

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**ANEMIA Y SU CORRELACION CON LA MORBIMORTALIDAD DEL PACIENTE
CRITICAMENTE ENFERMO**



AMELIA ELOINA DEL ROSARIO LOPEZ PEREZ

Tesis:

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de post grado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias en Medicina Interna.

Febrero, 2013

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos	
Índice de Tablas	
Índice de Graficas	
Resumen	
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2-11
III. Objetivos	12
IV. Materiales y Métodos	13-14
V. Resultados	15-19
VI. Discusión y Análisis	20-21
6.1 Conclusiones	22
6.2 Recomendaciones	23
VII. Referencias Bibliográficas	24
VIII. . Anexos	25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I:

Características demográficas en relación a la presencia de anemia 15

Tabla II:

Distribución de pacientes que presentaron anemia en relación a género 16

Tabla III:

Relación entre hiperlactatemia y anemia 17

Tabla IV:

Descripción de la morbilidad. 17

Tabla V:

Anemia en relación a morbilidad 18

Tabla VI:

Anemia y su relación con Mortalidad 18

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica No. 1:

Regulación de la síntesis y Liberación de eritropoyetina endógena 3

Gráfica No. 2:

Principales rutas de distribución y almacenamiento del hierro 4

Gráfica No. 3:

Etiología de la anemia en el paciente crítico 6

Gráfica No. 4:

Efecto inmunomodulador 9

Gráfica No. 5:

Distribución de los pacientes segun sexo 15

Gráfica No. 6:

Pacientes que presentaron anemia en el momento del ingreso y su
Distribución según sexo 16

Gráfica No. 7

Anemia y su relación con uso de aminas vasoactivas 17

Grafica No. 8

Anemia y relacion con mortalidad 19

RESUMEN

A pesar que la anemia es una situación frecuente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UTI) y que se relaciona con la mortalidad se desconoce su relación directa en la población del Seguro Social de Guatemala.

El objetivo principal del estudio fue establecer la relación entre anemia, morbilidad y mortalidad en el paciente críticamente enfermo; los objetivos secundarios fueron: conocer la prevalencia de anemia en el paciente críticamente enfermo, identificar el porcentaje de pacientes fallecidos, clasificar a los pacientes de cuidado crítico de acuerdo al número de comorbilidades y relacionar pacientes con o sin anemia en cuanto a mortalidad y morbilidad.

Se realizó un estudio prospectivo transversal que incluyó un total de 105 pacientes durante el período que comprende julio 2008 a julio de 2010. El análisis estadístico se dirigió a establecer la relación entre la presencia de anemia en el momento del ingreso y la mortalidad para lo que se utilizó X^2 y t de student.

Se registraron un total de 57 muertes. La presencia de anemia al momento del ingreso se relacionó de forma directa con la mortalidad ($p = 0.035$).

Se documentó mayor uso de aminas vasoactivas y ventilación mecánica en pacientes con anemia; así como mayores niveles de lactato al ingreso. La morbilidad que con mayor frecuencia se asoció a anemia fue la diabetes mellitus. No existe relación entre el número de morbilidades y la presencia de anemia.

I. INTRODUCCION

La presencia de anemia es una condición frecuente en el paciente críticamente enfermo, aproximadamente el 65% de pacientes ingresados a una unidad de terapia intensiva presentan anemia al tercer día de su admisión y el 50% de estos son transfundidos durante su estancia. (5)

En el paciente críticamente enfermo los requerimientos tisulares de oxígeno se encuentran incrementados y las reservas de hierro están comprometidas, la presencia de anemia es un factor que contribuye de forma negativa en cuanto a la morbimortalidad del paciente debido a los efectos deletéreos de la misma. (10)

La presencia de anemia en un paciente críticamente enfermo condiciona mayor número de transfusiones lo que acarrea numerosos riesgos como complicaciones pulmonares e inmunológicas.

Por lo que el presente estudio se orienta a establecer de manera objetiva si la presencia de anemia condiciona mayor mortalidad así como identificar las patologías que más se relacionan a dicha condición.

II. ANTECEDENTES

La anemia es frecuente en los pacientes médicos y quirúrgicos ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), siendo generalmente de origen multifactorial (1,15).

Para evitar los efectos deletéreos de la anemia, un 40% de estos pacientes suele ser transfundido, elevándose esta cifra al 70% si la estancia en UTI supera los 7 días. Sin embargo, la transfusión de sangre alogénica se asocia con un aumento dosis-dependiente de la morbilidad y mortalidad (2,15). Por el contrario, la administración de eritropoyetina recombinante junto con suplementos de hierro, especialmente hierro endovenoso, estimula la eritropoyesis y disminuye la necesidad de transfusión, aunque no desciende la mortalidad.

1. Prevalencia de la anemia del paciente crítico

Según algunos estudios recientes el nivel medio de hemoglobina del paciente crítico a su ingreso en UTI es de 11 g/dl, con una prevalencia de anemia del 65% (hasta un 30% con hemoglobina [Hb] <10 g/dl), que aumenta hasta casi 90% al alta (1,15).

La presencia de anemia y su gravedad se definen mediante la determinación de la hemoglobina o el hematocrito. Sin embargo, en el paciente crítico existen muchos factores que pueden hacer cambiar rápidamente el valor de estos parámetros, de tal forma que la presencia de anemia debe interpretarse en relación con la fisiopatología (15).

La aparición de anemia del paciente crítico (APC) es en ocasiones anterior al ingreso en UTI y en otras es un síntoma o comorbilidad de la patología médica o quirúrgica que ha provocado el ingreso, y su evolución depende en gran medida de la patología subyacente, pero generalmente es de origen multifactorial(13,15).

La presencia de anemia asociado a las alteraciones de la funcionalidad de los eritrocitos circulantes, puede alterar la eficiencia del aporte de oxígeno, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, no sólo al ingreso, sino particularmente durante su estancia (3).

Por ello es necesario conocer su etiopatogenia para poder implementar un tratamiento adecuado y evitar sus efectos deletéreos.

2. Eritropoyesis

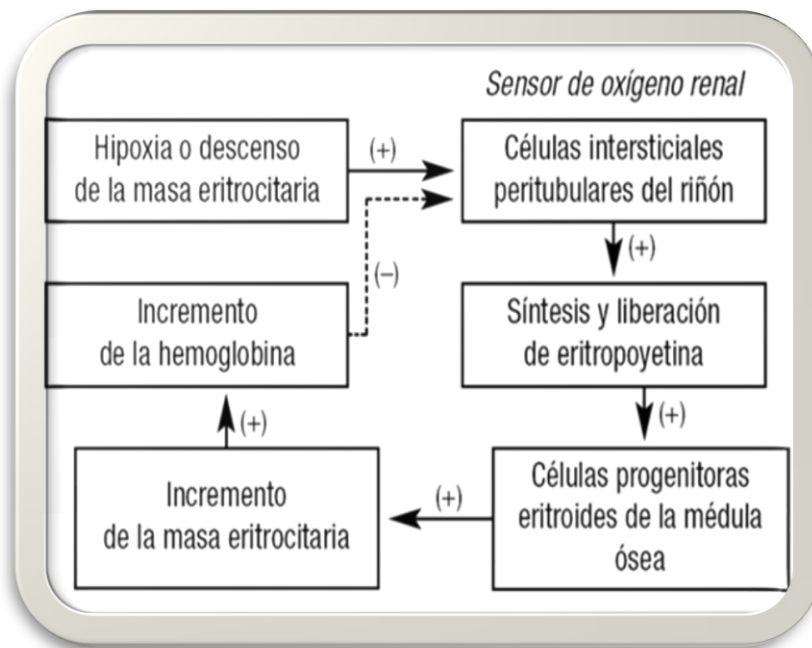
La célula madre pluripotencial (CFU-S) se diferencia en una parte a células precursoras eritroides formadoras de colonias (BFU-E) y éstas a unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E), por medio de divisiones que van de 7 a 14 días, y después por medio de tres divisiones se suceden los proeritroblastos, eritroblastos y reticulocitos, que posteriormente ya en el torrente circulatorio se diferencian en eritrocitos maduros (16).

