

Anemia en el paciente crítico. Una simulación de tratamiento con eritropoyetina humana recombinada

M. SÁNCHEZ PALACIOS, S. MARTÍNEZ CUELLAR Y L. SANTANA CABRERA,
POR EL GRUPO CANARIO PARA EL ESTUDIO DE ANEMIA EN UMI*

Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular. Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Objetivo. Analizar el coste-beneficio del empleo de eritropoyetina humana recombinada (EPO) en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos.

Diseño. Estudio prospectivo de cohortes y extrapolación de datos previamente publicados por Corwin et al¹, sobre el ahorro de un 19% de unidades de concentrados con el empleo de 40.000 U semanales de EPO.

Ámbito. Unidad de Medicina Intensiva polivalente con 20 camas en un hospital universitario de nivel III.

Pacientes. De los 201 pacientes ingresados consecutivamente durante tres meses, 159 fueron excluidos por cumplir alguno de los criterios de exclusión del estudio de Corwin et al. Los restantes 42 pacientes constituyen el grupo A de estudio. A la población que recibió EPO en el estudio de Corwin et al se la denomina grupo B.

Intervención. Se obtuvo información sobre el número de unidades de concentrados de hematíes transfundidas durante el período de estudio. Se calculó el coste de EPO que supuestamente se habría administrado y las unidades de sangre supuestamente ahorradas.

Variable de interés principal. Coste en euros de EPO al año y unidades de sangre supuestamente ahorradas.

Resultados. El ahorro de concentrados de hematíes al año supondría 72 unidades, y el coste/año de la EPO sería de 123.540 €. Dado que el banco de sangre de nuestro hospital utilizó 6.422 unidades en 2002, el ahorro sería de 1,12% de unidades/año.

Conclusiones. El coste de la eritropoyetina humana recombinada en nuestro medio es excesivo frente al ahorro en sangre. La EPO es una alternativa terapéutica para la anemia del paciente crítico, pero su utilización debe estar sujeta a los recursos del entorno.

PALABRAS CLAVE: anemia en paciente crítico, eritropoyetina humana recombinada, coste-beneficio.

ANEMIA IN THE CRITICAL PATIENT. A TREATMENT SIMULATION WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

Objective. Cost-benefit analysis of the utilization of recombinant human erythropoietin (RHE) in our ICU.

Design. Cohorts prospective study and extrapolation of data previously published by Corwin et al¹ on the saving of 19% of concentrate units with the utilization of 40.000 U of RHE weekly.

Context. Polyvalent Intensive Medicine Unit with 20 beds in an University Hospital.

Patients. From the 201 patients admitted consecutively during three months, 159 were excluded for fulfilling some of the exclusion criteria used in the Corwin et al study. Forty-two remaining patients constituted the group A of study. The population that received RHE in the study of Corwin et al constituted the group B in our study.

*Relación de los miembros del Grupo Canario para el Estudio de Anemia en UMI: Sánchez Palacios M, Martínez Cuellas S, Martín González JC, Pérez Ortiz C, Santana Cabrera L, Casamitjana Ortega A, Fuentes Esteban J, García Oliva I, Díaz Mendoza C, García Martull M, Galante Milicua M, Cáceres Agra JJ, Ramírez Rodríguez A, O'Shanahan Navarro G, Eugenio Rodríguez P y Tapia Martín M.

Correspondencia: M. Sánchez Palacios.
Servicio de Medicina Intensiva.
Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular.
Avda. Marítima del Sur s/n. Las Palmas.
Las Palmas de Gran Canaria. España
Correo electrónico: msanpal@gobiernodecanarias.org

Financiación. Este estudio está patrocinado por la Asociación, sin ánimo de lucro, para el desarrollo de la Medicina Intensiva y Unidades Coronarias en Canarias (MEDINCO)

Manuscrito aceptado el 21-VI-2004.

Intervention. Information on the number of units of packed red blood cells used during the period of study was obtained. The cost of RHE that supposedly it would have been administered and the cost of the units of blood supposedly saved were calculated.

Main outcomes. Cost in euros of RHE per year and cost of supposedly saved blood units.

