

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Uso de la eritropoyetina y derivados eritropoyéticos en paciente crítico. Una revisión de la bibliografía

Arastey Aroca S, Aliaño Piña M, Paz Martín D.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Resumen

La anemia es la patología hematológica y analítica más frecuente en los pacientes ingresados en UCI, presentando una incidencia de hasta el 97% al 3º día de ingreso. Como consecuencia de la anemia, la mitad de los pacientes recibirán transfusiones sanguíneas, porcentaje que aumentará hasta el 85% en ingresos prolongados más allá de los 7 días. Su origen es multifactorial y analíticamente es compatible con la anemia de procesos crónicos (suele presentarse como anemia normocítica-normocrómica) (1).

Introducción

La anemia es la patología hematológica y analítica más frecuente en los pacientes ingresados en UCI, presentando una incidencia de hasta el 97% al 3º día de ingreso. Como consecuencia de la anemia, la mitad de los pacientes recibirán transfusiones sanguíneas, porcentaje que aumentará hasta el 85% en ingresos prolongados más allá de los 7 días. Su origen es multifactorial y analíticamente es compatible con la anemia de procesos crónicos (suele presentarse como anemia normocítica-normocrómica) (1).

**Etiopatogenia**

El principal mecanismo de aparición de anemia es el aumento de pérdidas, destacando el mecanismo yatrogénico que suponen las sucesivas extracciones para la realización de analíticas (que en el paciente crítico puede llegar a

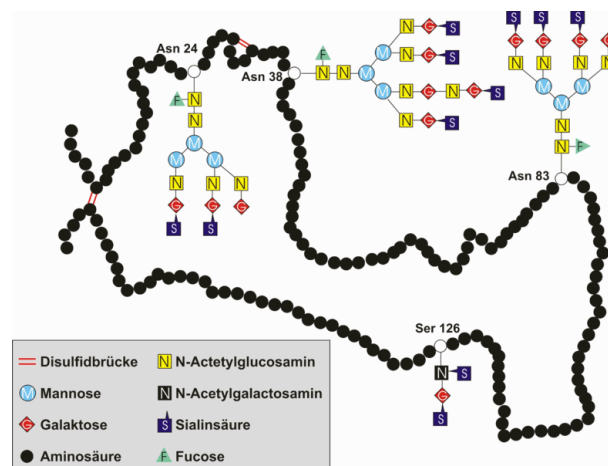
suponer hasta 65 ml/día), sangrados gastrointestinales por estrés, trauma quirúrgico, etc. Otros mecanismos dependen de defectos en la secreción o mala utilización de la eritropoyetina, disminución en la absorción intestinal de hierro mediada por el estado proinflamatorio en el que se suelen encontrar los pacientes, hemólisis, o situaciones de isquemia-reperfusión. La respuesta eritropoyética en el paciente crítico está disminuida. El estado proinflamatorio mediado por citocinas (IL1, IL6, IFN γ , TNF α) disminuye la capacidad de respuesta de la eritropoyetina al inhibir la expresión del gen productor de EPO, disminuyendo la sensibilidad de los progenitores eritroides a la EPO y estimulando la producción hepática de hepcidina (mediada por IL6), degradando la ferroportina (1) en el tubo digestivo e inhibiendo así la absorción intestinal de hierro. Sin embargo la médula ósea sigue funcionando y puede responder al tratamiento con EPO (2).

Tratamiento de la anemia en UCI

En cuanto al tratamiento de la anemia en el paciente crítico, más de la mitad de los pacientes recibirán transfusión alogénica de sangre. Inicialmente se creía que la transfusión contribuiría a aumentar el transporte de oxígeno y a mejorar la oxigenación tisular. Existen estudios que demuestran que no sólo no ocurre esta mejoría en la oxigenación tisular, sino al contrario, ya que los productos trasfundidos presentan una menor p50 y una desviación a la izquierda en la curva de disociación de la hemoglobina, por lo que aumenta su afinidad al oxígeno y disminuye su entrega a los tejidos. Además este aumento de masa eritrocitaria, inhibe el principal estímulo de producción de la eritropoyetina, que es la hipoxia que activa las células intersticiales peritubulares del riñón (3). El “*TRICC Trial*”, publicado por Hebert et al en 1999, demostró que regímenes transfusionales con niveles objetivo de Hb entre 7-9 g/dl pueden ser seguros (a excepción de pacientes con ángor inestable o IAM). En posteriores estudios se demostró que regímenes de transfusión liberales (para mantener niveles de Hb por encima de 10 g/dl) pueden estar relacionados con peores resultados en cuanto a complicaciones infecciosas, hemolíticas, sobrecarga hídrica, TRALI, alteraciones en la microcirculación, además de no disminuir la mortalidad global a los 60 días en pacientes con trauma o sepsis ni mejorar la oxigenación tisular en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)/ sepsis (4).