La eritropoyetina (EPO) es una glucoproteína producida fundamentalmente (90%) por las células peritubulares intersticiales del riñón (2).

El hígado produce una pequeña cantidad que no es suficiente para suplir el déficit de EPO endógena. La EPO es un factor de crecimiento eritropoyético, con unos niveles normales que oscilan entre 5 y 30 mU/ml (2,16).

Su producción endógena está regulada por la hipoxia tisular y, a su vez, ésta depende de factores tan variados como la presión parcial de oxígeno en el aire, el estado cardiocirculatorio del paciente

o la capacidad de disociación del oxígeno de la hemoglobina (2, 16).



Es decir, la producción de EPO endógena influyen sobre la disponibilidad de oxígeno. La Grafica No. 1.

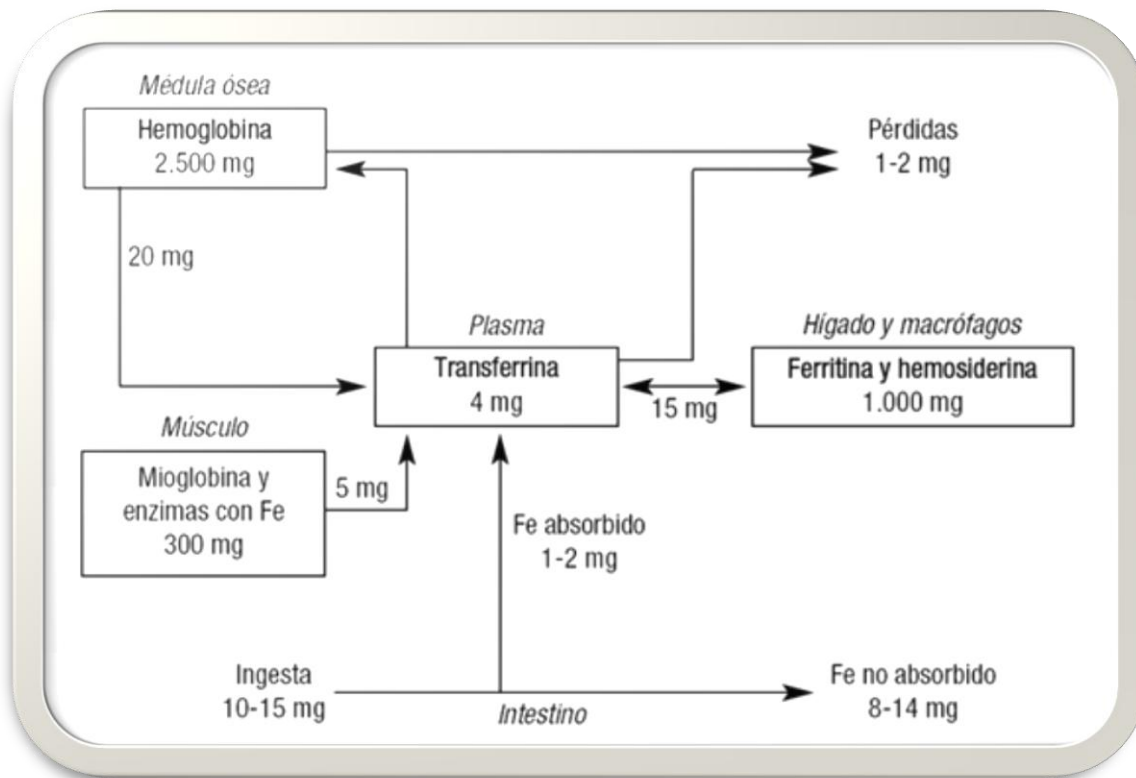
Grafica No. 1 Regulación de la síntesis y Liberación de eritropoyetina endógena. (+): Estimulación; (-): inhibición

La EPO ejerce sus efectos mediante la interacción con receptores específicos localizados en la membrana citoplasmática de los progenitores eritroides manteniendo su viabilidad y evitando la apoptosis, lo que promueve su supervivencia, proliferación y diferenciación y, por tanto, el aumento de la masa eritrocitaria.

El aumento de eritrocitos circulantes, a su vez, incrementa la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre y disminuye el estímulo hipóxico, lo que induce un decremento de la síntesis y secreción de eritropoyetina endógena. (6)

Es decir, se establece un circuito completo de retroalimentación que regula la expresión génica de la eritropoyetina endógena y la producción de hematíes (Grafica No. 2) (1, 3,6).

Grafica No. 2 Principales rutas de distribución y almacenamiento del hierro



En lo que respecta al aporte de nutrientes, quizás es el hierro (Fe) el que presenta un mecanismo de utilización más complejo, al que dedicaremos los siguientes párrafos. El Fe, procedente de la dieta o administrado por vía oral, se absorbe en el duodeno en forma de hierro hem y no hem a través de la membrana apical del enterocito. Esta absorción se produce en cantidad de 1-2 mg/día que vienen a cubrir las pérdidas diarias, salvo en mujeres en edad fértil en las que las necesidades son de 3 mg/día, y está regulada por las necesidades de Fe del organismo, la eritropoyesis y la hipoxia (17). El Fe en el enterocito puede seguir dos caminos. Una pequeña parte se almacena unida a la ferritina y el resto atraviesa la membrana basolateral del enterocito con el concurso de la ferroportina 1 para alcanzar la circulación y unirse a la transferrina (Tf) (13). El destino natural del complejo Tf-Fe es ser captado por las células eritroides inmaduras, a través de los receptores de Tf localizados en su membrana plasmática, donde se aprovecha en su mayor parte para la síntesis de la Hb y formación de nuevos eritrocitos, y una pequeña cantidad se almacena en la proteína ferritina.

A los 120 días de su entrada en circulación los eritrocitos son fagocitados por los macrófagos del bazo, hígado o médula ósea, donde se cataboliza el heme y libera Fe que se

almacena en la ferritina. Desde este depósito y también mediante el concurso de la ferroportina 1, atraviesa la membrana del macrófago y se incorpora a la Tf, que lo lleva nuevamente a la médula ósea.

3. Clasificación

a) Clasificación morfológica de las anemias

- Anemias microcíticas: deficiencia de hemoglobina: déficit de hierro, anemia de enfermedades crónicas, deficiencia de síntesis de globinas (Talasemias) o en síntesis del grupo Heme (sideroblástica).
- Anemias macrocíticas: anemias megaloblásticas, enfermedades hepáticas, hipotiroidismo, algunas anemias refractarias y mielodisplasias.
- Anemias Normocíticas: anemias aplásicas, anemias hemolíticas, etapas tempranas de otras anemias.

b) Clasificación Funcional de las anemias

- Hipoproliferativas: Índice reticulocitario bajo (inferior a 2).
- Daño de la médula ósea: Aplasia (hereditaria, adquirida), Fibrosis, Infiltración.
- Disminución del estímulo: Inflamación, Insuficiencia renal, Enfermedades endocrinas (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal).
- Deficiencia de hierro: etapa inicial.

c) Aumento de la destrucción o pérdida de glóbulos rojos. Índice reticulocitario alto (superior a 3).