Results. The packed red blood cells saving per year would imply 72 units, and the cost per year of the RHE would be 123,540 €. In view of the fact that the blood bank of our hospital utilized 6422 units in 2002, the saving would be of 1.12% of units per year.

Conclusions. The cost of the recombinant human erythropoietin in our hospital is excessive regarding the blood saving. RHE is a therapeutic alternative for anemia of the critically ill patient, but its utilization should be subject to the resources of environment.

KEY WORDS: anemia in critical patient, recombinant human erythropoietin, cost-benefit.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes críticos, generalmente, sufren algún grado de anemia, debido a la combinación de los siguientes factores: frecuentes extracciones de sangre para analítica, pérdidas gastrointestinales de sangre, pérdidas por circuitos extracorpóreos, déficit de aporte de hierro y/o nutrientes, niveles bajos de eritropoyetina, o depresión de la hematopoyesis secundaria a la respuesta inflamatoria¹⁻⁴. Con el fin de mejorar el transporte de oxígeno, estos pacientes suelen recibir frecuentes transfusiones de sangre, habiéndose reportado que un 73% de los pacientes que permanecen ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante más de una semana reciben al menos una transfusión durante su estancia⁵.

Desde los años 80, la transfusión de sangre se encuentra bajo una profunda evaluación⁶, debido a una mayor sensibilidad de los sanitarios y de la población general con relación al riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas⁷, y de otras complicaciones como son las reacciones alérgicas o la inmunosupresión, a creencias religiosas, etc.⁸⁻¹⁰. Definir el nivel de hemoglobina a partir del cual es preciso transfundir¹¹ y buscar alternativas a la transfusión de sangre son objetivos recientes para resolver este problema.

La eritropoyetina humana recombinada (EPO) ha sido utilizada para tratar la anemia del paciente con insuficiencia renal crónica, e incluso para evitar las transfusiones¹². También está siendo investigada la utilización de la EPO en el tratamiento de la anemia en el paciente crítico^{3,13}.

La eritropoyetina es una hormona glucoproteica, secretada principalmente por el riñón, que estimula la producción de los hematíes¹⁴. La disminución del contenido arterial de oxígeno asociado a la anemia o a la hipoxia es el principal estímulo para la produc-

ción de eritropoyetina¹⁵. No obstante, algunas patologías concretas¹⁶ y mediadores como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas, el interferón y las prostaglandinas interfieren en la formación de los hematíes.

Estudios recientes han mostrado que los pacientes críticos sufren un descenso de los niveles plasmáticos de eritropoyetina durante los primeros días tras la agresión¹⁷, y estos niveles se mantienen bajos independientemente de padecer insuficiencia renal¹⁸.

En un ensayo clínico con asignación aleatoria, Corwin et al¹ mostraron que en los pacientes críticos que reciben una dosis de 40.000 unidades de EPO cada 7 días durante el tiempo que permanecen ingresados en la UCI, se ahorra un 19% de unidades concentradas de hematíes, sin que esto suponga una mejoría en la mortalidad ni en la morbilidad de dichos pacientes.

En nuestro medio, el impacto del uso de la EPO sobre la disminución de la necesidad de transfusión sanguínea del paciente crítico no ha sido analizado. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es calcular la relación coste-beneficio del hipotético empleo de EPO en los pacientes que ingresan en nuestra UCI durante un año.

PACIENTES Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio prospectivo de todos los pacientes ingresados consecutivamente en la UCI del Hospital Insular de Las Palmas, un hospital de nivel III, durante un período de tres meses (del 1 de febrero de 2003 a 30 de abril de 2003). Nuestra UCI es una unidad de adultos (edad superior a 16 años) y polivalente (médica, quirúrgica y coronaria).

Se diseñó una hoja de recogida de datos para obtener información de las siguientes variables: edad, APACHE II, diagnóstico y problemas médicos al ingreso en la UCI, hemoglobina al ingreso en la UCI, hemoglobina antes de la transfusión y mortalidad en la UCI.

Durante el período de estudio ingresaron en la UCI 201 pacientes. Siguiendo los mismos criterios que en el estudio de Corwin et al¹, se excluyó a los pacientes con alguna de las siguientes condiciones: edad menor de 18 años (n = 0), una estancia en UCI inferior a tres días (n = 135), infarto agudo de miocardio (n = 2), hemorragia activa (n = 4), hematocrito $\geq 38\%$ (n = 18). Los restantes 42 pacientes constituyen el grupo de estudio al que se denominará grupo A. A la población que recibió la EPO en el estudio de Corwin et al¹ se la denominará grupo B.