Existen guías para la transfusión alogénica de sangre en el paciente crítico. El British Committee for Standards in Haematology recomienda umbrales de Hb de 7 g/dl con objetivo entre 7-9 g/dl en paciente crítico, salvo si existen comorbilidades o factores modificadores de decisión de forma aguda. Por ello, el tratamiento con

hierro y eritropoyetina recombinante (EPOr) y agentes estimulantes de la eritropoyesis puede estar indicado en pacientes críticos con anemia instaurada, con el fin de disminuir la tasa transfusional y, por ende, las complicaciones derivadas de la transfusión crónica.



Eritropoyetina. Fuente: <http://www.eritropoyetina.com/>

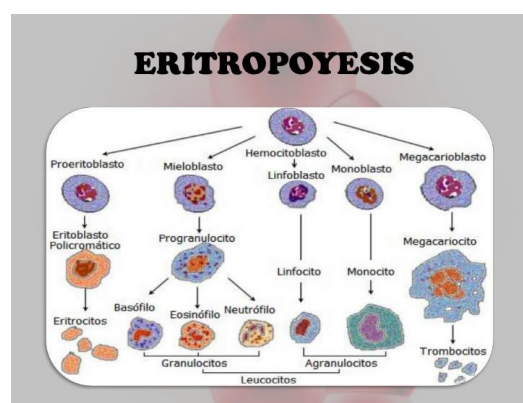
Efectos de la eritropoyetina recombinante y de los análogos estimuladores de la eritropoyesis

La EPOr y los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) como la darbepoetina (Aranesp) o la epoetina alfa (Epogen, Procrit), se han considerado como tratamiento alternativo a la trasfusión en pacientes euvolémicos. En el momento actual el empleo de estos agentes en UCI no está recogido en ficha técnica y las indicaciones se restringen a pacientes con anemia secundaria a insuficiencia renal crónica, pacientes oncológicos bajo tratamiento quimioterápico mielosupresor, pacientes con VIH en tratamiento con zidovudina, prematuros y en determinados pacientes prequirúrgicos. La EPO suprime la apoptosis de las unidades formadoras de colonias eritroides, promoviendo la generación de normoblastos y reticulocitos. Esta respuesta se observa a partir del 3º-4º día tras su administración (por lo que en fase

aguda puede seguir siendo necesaria la transfusión sanguínea). Existe controversia en los resultados de varios estudios sobre la tasa transfusional en pacientes tratados con EPOr, aunque gran parte de ellos coinciden en que el tratamiento semanal con EPOr resulta en una reducción significativa de los productos trasfundidos y un aumento de la hemoglobina basal, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mortalidad a corto y medio plazo ni disminuye el tiempo de estancia hospitalaria ni en la unidad de cuidados críticos. Por ello, el tratamiento debe ser individualizado según la situación y las necesidades de cada paciente.

Otro efecto destacable de la eritropoyetina es el efecto antiapoptótico en células diferentes a los progenitores eritroides, por lo que se propuso como posible agente con efectos protectores a nivel cerebral, renal y cardíaco en estudios animales, sobre todos en lesiones de isquemia-reperusión. En modelos animales se llegó a observar una disminución de la isquemia miocárdica mediada por producción de óxido nítrico. No obstante, estos efectos beneficiosos sólo se han conseguido observar en estudios experimentales en modelos animales, no se ha conseguido demostrar en humanos, e incluso puede que existan efectos deletéreos. Existen publicaciones en las que el uso de EPO puede estar relacionado con un aumento de la tasa de incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes posquirúrgicos, aunque dichos pacientes no recibían tratamiento tromboprolifáctico con HBPM. Por esta capacidad antiapoptótica y angiogénica, la EPO fue considerada como un factor de riesgo de progresión tumoral al haber encontrado en algunos estudios preclínicos receptores de EPO en algunas células tumorales. Sin embargo, la presencia de dicho receptor de EPO