- Hemólisis: Inmune, Mecánica, hereditaria, defectos de membrana adquiridos, secundaria a infecciones.
- Hemorragia Aguda.
- Secuestro esplénico

4. Etiopatogenia de la anemia del paciente crítico

Habitualmente la APC presenta una etiología multifactorial (Grafica No.3), en la que pueden intervenir la pérdida de sangre por traumatismos, cirugía o hemorragia gastrointestinal, sin olvidar las hemorragias intramusculares, pleurales y peritoneales, las cuales pueden ocurrir con motivo de la colocación de un catéter central o la práctica de una punción (11).

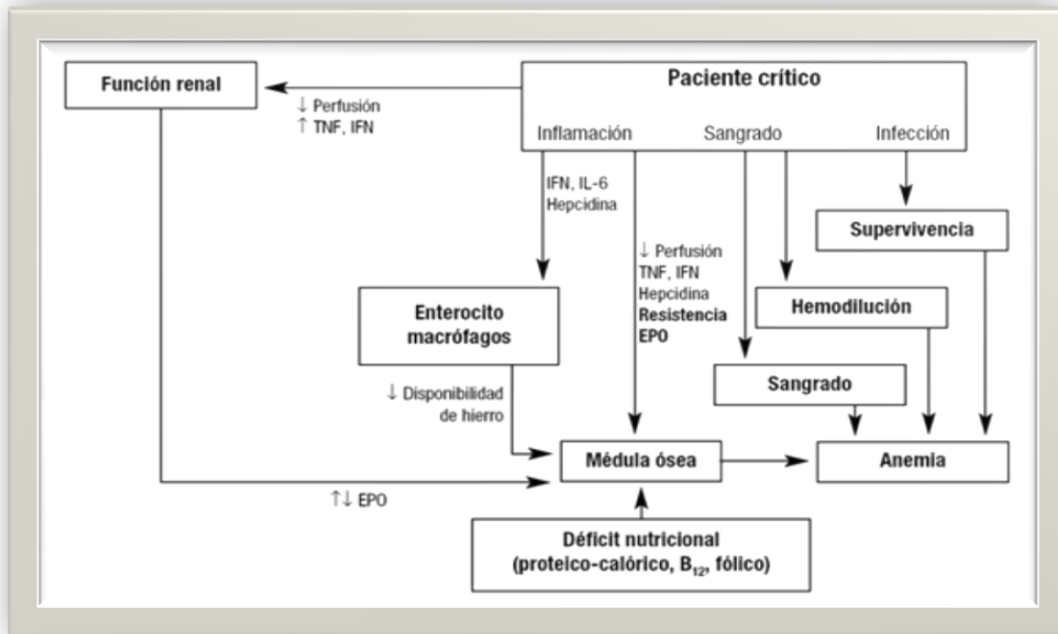
La hemorragia puede ocasionar una disminución de la perfusión renal (alteración de la producción de EPO) y de la médula ósea (alteración de la proliferación).

Apartado especial ocupan las pérdidas debidas a repetidas para determinaciones analíticas. Se ha comprobado que la extracción de sangre para análisis en los pacientes de UTI es superior a 40 ml/día (5). No obstante, la mayor extracción de sangre se produce durante las primeras 24-48 horas del ingreso en UTI y desciende progresivamente en los pacientes que requieren de una estancia prolongada en la Unidad (1,5).

La hemólisis, aparece tanto por causas inmunológicas (generalmente secundaria a reacciones adversas transfusionales) o no inmunológicas que aumenten la destrucción de hematíes, como la sepsis que induce a un acortamiento de la vida media por diseritropoyesis y alteraciones de la membrana eritrocitaria, la presencia de hipertensión portal o el

hiperesplenismo, la existencia de válvulas cardíacas con un defecto funcional o protésicas, el uso de circuitos extracorpóreos o la inyección rápida de soluciones hipotónicas(11).

Dados los profundos cambios hemodinámicos e hidroelectrolíticos, la APC puede ser relativa a un fenómeno de hemodilución, frecuente en el fallo renal agudo, la insuficiencia cardíaca congestiva o tras la simple elevación de la volemia por excesiva administración de fluidos (cristaloides y/o coloides), especialmente durante la reposición de pérdidas hemáticas o durante la anestesia. Anemia más hemodilución pueden acontecer paralelamente, agravándose entonces el defecto celular (5,11).



Grafica No. 3 Etiología de la anemia en el paciente crítico

Los pacientes críticos presentan defectos en la secreción y/o mala utilización de EPO. Por ello, aunque debe evitarse la hipoxia, no se aconseja la oxigenación excesiva mantenida, ya que ésta frenaría la producción y liberación de EPO, tal como lo hace la propia transfusión sanguínea.

Por otra parte, existen una serie de citocinas proinflamatorias con efecto inhibitorio sobre la eritropoyesis entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral, el interferón gamma y la interleucina-1, que al ser liberados durante la sepsis, pancreatitis, traumatismos y cirugía, inducen un descenso en la producción de EPO; se produce una secreción de EPO inapropiada para el grado de anemia.

Se ha descrito además la presencia de niveles elevados de EPO e interleucina-6 durante la fase aguda de la enfermedad crítica (3 primeros días) en pacientes con fracaso renal agudo (FRA) (5,6). Sin embargo, los niveles de EPO descendieron rápidamente y durante la fase crónica no fueron diferentes de los observados en pacientes sin fracaso renal. Por el contrario, durante todo el período de estudio, los niveles de interleucina-6 fueron más altos

en los pacientes con FRA que en los pacientes sin FRA. Estos resultados sugieren que durante la fase aguda, en el paciente crítico con FRA, más que la producción, disminuye la acción de la EPO sobre los progenitores eritroides y que la administración de dosis farmacológicas de eritropoyetina recombinante (rHuEPO) debe realizarse en la fase crónica de la enfermedad (6,11).

Tanto la inflamación como la sepsis provocan una disminución de la disponibilidad de hierro al inhibir la absorción intestinal del mismo (inhibición de la ferroportina-1), aumentar su captación y almacenamiento por los macrófagos (aumento de ferritina) e inhibir su liberación desde el macrófago y el hígado a la transferrina (inhibición de la ferroportina-1). La inhibición de la ferroportina 1 es causada por la hepcidina, una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a la IL-6. (11,18).

Aunque todos los mecanismos etiopatogénicos son posibles en la APC, las pérdidas de sangre y la disminución de la eritropoyesis, son los más frecuentes.

5. Tratamiento de la anemia del paciente crítico

Cuando se analiza la evolución de los pacientes críticos, se observa que a medida que aumenta su tiempo de estancia en UTI, la mayor parte de los que sobreviven presentan una anemia en torno a los 10 g/dl (1).