En el grupo A se recogió información sobre el número de concentrados de hematíes que fueron transfundidos durante la estancia en UCI, y se calculó el número de unidades de EPO que hipotéticamente se habrían usado en estos pacientes si se hubieran seguido los criterios del estudio de Corwin et al¹ de administrar 40.000 U de EPO cada 7 días. Asumiendo un ahorro de unidades de concentrados de hematíes de un 19%, que fue el reportado por Corwin et al¹, se calculó la relación coste-beneficio

del tratamiento hipotético con EPO en los pacientes ingresados en nuestra UCI.

Los resultados se expresan en forma de media y desviación estándar (DE), o como porcentaje. Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante la prueba de la "t" de Student y las cualitativas con la prueba del χ^2 . Se consideró significativa una diferencia cuando el valor de p fue menor de 0,05.

RESULTADOS

La población de estudio está constituida por 42 pacientes. En la tabla 1 se comparan las características de esta población con las del grupo que recibió la EPO en el estudio de Corwin et al¹. Observamos que no existen diferencias en ambos grupos, en cuanto al sexo, hemoglobina el día del ingreso en la UCI, y supervivencia, aunque sí en la edad y en el APACHE II, siendo los pacientes de nuestro estudio de mayor edad y menor gravedad que los pacientes del estudio de Corwin et al¹. En cuanto a los problemas médicos presentados son similares, aunque en el grupo A hay menos pacientes traumatológicos pero más pacientes cardiológicos y con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En la tabla 2 se expresa el número de pacientes que superan una estancia en UCI de 3, 9, 16 y 23 días, que serían los que supuestamente recibirían la dosis de EPO cada 7 días. Para poder calcular el total de las supuestas dosis de EPO que habría recibido el grupo A, consideraríamos que los 42 pacientes que han permanecido más de tres días habrían recibido una primera dosis de EPO; la segunda dosis, 7 días más tarde, la habrían recibido 17 pacientes; la tercera dosis, una semana después, la recibirían 11 pacientes, y 8 pacientes habrían recibido una cuarta dosis de EPO. Esto supone un total de 78 dosis de 40.000 unidades de EPO que habrían recibido los pacientes del grupo A.

TABLA 1. Características de los pacientes tratados en nuestro estudio (grupo A) y en el estudio de Corwin et al¹ (grupo B)

| | Grupo A (n = 42) | Grupo B (n = 650) | p |
|--------------------------------------|---------------------|----------------------|---------|
| Edad, años | 57,8 (16,5) | 51,0 (20,0) | 0,03 |
| Hombres | 24 (57%) | 391 (60%) | 0,82 |
| APACHE II | 12,6 (6,5) | 19,7 (7,6) | < 0,001 |
| Hemoglobina al ingreso en UCI (g/dl) | 9,7 (1,9) | 10,0 (1,2) | 0,34 |
| Diagnósticos al ingreso en UCI | | | |
| Postoperatorio | 10 (24%) | 312 (48%) | 0,06 |
| Traumatismo | 9 (21%) | 314 (48%) | 0,04 |
| Enfermedad neurológica | 4 (10%) | 109 (17%) | 0,39 |
| Cardiovascular | 13 (31%) | 36 (6%) | < 0,001 |
| Neumonía | 9 (21%) | 61 (9%) | 0,06 |
| SDRA | 3 (7%) | 18 (3%) | 0,28 |
| SRIS | 3 (7%) | 4 (1%) | 0,001 |
| Sepsis | 6 (14%) | 59 (9%) | 0,46 |
| Otros | 3 (7%) | 47 (6%) | 0,77 |
| Mortalidad en UCI | 8 (19%) | 91 (14%) | 0,49 |

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

TABLA 2. Distribución de los pacientes del grupo A de acuerdo a la estancia en Unidad de Cuidados Intensivos

| | Número |
|----------------|--------|
| Más de 3 días | 42 |
| Más de 9 días | 17 |
| Más de 16 días | 11 |
| Más de 23 días | 8 |

En la tabla 3 se expresa el número de pacientes que recibieron una primera, segunda, tercera y sucesivas transfusiones. También se presenta el nivel de hemoglobina pretransfusional, el promedio de unidades de concentrados de hematíes transfundidas, el tiempo en días transcurrido desde el día del ingreso hasta la primera transfusión, así como el número parcial y total de unidades de concentrados de hematíes transfundidas.