sigue sin ser clara (5). El motivo que se sugiere es que los anticuerpos anti receptor de EPO son proteínas no específicas y dicho receptor de EPO se encuentra en el citoplasma de las células tumorales y no en la membrana celular (por lo que se trataría de un receptor no funcional y por ende la eritropoyetina no podría unirse a las células tumorales). La conclusión a la que llegan estos estudios preclínicos es que los efectos de la eritropoyetina, administrada a las dosis clínicas de tratamiento usadas habitualmente, no se correlacionan con proliferación tumoral.



Eritropoyesis. Fuente: Dra. Paola Pratt. <http://es.slideshare.net/nathytap/eritropoyesis-14360009>

En relación con ese posible factor de riesgo, en 2007 apareció un warning de la FDA en la que se alertaba de un aumento de las tasas de mortalidad o una reducción en el tiempo de progresión tumoral en pacientes oncológicos que recibían tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis respecto a los pacientes que recibían placebo. Dicha alerta fue revisada y actualizada en 2013 al observar que algunos de dichos pacientes siguieron tratamiento con ESA hasta alcanzar cifras de hemoglobina superiores a 12 g/dl (dosis muy superiores a las recomendadas en ficha técnica). En dicha actualización de 2013 se sugiere que en esos casos de sobredosificación de ESA puede haber relación con la mortalidad y la

progresión tumoral, pero no se ha podido demostrar ni la existencia ni la ausencia de dicha relación en pacientes que alcanzaron niveles de Hb menores a 12 g/dl. También se vio que dependiendo del tipo de tumor, los ESA podrían estar relacionados con dichos efectos deletéreos y que, por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado al tipo de patología tumoral. La FDA recomienda usar la dosis de ESA necesaria para evitar la transfusión de sangre alogénica y sólo en pacientes con quimioterapia mielosupresora concomitante.

Conclusiones

Aunque el uso de la eritropoyetina y los agentes estimuladores de la eritropoyesis esté restringido por ficha técnica en unidades de cuidados intensivos, su uso puede estar justificado como coadyuvante al tratamiento de la anemia del paciente crítico de cara a disminuir la tasa de transfusión de sangre alogénica y de las posibles complicaciones que de ella se pueden derivar en pacientes con ingreso prolongado en unidades de críticos. Por tanto, podría valorarse el empleo de EAA en pacientes críticos de larga estancia con necesidades transfusionales prácticamente diarias para mantener unos niveles de Hb entre 7-9g/dl hasta que se consigan alcanzar niveles suficientes de Hb que evitaren dichas transfusiones. No obstante, es de vital importancia individualizar el tratamiento en función de la situación de cada paciente y de su patología concomitante. En cuanto al papel del la EPO recombinante y los AEE en pacientes oncológicos, no se ha demostrado de momento una clara relación con el aumento de la mortalidad ni la disminución del tiempo de progresión tumoral en pacientes la reciben como tratamiento a dosis clínicas.

Bibliografía

1. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Navería E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2007; 31 (7): 388-98 ([PubMed](#)) ([HTML + PDF](#))
2. Van de Wiel A. Anemia in critically ill patients. *EJIM*. 2004; 15: 481-486. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))
3. Corwin HL. The role of erithropoietin therapy in the critically ill. *Transfus Med Rev*. 2006 Jan; 20 (1): 27-33 ([PubMed](#))
4. Jelkmann I, Jelkmann W. Impact of erithropoietin on Intensive Care Unit patients. *Transfus Med Hemother* 2013; 40: 310-318 ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))
5. Dicato M, Plawny L. Erithropoietinn in cáncer patients: pros and cons. *Curr Opin Oncol* 2010 Jul; 22: 307- 311. ([PubMed](#))

Correspondencia al autor

Sara Arastey Aroca
sara.arastey@gmail.com
F.E.A. Anestesiología y Reanimación.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo

María Aliaño Piña
atarispa@gmail.com
F.E.A. Anestesiología y Reanimación.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Daniel Paz Martín
dpaz@anestesar.org
Coordinador de la Unidad de Reanimación.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

[Publicado en AnestesiaR el 28 de noviembre de 2016](#)



