

**Documento de Consenso de los AWG de Iberoamérica
sobre
“Manejo de la anemia en el paciente quirúrgico y/o crítico”**

PARTICIPANTES:

Dr. Patrick Wagner (Perú)
Dr. Manuel Muñoz (España)
Dr. José Antonio García Erce (España)
Dra. Elvira Bisbe (España)
Dr. Ramón Leal (España)
Dr. Sebastián Urgarte (Chile)
Dr. Óscar Ruiz Franco (Perú)
Dr. Héctor van Wyck (Perú)
Dr. David Ríos (Perú)
Dr. Eduardo Payet (Perú)
Dr. José de Vinatea (Perú)
Dr. Eduardo Anchante (Perú)
Dr. José Carlos Chamán (Perú)
Dr. Rodolfo Delphini Cançado (Brasil)
Dr. Marco Aurelio (Brasil)
Dra. Vera Neves Marra (Brasil)

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES FORMULADAS

❖ Detección y Diagnóstico Diferencial

Recomendación 1C: Siempre que sea clínicamente factible, en los pacientes programados para cirugía se debería determinar la presencia de anemia preoperatoria, preferiblemente al menos 30 días antes de la intervención, para realizar su diagnóstico diferencial e instaurar el tratamiento adecuado, si procede.

Recomendación 1C: Para el diagnóstico diferencial de la anemia se debería realizar, al menos, un hemograma completo con reticulocitos, el estudio del status férrico (ferritina y saturación de transferrina), la determinación de marcadores de inflamación (e.g., PCR) e insuficiencia renal (creatinina), y los niveles de vitamina B12 y folatos.

Recomendación 1C: En la anemia ferropénica, si no hay una causa nutricional y/o una causa de sangrado evidente, se debería realizar una valoración gastrointestinal y/o ginecológica para descartar causas de malabsorción o lesiones sangrantes.

Recomendación 1C: Se debe tener en cuenta la posible presencia de deficiencias de hematínicos (hierro, vitamina B12, folatos) sin anemia, ya que la corrección de estas deficiencias es de capital importancia para optimizar los niveles preoperatorios de Hb, especialmente en los pacientes en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis, y para acelerar la recuperación de la anemia postoperatoria.

❖ Tratamiento Transfusional

Recomendación 1B: La transfusión de sangre alogénica (TSA) estaría indicada en pacientes normovolémicos quirúrgicos y críticos con anemia aguda o anemia subaguda para la que no existe tratamiento específico. Debe prescribirse con criterios restrictivos, en base al nivel de hemoglobina, las características del paciente y su situación clínica. Se administrará la cantidad mínima indispensable para revertir los síntomas o superar la situación de riesgo.

Recomendación 1C: En pacientes quirúrgicos y/o críticos adultos con hipovolemia debida primordialmente a la pérdida de sangre se recomienda realizar el reemplazo del volumen perdido con una solución balanceada de cristaloides o un coloide adecuado, aunque la calidad de la evidencia es baja.

❖ Tratamiento Farmacológico: Objetivos

Recomendación 1C: El objetivo del tratamiento farmacológico en el preoperatorio debe ser el de corregir los déficits y normalizar los niveles de Hb, de acuerdo con los criterios establecidos. Sin embargo, en los pacientes que va a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos con un sangrado medio-alto, sería deseable un nivel de Hb de al menos 13 g/dL para minimizar el riesgo de transfusión*.

**Especial consideración a los pacientes con IRC que van a ser sometidos a trasplante renal.*

Recomendación 1C: El objetivo del tratamiento farmacológico de la anemia postoperatoria debe ser el de alcanzar o mantener niveles de Hb que eviten o reduzcan la exposición a TSA, seguido de la corrección de la anemia en el período más corto posible, para facilitar la recuperación funcional del paciente y mejorar su calidad de vida.

❖ Tratamiento Farmacológico: Hierro

Recomendación 2B: En pacientes programados para cirugía electiva potencialmente sangrante sugerimos la administración preoperatoria de hierro oral para mejorar el nivel de Hb y reducir el porcentaje de pacientes que reciben TSA, siempre que se disponga de tiempo suficiente (al menos un mes) y no existan contraindicaciones.

Recomendación 1C: En pacientes anémicos programados para cirugía mayor potencialmente sangrante, recomendamos la administración preoperatoria de hierro intravenoso en casos de intolerancia o contraindicación para hierro oral, poco tiempo antes de la cirugía, anemia preoperatoria moderada-grave, uso de estimuladores de la eritropoyesis, estado inflamatorio del paciente y/o sangrado perioperatorio estimado moderado.

Recomendación 2B: En pacientes de cirugía mayor con alta probabilidad de desarrollar anemia postoperatoria moderada o grave sugerimos la administración de hierro endovenoso durante el período perioperatorio o postoperatorio inmediato para disminuir el porcentaje de pacientes expuestos a la TSA, y conseguir una más rápida corrección de la anemia. Igualmente se deben tratar los déficits de vitamina B12 y folatos, aún sin anemia.