Se han descrito alteraciones en los eritrocitos circulantes de los pacientes críticos que afectan a su estructura (por ejemplo, disminución del contenido de ácido sálico y de glucoforina de la membrana, tendencia a la esfericidad y disminución de la deformabilidad), funcionalidad (por ejemplo, cambios en la concentración de 2,3-difosfoglicerato) y supervivencia (reducción de 120 a 90 días), que pueden alterar el transporte de oxígeno. Se debe tener presente que la APC grave ocasiona defectos en la oxigenación tisular, que desempeñan un papel importante en la patogenia del fallo multiorgánico como causa de muerte en el paciente crítico, y por tanto debe evitarse y/o tratarse.(5,7)

Para evitar el desarrollo y/o agravamiento de la APC, además de la resolución más rápida posible del problema que originó el ingreso del paciente en la UTI, una de las medidas más eficaces es reducir las pérdidas sanguíneas (por ejemplo, limitando las extracciones de sangre con fines diagnósticos, disminuyendo las pérdidas por sangrado quirúrgico mediante un tratamiento agresivo de las alteraciones de la hemostasia, reduciendo las pérdidas gastrointestinales por úlceras de estrés o gastritis erosiva, etc.). En cuanto al tratamiento de la APC, además de la administración de transfusión de sangre alogénica (TSA), debe considerarse el tratamiento farmacológico con hierro intravenoso y eritropoyetina humana recombinante (EPO) (6,7).

a) Transfusión de sangre alogénica

Para evitar los efectos deletéreos de la APC, un 40% de estos pacientes suelen ser transfundidos. La TSA suele prescribirse cuando la concentración de hemoglobina desciende de un cierto nivel (umbral transfusional), a menudo fijado entre 7 y 10 g/dl, según se aplique

una política transfusional liberal o restrictiva o en función de la presencia o no de disfunción orgánica.(6,14,19)

El razonamiento teórico sobre el que se basa la terapia transfusional liberal es bastante directo: el incremento de las concentraciones de hemoglobina mejoraría el aporte de oxígeno a los tejidos y así optimizaría la función de los órganos. Sin embargo, se ha concluido que una estrategia transfusional restrictiva (empleo de un umbral transfusional de 7 g/dl de hemoglobina con mantenimiento de una hemoglobina de 7-9 g/dl) resultaría al menos tan efectiva, si no superior, a una liberal (umbral transfusional 10 g/dl, con rango de mantenimiento entre 10-12 g/dl de Hb) en los pacientes críticos en normovolemia (13). La posible excepción serían los pacientes con procesos isquémicos agudos, como se ha demostrado en estudios previos (umbral de transfusión: Hb <10 g/dl, si saturación venosa central de oxígeno < 70%) (8,10).

Por ello, pese a las posibles ventajas teóricas de un criterio liberal de la transfusión sanguínea, parece que son más los beneficios de la aplicación de un criterio restrictivo (hemoglobina tolerable) (13). Además, los datos de diversos estudios en pacientes ingresados en UTI indican que la morbilidad y mortalidad son aún menores en los pacientes no transfundidos (8,14).

Los mecanismos por los que la TSA puede aumentar la morbimortalidad de los pacientes críticos son diversos, los principales son:

- i.* Efecto inmunomodulador (TRIM)(figura 4),
- ii.* Producción de daño pulmonar agudo (transfusion-related acute lung injury [TRALI]),
- iii.* Sobrecarga circulatoria (transfusion-associated circulatory overload [TACO])
- iv.* Alteraciones de la microcirculación, aunque no siempre es posible individualizar la contribución de cada uno de ellos.(1,8)

Respecto al efecto TRIM, los resultados de tres estudios incluyendo más de 1.700 pacientes sometidos a cirugía cardíaca muestran que la TSA se asocia con una mayor incidencia de neumonía nosocomial, mediastinitis y sepsis, que este efecto es dependiente del número de unidades de concentrado de hematíes transfundidas y del tiempo de almacenamiento de las mismas, y que también pueden estar implicados otros componentes sanguíneos (8,19).

Igual parece ocurrir en pacientes sometidos a cirugía oncológica, en los que, además, la TSA se asocia con un aumento de la recurrencia del tumor.

El TRALI es un efecto adverso grave, bien caracterizado clínicamente, aunque aún se discute su etiología (anticuerpos del donante, lípidos y citocinas presentes en el producto transfundido, estado inmunológico del receptor, etc.) y uno de los principales responsables de mortalidad por transfusión.

De acuerdo con los estudios epidemiológicos realizados su incidencia es 1:4.000 unidades de concentrado de hematíes, 1:8.000-19.000 unidades de plasma y 1:400-1.200 unidades de plaquetas (8,15). Sin embargo, probablemente sea una reacción transfusional

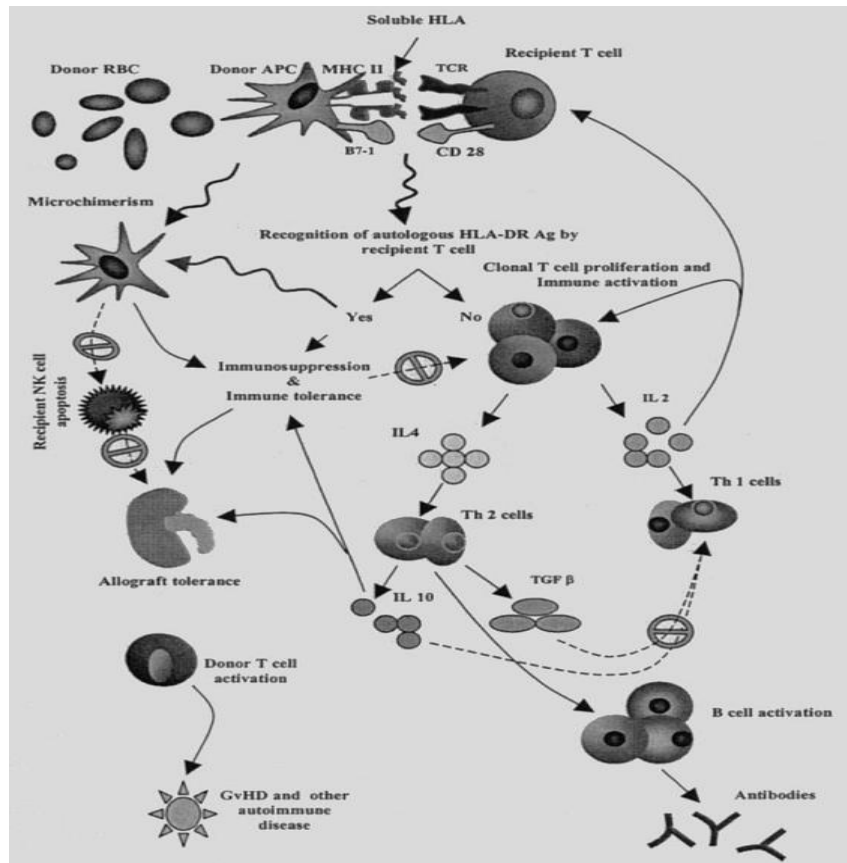
infradiagnosticada ya que, en pacientes sin daño pulmonar agudo previo a la transfusión, el diagnóstico de TRALI requiere de:

- i. La aparición de daño pulmonar caracterizado por un comienzo agudo, hipoxemia e infiltrado pulmonar bilateral, sin evidencia de sobrecarga circulatoria.
- ii. Que se produzca durante la transfusión o en las 6 horas siguientes a la finalización de la misma.
- iii. Que no existan otros factores de riesgo de daño pulmonar agudo.

En relación con el pronóstico existen dos claras diferencias entre TRALI y el daño pulmonar agudo de otra etiología: el TRALI es generalmente transitorio, recuperándose los niveles pretransfusionales de presión arterial de oxígeno a las 48-96 horas del inicio del episodio, y la mortalidad en los casos de TRALI diagnosticados se sitúa en torno al 5-10%, claramente inferior al 40% observado en el daño pulmonar agudo de otra etiología (8).

La TACO es una complicación de la TSA asociada a sobrecarga de volumen y, por lo tanto, tiene su causa en la alteración del gradiente hidrostático a nivel circulatorio/alveolar y su presentación es común a otras causas de edema hidrostático pulmonar. Tiene una incidencia < 1% en los estudios de hemovigilancia, pero aumenta hasta el 8% en pacientes ancianos sometidos a cirugía y hasta el 11% en pacientes críticos (19). Las manifestaciones clínicas y radiológicas de TRALI y TACO son similares.

