de la evidencia y la incertidumbre que uno pueda tener sobre si nuevos estudios podrían modificar la situación se diría que uno puede dar una recomendación débil a favor del uso del hierro en pacientes críticos dejando la administración, la vía de administración a criterio clínico; esa sería mi conclusión con esa información. Les agradezco muchísimo la información y espero me vuelvan a invitar.