Recomendación 1B: No recomendamos la administración de hierro oral como tratamiento de la anemia postoperatoria en pacientes sin anemia o ferropenia previas a la intervención.

Recomendación 0: La evidencia disponible no permite hacer recomendaciones sobre el uso de hierro en pacientes críticos, siendo urgente la realización de estudios sobre el uso de hierro oral y parenteral en este colectivo de pacientes.

Recomendación 1C: Dado que la administración de hierro intravenoso siempre da lugar a la presencia de hierro libre, no recomendamos su administración en pacientes con infección activa o con afectación hepática grave.

❖ **Tratamiento Farmacológico: Agentes estimuladores de la eritropoyesis**

Recomendación 1A: La administración pre- o peroperatoria de eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) se puede utilizar para reducir la exposición a TSA en los pacientes de cirugía ortopédica programada con Hb entre 10 y 13 g/dL y con un riesgo de sangrado moderado-alto, y como coadyuvante de la donación autóloga en pacientes a los que se les solicita el predepósito de ≥ 3 unidades, aunque las dosis mínimas necesarias no han sido aun definidas.

Recomendación 2B: La rHuEPO podría utilizarse en el tratamiento de la anemia de pacientes quirúrgicos no ortopédicos (e.g., cirugía cardíaca, cáncer de colon), aunque la evidencia disponible es escasa. No obstante, hay que recordar que se trataría de un uso "off-label" de la rHuEPO y que algunos autores han cuestionado su seguridad en estos pacientes a pesar de ser una terapia a corto plazo.

Recomendación 1A: No se recomienda el uso de rHuEPO para el tratamiento de la anemia en pacientes críticos que no tengan una indicación previa para éste fármaco (e.g., insuficiencia renal crónica), con la posible excepción de los pacientes con traumatismos graves.

Recomendación 1B: La utilización de rHuEPO en el tratamiento de la anemia de pacientes quirúrgicos y críticos debe acompañarse de terapia coadyuvante con hierro, preferiblemente por vía intravenosa.

❖ **Otras medidas para evitar o reducir la gravedad de la anemia en pacientes quirúrgicos y críticos**

Recomendación 1B: Recomendamos que, siempre que sea posible, se implementen todas aquellas estrategias encaminadas a reducir las pérdidas sanguíneas o a la reposición autóloga de las mismas. De acuerdo con las recomendaciones del Documento Sevilla, éstas incluirían, entre otras:

- Reducción del número y/o volumen de las extracciones sanguíneas con fines diagnósticos.
- Supresión, disminución de dosis y/o cambio de agente en paciente con anticoagulación oral o tratamiento antiagregante plaquetario.
- Uso de fármacos que disminuyen el sangrado
- Uso rutinario de la recuperación intra y/o postoperatoria en procedimientos quirúrgicos sangrantes.

1. JUSTIFICACIÓN

Cuando se pretenden establecer criterios que definan la presencia de anemia, existe una tendencia que refleja inmediata a hablar de números y cifras, siendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (Hemoglobina < 12 g/dL en mujeres y < 13 g/dL en hombres, a nivel del mar) los más utilizados, sobre todo para definir la anemia preoperatoria. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, debe considerarse que existe anemia si en el contenido sanguíneo desciende la masa eritrocitaria hasta comprometer la oxigenación tisular, obligando a activarse los mecanismos compensadores. Este concepto clínico de la anemia puede ser de gran utilidad para el manejo del paciente quirúrgico, especialmente el periodo postoperatorio, donde la rapidez de la instauración, el sexo, la edad y el estado de salud previo (reserva fisiológica) influirán de manera decisiva en la expresión clínica del síndrome anémico y la necesidad e intensidad de su tratamiento (Maldonado, 2002).

Son varias las razones que justifican la elaboración de un documento de consenso sobre el manejo de la anemia en el paciente quirúrgico y/o crítico. Entre ellas, destacaríamos que:

- La incidencia de anemia periquirúrgica, así como la del paciente crítico, es alta y condiciona un elevado consumo de sangre y una peor evolución postoperatoria.
- Aproximadamente, más de la mitad de las transfusiones se administran a pacientes quirúrgicos o críticos
- La transfusión se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes, aunque algunos trabajos recientes señalan también a la anemia preoperatoria y la anemia del paciente crítico como factor independiente de mayor morbilidad y mortalidad.
- Existe evidencia científica suficiente de que un nivel bajo de hemoglobina (Hb) preoperatoria es el principal factor predictivo independiente de transfusión alogénica. Además sería uno de los pocos factores de riesgo corregibles.
- Por ello, siempre que sea posible, deberíamos detectar la anemia y los déficits de hematínicos (hierro, vitamina B12, ácido fólico) antes de la cirugía. Su corrección y la optimización de los niveles de hemoglobina permitirían reducir/evitar la transfusión alogénica y sus posibles efectos deletéreos.
- Igualmente, la detección y tratamiento de la anemia en el paciente sometido a cirugía no electiva y en el paciente crítico debería realizarse lo más precozmente posible

2. INTEGRANTES, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA.

En este documento nos centraremos en la prevalencia y fisiopatología de la anemia en el paciente quirúrgico y/o crítico, así como en su diagnóstico y tratamiento, especialmente mediante el uso de hierro intravenoso y/o eritropoyetina (rHuEPO), en base a la evidencia científica disponible y a las recomendaciones formuladas en distintos documentos de consenso: Documento Sevilla de Consenso sobre alternativas a la transfusión alogénica (Leal, 2006), Documento de Consenso NATA sobre el uso de hierro intravenoso en cirugía (Beris, 2008), y Documento de Consenso NATA sobre el manejo de la anemia en cirugía ortopédica (Goodnough, 2010).