La ecocardiografía y la determinación del péptido natriurético atrial (BNP) pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, pero a veces es necesaria la realización de pruebas invasivas, tales como la cateterización del ventrículo derecho o la determinación de proteínas en el fluido alveolar. Además, en el paciente crítico, la distinción entre TRALI y TACO es difícil, en parte porque ambas entidades pueden coexistir. Excluido el TRALI (edema por aumento de la permeabilidad capilar),



Grafica No. 4 Efecto inmunomodulador

habrá que realizar el diagnóstico diferencial con el edema pulmonar hidrostático de origen cardíaco (cambios en el electrocardiograma y niveles de troponina) (8).

Por tanto, la administración de TSA a pacientes críticos debe restringirse, o mejor evitarse, pero instaurando un tratamiento farmacológico de la APC para no exponer a los pacientes a los riesgos de la anemia grave, a la vez que se promueve una más rápida recuperación y rehabilitación funcional.

b) Estimulación de la eritropoyesis

i. *Eritropoyetina humana recombinante*

Como ya se ha comentado, la eritropoyesis se encuentra disminuida en el posoperatorio de los pacientes quirúrgicos, en los pacientes críticos y en los politraumatizados. Sin embargo, la médula ósea de estos pacientes puede responder a la EPO, por lo que se ha evaluado la efectividad de su administración como alternativa a la TSA y sus complicaciones. (3, 4,14)

Los resultados de los estudios reflejan un aumento de la hemoglobina y un descenso del número de pacientes transfundidos y del número de unidades, pero sin cambios en la morbimortalidad (2,3).

Sin embargo, un análisis por subgrupos reveló que el tratamiento con rHuEPO redujo la mortalidad en aquellos pacientes con APACHE II ≤ 20 (OR 0,57; IC 95% 0,38-0,89), en los ingresados por traumatismo (OR 0,43; IC 95% 0,23-0,81) y hubo una tendencia a una menor mortalidad en los menores de 55 años (OR 0,80; IC 95% 0,50-1,29) (10,13).

ii. *Utilización de hierro intravenoso*

Todas las preparaciones de hierro intravenoso tienen en común el poseer un núcleo central de hierro elemental recubierto por una capa de carbohidratos. La velocidad de degradación de estos complejos guarda una relación inversa con el peso molecular de los mismos, de modo que hierro dextrano (90-265 kDa) < hierro sacarato (43 kDa) < hierro gluconato (37 kDa). Es este un aspecto importante, ya que va a determinar la dosis a administrar. Si se administra una dosis excesiva de hierro intravenoso existe el peligro de que el hierro pueda liberarse del complejo con demasiada rapidez y sobrepase la capacidad de la Tf para unirlo (sobresaturación) (17). Debe tenerse presentes las reacciones anafilácticas, mucho más graves y con riesgo de muerte, que se producen en una pequeña proporción de pacientes tratados con hierro dextrano. Esta última complicación es específica del hierro dextrano y es debida a una reacción del sistema inmune mediada por anticuerpos antidextrano.

Por el contrario, el hierro gluconato y el hierro sacarato presentan un excelente perfil de seguridad, pudiendo este último administrarse a dosis de hasta 300 mg en dos horas (6,17).

Es bien conocido que en los pacientes críticos (quirúrgicos o médicos) se produce un estado de disponibilidad reducida de hierro, que aumenta con el tratamiento con EPO y que es difícilmente corregible mediante ferrotterapia oral.

Los argumentos teóricos contra la administración de hierro intravenoso en pacientes críticos, especialmente en los sépticos, se han elaborado a partir de los resultados de estudios in vitro que sugerían que la acumulación de hierro en las células del sistema inmune podría disminuir las defensas del huésped (4). La relevancia clínica de esta hipótesis es incierta, pero tampoco conocemos la relación riesgo-beneficio de la administración de hierro intravenoso en estos pacientes (17).

Por otra parte, el déficit funcional de hierro que presentan muchos de los pacientes ingresados en UTI puede condicionar no sólo una disminución de la eritropoyesis, sino también una respuesta inmunológica inapropiada. De hecho, los episodios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica presentan una mayor duración en los pacientes con déficit funcional de hierro, lo que condiciona una estancia más larga en UTI y una mayor morbilidad. Por ello, es posible que la corrección de dicho déficit mediante la administración de hierro intravenoso no sólo contribuya a una mejora de los valores hematológicos y a un descenso de los requerimientos transfusionales, sino que mejore la respuesta inmune y, probablemente, disminuya la morbimortalidad y la duración de la estancia en UTI de estos pacientes (4, 6).

La dosis de hierro intravenoso a administrar debe calcularse según el déficit de hierro del paciente.

El déficit de hierro de un paciente no sangrante ingresado en UTI puede calcularse de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Déficit de hierro (mg)} = (\text{Hb deseada} - \text{Hb real}) (\text{g/dl}) \times \text{peso corporal (kg)} \times 0,24.$$

A la cifra resultante habría que añadir otros 500 mg para rellenar los depósitos si el paciente presenta ferropenia (microcitosis, ferritina baja, receptor de transferrina elevado, etc.), más 150-200 mg/semana para compensar las pérdidas provocadas por las extracciones sanguíneas. Una vez calculada la dosis total de hierro a administrar, ésta debe fraccionarse y administrarse diariamente. Posiblemente, en pacientes no estimulados con rHuEPO, una dosis de 50 mg/ día podría ser suficiente para cubrir las necesidades de la eritropoyesis, al tiempo que se evitaría la presencia de hierro libre. En pacientes sangrantes y/o estimulados con rHuEPO, la dosis podría ser de hasta 100 mg/día (máximo 600 mg/semana para hierro sacarato) (17).

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Correlacionar anemia, morbilidad y mortalidad en el paciente críticamente enfermo

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Determinar la prevalencia de Anemia en el paciente Críticamente enfermo en la muestra de estudio.

3.2.2 Identificar el porcentaje de pacientes fallecidos en la muestra de estudio.

3.2.3 Clasificar a los pacientes de cuidado crítico de acuerdo al número de comorbilidades.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio:

Estudio prospectivo, transversal, nivel relacional.

4.2 Población y Muestra:

Muestra no aleatorizada que incluyo 105 pacientes durante el periodo que comprende julio 2008 a julio de 2010, la información fue recabada de los expedientes de pacientes que se encontraban ingresados en la unidad de cuidado intensivo ; se realizaron mediciones de hemoglobina y niveles de lactato al ingreso; se siguieron los casos hasta su fallecimiento o egreso a otro servicio.

4.3 Criterios de inclusión: pacientes que se encontraran ingresados en la unidad de cuidado intensivo del Instituto Guatemalteco de seguridad Social en el hospital general de enfermedades; tanto en la unidad de cuidados intensivos como en la unidad de cuidados intermedios, mayores de 18 años, ambos sexos.

4.4 Criterios de Exclusión: pacientes que tuvieran diagnósticos de base con mal pronóstico como enfermedades neoplásicas, o hematológicas y pacientes con enfermedad renal crónica en cualquier estadio ya que este tipo de patologías conllevan un mayor número de complicaciones y frecuentemente anemia lo que significaría un sesgo importante para el estudio, otro criterio de exclusión fue que el paciente no tuviese niveles de hemoglobina al ingreso o niveles de lactato al ingreso a UTI, o que fuese transfundido antes de ingresar a UTI y/o pacientes que se encontraran embarazadas.

4.5 Procedimientos: La información fue recabada por la investigadora por medio del instrumento de recolección de datos (anexo No.1 instrumento de recolección de datos), se realizaron mediciones de hemoglobina y lactato al momento del ingreso.

4.6 Análisis estadístico

En cuanto las características demográficas en relación a la presencia o no de anemia se utilizó X^2 de Pearson y t de student en cuanto a la edad de los pacientes; se utilizaron además medias y porcentajes.