Si asumimos que al utilizar la EPO ahorraríamos un 19% de unidades de concentrados de hematíes, resultaría que durante el período de estudio se habrían ahorrado un total de 16 unidades de sangre si se hubiera tratado a los pacientes con 78 dosis de 40.000 U de EPO.

En la tabla 4 se presentan los resultados obtenidos durante el período de estudio, y lo que supondría extender estos resultados al total de los 900 pacientes que ingresan en esta UCI a lo largo de un año. Se ha considerado que cada dosis de 40.000 unidades de EPO cuesta 355 €¹⁹. Se pone de manifiesto que el ahorro total en unidades de concentrados de hematíes al año sería de 72 unidades y el coste de la EPO sería de 123.895 €, por lo tanto, cada unidad de concentrado de hematíes ahorrada costaría 1.720,76 €.

TABLA 3. Requerimientos de concentrados de hematíes en los pacientes del grupo A durante el período de estudio

| | 1. ^a transfusión | 2. ^a transfusión | 3. ^a transfusión | Otras |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------|
| Pacientes (n) | 18 | 10 | 2 | 2 |
| Hemoglobina pretransfusional (g/dl) | 6,9 (1,23) | 6,7 (1,1) | 6,3 (0,6) | 5,7 (1,1) |
| Unidades de concentrados de hematíes transfundidas | 2,6 (1,0) | 2,7 (1,0) | 2,5 (0,7) | 3 |
| Tiempo entre ingreso en UCI y transfusión (días) | 7,4 (4,2) | | | |
| Total de unidades de concentrados de hematíes | 47 | 27 | 5 | 6 |
| Número de concentrados de hematíes transfundidos durante el período de estudio | | | 85 | |

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

TABLA 4. Cálculo del coste económico debido al hipotético empleo de eritropoyetina humana recombinada durante el período de estudio y extrapolación de los resultados a un período de un año

| Intervalo | 1.º trimestre | 1 año |
|--|---------------|-----------|
| Número de pacientes | 201 | 900 |
| Ahorro unidades concentrados de hematíes | 16 | 72 |
| Dosis de EPO | 78 | 349 |
| Coste | 27.690 € | 123.895 € |

EPO: eritropoyetina humana recombinada.

Considerando que el banco de sangre de nuestro hospital utilizó 6.422 unidades de sangre en el transcurso del año 2002 (la UCI en este período consumió 807 unidades de concentrados de hematíes), supone que el ahorro sería de un 1,12% de unidades del banco de sangre.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que con el empleo de EPO se podría ahorrar la transfusión de un concentrado de hematíes con un coste de 1.720,76 €. Considerando que la tarifa de una unidad de concentrado de hematíes por parte de la Consejería de Sanidad y Consumo de Canarias (B.O.C.A. n.º 134) es de 48,08 €, el coste del tratamiento con EPO en los pacientes críticos con el fin de disminuir la necesidad de transfusión en nuestro medio resulta excesivo, puesto que cada concentrado de hematíes que se ahorra supone el empleo de una alternativa terapéutica 33 veces más cara.

La principal limitación de este estudio es el hecho de extrapolar resultados obtenidos en una población a otra población con diferentes características. La población de nuestro estudio era de menor gravedad y con mayor porcentaje de pacientes cardiológicos que la del estudio de Corwin et al¹, pero creemos que la principal diferencia que podría dificultar la extrapolación de resultados entre los dos estudios es una política transfusional más restringente en nuestra UCI que en las UCI participantes en el estudio de Corwin et al¹, como lo demuestra el hecho de que el valor medio de hemoglobina antes de la transfusión fue inferior a 7 g/dl en nuestros pacientes, y de alrededor de 8,5 g/dl en el estudio de Corwin et al¹. En el caso de que en nuestra UCI se hubiera empleado una política transfusional similar a la del mencionado estudio, el ahorro de concentrados de hematíes hubiera sido algo mayor y, por lo tanto, la relación coste-beneficio hubiera resultado más favorable.