4.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Dimensiones
Edad	Cantidad de años cumplidos a la fecha de aplicación del estudio	Número de años cumplidos del pacientes al momento del estudio	Numérica	razón	≥ 18 años
Sexo	Constitución orgánica que distingue de hombre o mujer	Número de hombres incluidos en el estudio Número de mujeres incluidos en el estudio	Categórica	Nominal dicotómica	Masculino Femenino
Anemia	Disminución de la hemoglobina sérica por debajo de 12 mg/dl	Número de pacientes que presentaron anemia al momento del ingreso Número de pacientes que no presentaron anemia al momento del ingreso	Categórica	Nominal dicotómica	Con Anemia (+12) Sin Anemia(-12)
Mortalidad	Número de muertes acaecidas en una población dada	Número de pacientes fallecidos que se entran incluidos en el estudio	Categórica	Nominal dicotómica	Fallecido No fallecido
Hiperlactatemia	Aumento del lactato sérico secundario a hipoperfusión tisular condicionada por hipoxia tisular que puede acompañar a un estado hipermetabólico.	Niveles de lactato al momento del ingreso por arriba de 4 Niveles de lactato al momento del ingreso por debajo de 4	Categórica	Nominal dicotómica	Con Hiperlactatemia Sin hiperlactatemia
Morbilidad	Condición médica que provoca determinados padecimientos y que se presenta en algunos individuos incluidos en el estudio	pacientes que presenten determinada condición patología previo al ingreso pacientes que no presenten determinada condición patología previo al ingreso	Categórica	Nominal	Con morbilidad Sin morbilidad

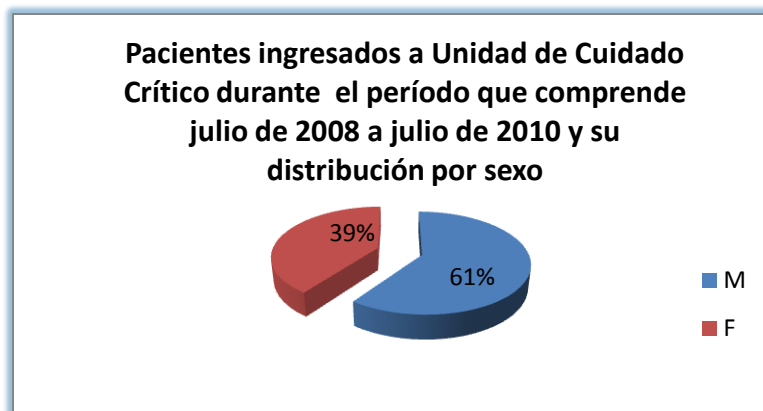
V. RESULTADOS

Se realizó un estudio prospectivo transversal que incluyó a 105 pacientes durante julio 2008 a julio de 2010. Al ingreso se realizaron mediciones de lactato y de Hemoglobina dando seguimiento a los pacientes desde su ingreso hasta el momento del egreso de cuidado crítico (por traslado o deceso).

El análisis estadístico se dirigió a establecer la relación entre anemia en el momento del ingreso y la mortalidad para lo que se utilizó X² y t de student.

Un total de 105 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

De estos un total 64 pacientes (61%) corresponden al sexo masculino y 41 pacientes (39%) al sexo femenino como se observa en el gráfico número 1.



Gráfica No. 5 Distribución por sexo

ANEMIA

El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 54 años como se puede observar en la Tabla I donde se muestran las características generales de la muestra.

Tabla I Características demográficas en relación a la presencia de anemia.

		ANEMIA		Valor de <i>p</i>
		SI	NO	
EDAD (Media)		54.5	53.3	0.73 ^{ns}
SEXO	% (m/f)	59.4/63.4	40.6/36.6	0.679 ^{**ns}
	#	38/26	26/15	
HIPERLACTATEMIA	% (Si /No)	53.1/46.9	46.3/53.7	0.498 ^{**ns}
	#	34/30	19/22	
USO DE AMINAS	% (Si /No)	56.3/43	51.2/48	0.614 ^{**ns}
	#	36/28	21/20	
VENTILACION MECANICA	% (Si/No)	75/25	63.4/36.6	0.204 ^{**ns}
	#	48/16	26/15	
MORBILIDAD	% (0 /1 / 2 o más)	42.2/51.6/6.3	51.2/43.9/4.9	0.660 ^{**ns}
	#	27/33/4	21/18/2	
MORTALIDAD	% (fallecido/no	70.2/50	29.8/50	0.035^{***¥}
	fallecido)	40/24	17/24	
	#			

* t de student ** X² de Pearson ns=no significativo ¥ Estadísticamente significativo.

Del total de pacientes 64(61%) le fue documentada anemia al momento del ingreso mientras 41(39%) presento una hemoglobina por arriba de 12 mg/dl.

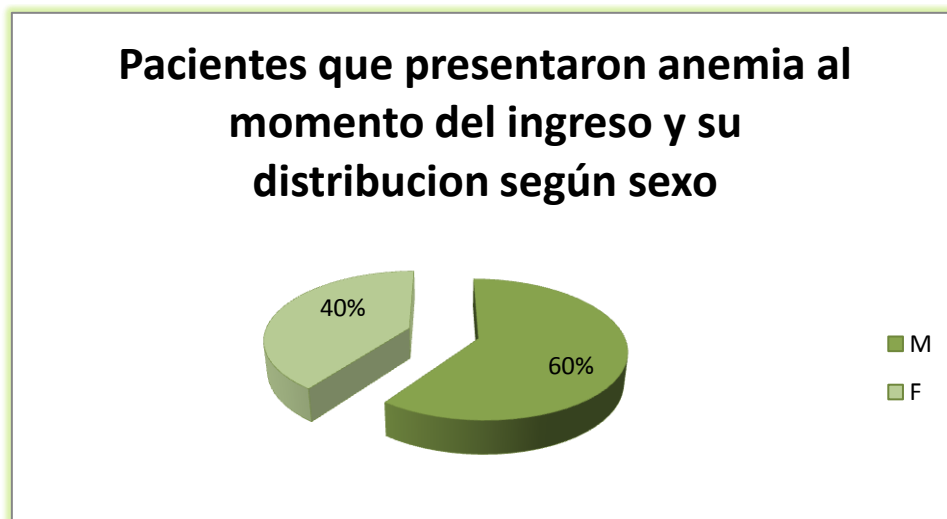
TABLA II. Distribución de pacientes que presentaron anemia en relación a género

GENERO	ANEMIA		TOTAL	P*
	SI	NO		
F	26	15	41 (39%)	0.679
M	38	26	64 (61%)	
TOTAL	64	41	105 (100%)	

*X² pearson

Los pacientes que presentaron anemia al momento del ingreso se encontró que 26 pacientes (40%) corresponden al sexo femenino y 38 pacientes (60 %) corresponden al sexo masculino.

Grafica No. 6 Pacientes que presentaron anemia en el momento del ingreso y su distribución según sexo



Debido a que en estudios previos se ha documentado que la presencia de anemia se relaciona a hipoperfusión tisular (hiperlactatemia) se tomaron mediciones de lactato al momento del ingreso; encontrándose que de los pacientes con anemia 34 (53%) presento un lactato por arriba de 4, mayor numero en relación con los pacientes que no presentaron anemia de los cuales únicamente 19 (46.9%) presentaron niveles de lactato por arriba de 4.

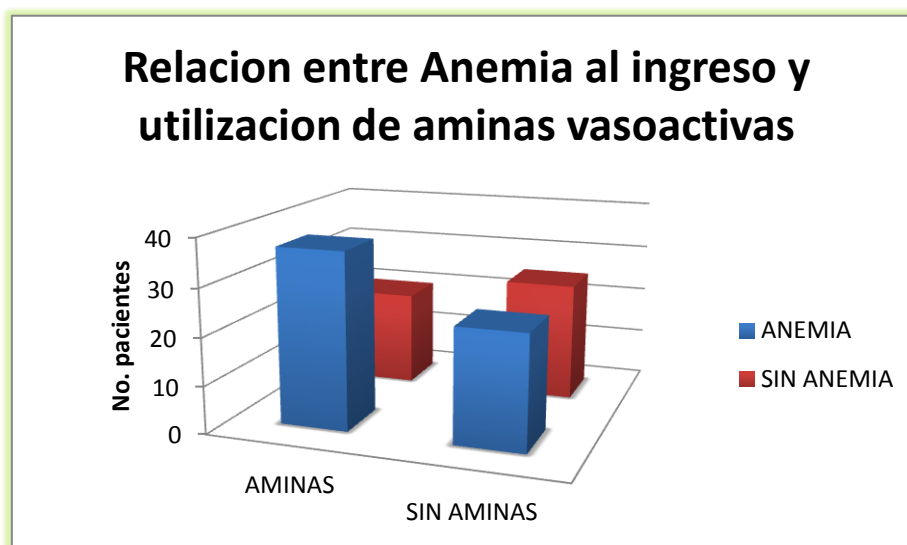
TABLA III. Relación entre hiperlactatemia y anemia

HIPERLACTATEMIA	ANEMIA		TOTAL	P
	SI	NO		
SI	34 (53.1%)	19 (46.9%)	53	0.498*
NO	30 (46.3%)	22 (53.7%)	52	
TOTAL	64	41	105	

* χ^2 pearson

Es necesario mencionar que del total de pacientes con anemia 36 (62%) necesitaron la utilización de aminas vasoactivas mientras que de los pacientes sin anemia únicamente 20 (44 %) necesito algún tipo de vasopresor (véase grafica No.7).

Gráfica No. 7 Anemia y su relación con uso de aminas vasoactivas



De los pacientes con anemia 48 (75%) necesito ventilación mecánica asistida en comparación con el grupo que no presentó anemia en donde únicamente 26 pacientes ameritaron uso de ventilación mecánica (Tabla I).

TABLA IV. Descripción de la morbilidad

MORBILIDAD

La morbilidad que se presentó con mayor frecuencia fue diabetes Mellitus como se puede observar en la tabla IV.

Morbilidad	f	%
Sin morbilidad preexistente	49	46.7
Diabetes Mellitus	27	25.7
HTA	22	21
2 o más morbilidades	5	4.6
Otros	2	2

Es importante destacar que los pacientes con alguna morbilidad preexistente presentaron la mayor prevalencia de anemia como se puede apreciar en la tabla V.

Tabla V. Anemia en relación a morbilidad

ANEMIA	MORBILIDAD			TOTAL	p
	Sin morbilidad	Una morbilidad	2 o mas		
SI	27	33	4	64	0.660*
NO	21	18	2	41	
TOTAL	48	51	6	105	

* χ^2 pearson

MORTALIDAD

Del total de pacientes 57 fallecieron en el servicio (54.3%) y 48 ptes. fueron egresados a otros servicios (45.7%) (Tabla I y VI).

Los pacientes que presentaron un lactato mayor de 4 al ingreso 37 pacientes (65%) fallecieron en la unidad de cuidado crítico; mientras que de los pacientes que no tenían un lactato alto al ingreso únicamente 20 pacientes (35 %) fallecieron en la unidad de cuidado crítico.

TABLA VI. Anemia y su relación con Mortalidad

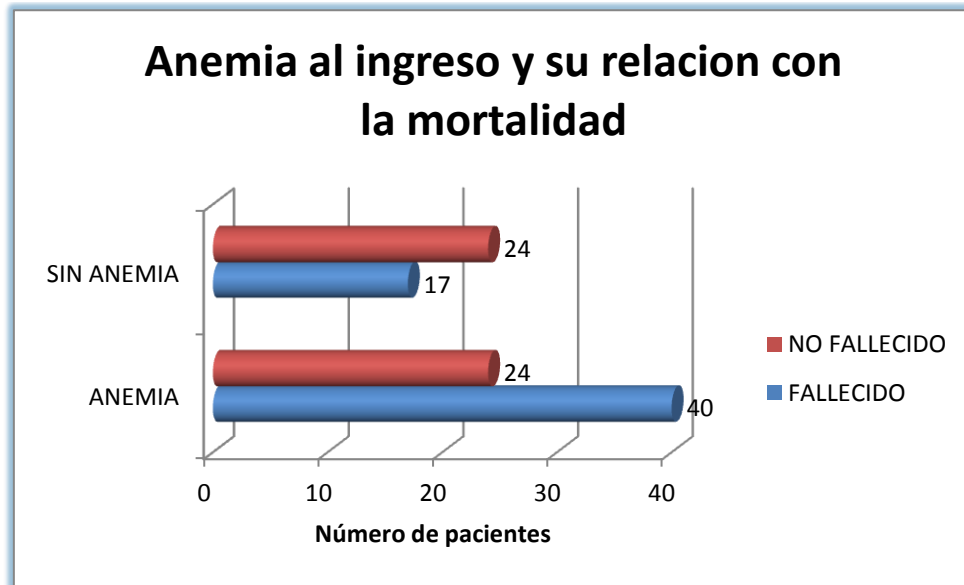
ANEMIA	MORTALIDAD		TOTAL	p
	No Fallecido	Fallecido		
SI	24 (37.5%)	40 (62.5%)	64 (100%)	0.035
NO	24 (58.5%)	17 (41.5%)	41 (100%)	

χ^2 Pearson: 4.456

De los pacientes que presentaron anemia al momento de ingreso se registró un mortalidad de 64% (30 pacientes) significativamente mayor que los pacientes que no presentaron anemia en el momento del ingreso en los que la mortalidad fue de 42% (19 pacientes), con una significancia estadística de 0.035 y con coeficiente de Pearson: 4.456 Tabla I y VI.

Grafica No. 8

Anemia y relacion con mortalidad ; notese mayor numero de fallecimientos en pacientes que presentaron anemia en el momento del ingreso.



VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En estudios previos se ha encontrado que la presencia de anemia se asocia a un incremento en el riesgo de mortalidad, además debido a la alta prevalencia de padecimientos crónicos se cree que la misma puede influir en estos de forma negativa sin embargo en nuestra institución no se cuentan con datos que confirmen lo anterior por lo que se decidió realizar la presente investigación.

En el presente estudio se incluyeron múltiples variables (edad, sexo, aminas, hiperlactatemia, etc.) sin embargo ninguna de estas demostró tener significancia estadística en cuanto a su relación con anemia; a pesar de que algunas variables se encontraron más frecuentemente asociadas con anemia que otras.

La población en estudio para ambos grupos (con y sin anemia) fue homogénea en cuanto a edad y sexo, como se observa en la tabla I, lo cual disminuye de manera sustancial el sesgo en el estudio.

En cuanto a edad la media de edad fue de 54 años para los pacientes que presentaron anemia y 53 para los pacientes que no presentaron anemia, esto se puede deber a que una gran parte de la población afiliada se encuentra en este rango de edad.

A pesar de que un 53% de pacientes con hiperlactatemia ingreso con anemia esto no es estadísticamente significativo para la presente muestra por lo que a pesar de existir estudios que demuestran esta relación, lo anterior no es aplicable a la población estudiada, esto puede deberse a múltiples causas pero la de mayor importancia es que los estudios previos han sido realizados en poblaciones estadounidense y/o europeas, y no se cuentan con estudios previos en población guatemalteca o similares (Centroamérica) sin embargo es de hacer notar que la población estudiada (105 ptes) no es significativa en comparación con otros estudios en donde han utilizado muestras mayores por lo que para establecer si existe o no relación deberán realizarse más estudios con poblaciones más grandes.