La EPO es una alternativa terapéutica para la anemia del paciente crítico, pero su utilización, dado que no aporta mejoras en la morbimortalidad, debe estar sujeta al nivel de los recursos del entorno.

Aunque los estudios sobre los sustitutos de sangre, tipo hemoglobina humana polimerizada²⁰, son prometedores en cuanto a riesgo-beneficio²¹, y que el riesgo de infección transmitida a través de una infusión de sangre se encuentra para la hepatitis B en

1:100.000 unidades de sangre transfundida y para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1:1.000.000²², la estrategia de la transfusión de sangre debe ser personalizada, considerando el riesgo-beneficio individualizado.

El caso de un paciente con edad avanzada y con enfermedad cardiopulmonar cuyo pronóstico puede mejorar si se realiza una transfusión de sangre, en el que se asume un riesgo bajo de transmisión de infección, y considerando que si sufriera esa infección, no se alteraría su esperanza de vida, es bastante diferente al de un paciente joven con buen estado de salud y una esperanza de vida lo suficientemente larga como para desarrollar la posible infección transmitida por la transfusión.

En nuestra UCI, con la utilización de la EPO, habríamos evitado la transmisión de un caso de hepatitis B cada 1.300 años y de un caso de infección por VIH cada 13.000 años.

Pese a que las características de los pacientes son diferentes en cada UCI, en nuestro caso la población es bastante similar a la de Corwin et al¹, sólo existen diferencias en el porcentaje de pacientes cardiológicos y en el APACHE del ingreso, lo cual no alteraría los resultados; en donde podría haber influencia en los resultados sería en el caso de que la hemoglobina al ingreso fuera diferente, cosa que no ocurre. Los niveles de hemoglobina pretransfusionales en nuestro grupo de pacientes pueden ser considerados bajos. Pero, desde el punto de vista estratégico no habrían modificado sustancialmente los resultados de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. EPO Critical Care Trials Group. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:2827-35. Comentado en *Med Intensiva* 2003;27:701-3.
2. Viljoen M, Coetzee IH, Roux JJ, Pretorius JP. Anemia in surgical intensive care patients. *Haematologica* 1994;79:19-24.
3. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Brama BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:2773-8.
4. Eckardt KU. Anaemia of critical illness. Implications for understanding and treating rHuEPO resistance. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:48-55.
5. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
6. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988;260:2700-3.
7. Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, Mosley JW, Szmunes W, Kahn R, et al. Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients: an analysis of the Transfusion-Transmitted Viruses Study. *Ann Intern Med* 1984;101:733-8.
8. Walker RH. Transfusion risk. *Am J Clin Pathol* 1987;88:374-6.
9. Brunson ME, Alexander JW. Mechanism of transfusion-induced immunosuppression. *Transfusion* 1990;30:651-8.
10. Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996;101:299-308.

11. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al for the Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
12. Kraus P, Lipman J. Erythropoietin in a patient following multiple trauma. *Anaesthesia* 1992;47:962-4.
13. Corwin HL, Gettinger A, Rodríguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346-50.
14. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991;324:1339-44.
15. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992;72:449-89.
16. Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, Krantz SB. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 1987;66:559-64.
17. Elliot JM, Virankabutra T, Jones S, Tanudsintum S, Lipkin G, Todd S, et al. Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit Care* 2003;7:R35-40.
18. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Melot C, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23:159-62.
19. Precio de coste en nuestro Hospital: Información del Servicio de Farmacia 2004.
20. Hughes GS Jr, Antal EJ, Locker PK, Francom SF, Adams WJ, Jacobs EE. Physiology and pharmacokinetics of a novel hemoglobin-based oxygen carrier in humans. *Crit Care Med* 1996;24:756-64.
21. Johnson JL, Moore EE, González RJ, Fedel N, Patrick DA, Silliman CC. Alteration of the postinjury hyperinflammatory response by means of resuscitation with a red cell substitute. *J Trauma* 2003;54:133-9.
22. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20,000 units of blood. TTI Study Group. *BMJ* 2000;320:403-6.