La utilización de aminas (56.3%) y el uso de ventilación mecánica (75%) fue mayor en los pacientes que presentaron anemia en el momento del ingreso esto puede deberse a la mayor demanda tisular de oxígeno y al déficit en cuanto al transporte del mismo condicionado por la disminución de la hemoglobina lo anterior a pesar de existir una marcada relación para este estudio no es estadísticamente significativo (Tabla I) por lo que deberá ser confirmado con nuevos estudios.

En cuanto a morbilidades se estableció que en los pacientes con diabetes mellitus fue más frecuente encontrar hemoglobinas bajas en el momento del ingreso (25.7%), lo cual puede deberse a un proceso crónico de déficit nutricional existente en el paciente diabético por lo que pudiese ser un factor de riesgo en el contexto tanto de morbilidad como de mortalidad pero establecer esta relación no es objetivo del presente estudio y no fue estadísticamente significativo por lo que deberá ser estudiado en otra oportunidad.

Se presentó además hipertensión arterial, cirrosis Hepática LES y VIH como antecedente en pacientes con anemia al momento del ingreso pero fue menor número de pacientes y no es significativo para la presente población.

Sin embargo se logró establecer que la anemia al momento del ingreso es un factor que se asocia a una mayor mortalidad en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidado crítico ($p: 0.035$), por lo que a pesar de las diferencias demográficas en comparación con estudios previos se logró demostrar que para la población estudiada la anemia si constituye un factor de riesgo en cuanto a mortalidad se refiere.

En resumen la presencia de anemia fue mayor en pacientes que presentaban mayor edad y a sexo femenino, su presencia se asoció a hiperlactatemia (53%) y uso de aminas (56.3%). Un 75% de pacientes que presento anemia necesito ventilación mecánica y la diabetes mellitus fue la morbilidad que con mayor frecuencia se asoció a anemia al ingreso. Sin embargo el único dato estadísticamente significativo fue en relación a la mortalidad, se concluye que la anemia en el momento del ingreso a cuidado crítico es un factor de mal pronóstico en cuanto a la mortalidad de pacientes ingresados a unidad de cuidado crítico.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La presencia de anemia al momento de ingreso aumenta la mortalidad en los pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva.
- 6.1.2 Un 61% de los pacientes incluidos en el estudio presentó anemia al momento del ingreso.
- 6.1.3 La presencia de anemia al momento del ingreso fue más frecuente en pacientes de género femenino.
- 6.1.4 Los pacientes con anemia al ingreso a Unidad de Terapia Intensiva presentaron niveles de lactato más altos en comparación con los que no presentaron anemia.
- 6.1.5 La utilización de vasopresores fue requerida con mayor frecuencia en pacientes con anemia a momento del ingreso a Terapia Intensiva.
- 6.1.6 La Diabetes Mellitus fue la comorbilidad que con mayor frecuencia se asoció a anemia.
- 6.1.7 No hay relación entre el número de comorbilidades que presentan los pacientes y la presencia de anemia al momento del ingreso.
- 6.1.8 Se registró una mortalidad del 64% ($p : 0.035$) en los pacientes que presentaron anemia al momento del ingreso.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Identificar en unidades periféricas pacientes con anemia y determinar el tipo de la misma.
- 6.2.2 Iniciar suplemento nutricional y brindar soporte adecuado en casos de anemia de origen carencial según el tipo de deficiencia que se documente.
- 6.2.3 Hacer pruebas de tamizaje de forma periódica para establecer el diagnóstico e anemia sobretodo en pacientes con comorbilidades asociadas.
- 6.2.4 Llevar a un nivel normal de hemoglobina lo más rápido posible a pacientes que ingresan a unidad de cuidado crítico.
- 6.2.5 Establecer protocolos de tratamiento de anemia propios de la unidad de cuidado crítico del seguro social, así como protocolos que puedan ser utilizados en las unidades periféricas.
- 6.2.6 Determinar mediante nuevos estudios de investigación que tipo de anemia es más prevalente en unidad de cuidado crítico para la realización posterior de planes de acción.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murugan Raghavan et al, "Anemia Allogenic Blood Transfusion, and Immunomodulation in the Critically Ill" *Chest* 2005;127;295-307
2. Duby Jeremiah J., et al "Impact of delayed initiation of erythropoietin in critically ill patients" *BMC Blood Disorders* 2007, 7:1 doi:10.1186/1471-2326-7-1
3. Corwin HL, et al, "Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. A randomized controlled trial." *JAMA* 2002; 288:2827-35.
4. Photis Beris, "Intravenous Iron Spares Perisurgical Allogeneic Blood Transfusions" 2004 volume 6 number 1.
5. Milbrandt Eric B., et al, "Predicting late anemia in critical illness *Critical Care*" 2006, 10:R39 1186/cc4847
6. Goodnough Lawrence Tim "Management of Anemia: Erythropoietin Therapy or Red Blood Cell Transfusion?" *TATM* 2003;4(6):219-225
7. Vincent Jean-Louis, "Anemia Management in Critical Care" *TATM* 2002;4(4):115-116
8. Shander Aryeh, et al "Understanding the Consequences of Transfusion-Related Acute Lung Injury" *CHEST* 2005; 128:598S–604S
9. Van Der Linden Philippe, "Limits of Bloodless Surgery" *TATM* 2002;4(2 Suppl):40-43
10. Corwin Howard L. "Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin" *Critical Care* 2004 Vol 8 Suppl 2
11. Rivers Manuel ,et al, "Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock" *Nngl Med*, 2001 Vol. 345, No. 19
12. García Caballero M, et al "Pharmacological Blood Conservation Measures during Surgery" *Cir Esp* 2001; 69: 146-158.
13. Gould, Mary Jo et al "Packed Red Blood Cell Transfusion in the Intensive Care Unit: Limitations and Consequences" *Am J Crit Care*. 2007;16: 39-48
14. Offner Patrick J." Age of blood: does it make a difference?" *Critical Care* 2004, 8(Suppl 2):S24-S26
15. Napolitano Lena M. "Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care" *Critical Care* 2004, 8(Suppl 2):S1-S8.
16. Unger Ellis F. "Erythropoiesis-Stimulating Agents Time for a Reevaluation" *engl j med* 2008 362;3
17. Galloway Michael J et al "Investigating iron status in microcytic anemia" *BMJ* 2006;333:791–3
18. Culleton Bruce F. et al "Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults" *BLOOD*, 2006 volume 107, number 10
19. Engoren Milo et al "Long-term Survival in the Intensive Care Unit after Erythrocyte Blood Transfusion" *Am J Crit Care*. 2009;18: 124-131

VIII. ANEXOS

8.1. Anexo No. 1 Instrumento de Recolección de datos

INSTITUTO GUATEMALTEGO DE SEGURIDAD SOCIAL

MEDICINA INTERNA

Caso #

Datos Generales:

1. Afiliación:

2. Sexo: M

F

3. Diagnostico:

Variable	SI	NO
ANEMIA (<12mg/dl)		
LACTATO > 4		
USO DE AMINAS		
VENTILACION MECANICA ASISTIDA		
ANTIBIOTICOTERAPIA		
TRANSFUSIONES		

Valor de Hb al ingreso:

Tipo de Egreso *:

*A: Vivo a pisos

B: Fallecido

C: Vivo a casa

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Anemia y su correlación con la morbimortalidad del paciente críticamente enfermo" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.