El panel multidisciplinar de profesionales responsable de la elaboración de este documento de consenso está formado por integrantes de los distintos Anemia Working Groups de Iberoamérica. La elección de los miembros del panel ha sido realizada por los propios AWGs, atendiendo a su cualificación y pericia en el campo del diagnóstico y manejo de la anemia en el paciente quirúrgico y/o crítico y todos ellos avalan las conclusiones del documento. El foro de consenso (16 miembros en total) ha mantenido contactos por vía telemática y una reunión presencial (Lima, Noviembre 2010) para familiarizarse con la metodología de trabajo, discutir la calidad de la evidencia disponible y consensuar la redacción del manuscrito. Una vez finalizado, el manuscrito será hecho público a través de las webs de los distintos AWGs y enviado a distintas sociedades médicas de la región, invitando a formular los comentarios, alegaciones y consideraciones que estimen oportunas durante el mes siguiente a su publicación. Éstas serán compiladas y discutidas por el panel, incorporándolas al manuscrito definitivo cuando sean consideradas pertinentes.

El principal objetivo de este documento de consenso fue el de formular recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la anemia en los pacientes quirúrgicos y/o críticos en los que se espera que puedan requerir transfusión de sangre alogénica (TSA). Para ello los miembros del panel analizaron la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de la anemia de acuerdo con la **metodología GRADE** (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) (Harbour, 2001; Guyatt, 2006; Guyatt, 2008), previamente utilizada en los dos documentos de consenso promovidos por NATA (Network for the Advancement of Transfusion Alternatives) (Beris, 2008; Goodnough, 2010).

La elección de la metodología GRADE se fundamentó en que ésta presenta una serie de ventajas sobre otras metodologías utilizadas en la elaboración de documentos de consenso y guías de práctica clínica (e.g., metodología DELPHI). Entre otras, estas ventajas incluyen:

- Separación clara entre la calidad de la evidencia y el grado de recomendación.

- Criterios explícitos y comprensivos para bajar o subir la puntuación de la calidad de la evidencia.
- Proceso transparente de traslado de la evidencia a las recomendaciones.
- Reconocimiento explícito de valores y preferencias.
- Clasificación clara y pragmática de las recomendaciones en fuertes o débiles, que facilita su interpretación por clínicos, pacientes y proveedores de servicios de salud, así como su utilización en el desarrollo de guías de práctica clínica.

De acuerdo con esta metodología, para la formulación de una recomendación graduada se siguieron una serie de pasos:

A. Búsqueda de la evidencia disponible.

Los miembros del panel revisaron la base de datos MedLine para encontrar y seleccionar los estudios relevantes al tema del documento de consenso, obtener dichos estudios y clasificarlos en meta-análisis, estudios aleatorizados y controlados, estudios observacionales prospectivos, estudios observacionales retrospectivos, estudios no analíticos (e.g., series de casos) y opiniones de expertos.

B. Análisis de la evidencia y clasificación de su calidad.

Una vez obtenidos los estudios, se procedió a analizar la calidad de la evidencia aportada los mismos, teniendo en cuenta una serie de factores que pueden aumentarla o disminuirla:

- Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia basada en estudios aleatorizados y controlados: baja calidad en la planificación e implementación del estudio que sugiera una alta probabilidad de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia indirecta o dispersa, etc.
- Factores que pueden aumentar la calidad de la evidencia basada en estudios observacionales: efecto de gran magnitud, efecto reducido cuando se corrige por todos los factores de confusión plausibles, efecto dosis-dependiente, etc.

Tras el estudio y evaluación de los artículos obtenidos, se clasificó la calidad de la evidencia aportada por ellos en:

- *Calidad alta*, cuando era improbable que la realización de más estudios cambiase nuestra confianza en la estimación del efecto de la intervención propuesta.
- *Calidad moderada*, cuando era probable que futuros estudios tuviesen un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto de la intervención y pudieran cambiar dicha estimación.

- *Calidad baja*, cuando era muy probable que futuros estudios tuviesen un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto de la intervención y cambiaran dicha estimación.
- *Calidad muy baja*, cuando existía gran incertidumbre en la estimación del efecto de la intervención.

C. Elaboración de una tabla de evidencia y realización de un juicio ponderado.

El siguiente paso fue la elaboración de una tabla en la que se resumiera la evidencia disponible sobre una determinada intervención, seguida de un **juicio ponderado** de la misma, teniendo en cuenta una serie de factores a la hora de decidir si se realiza una recomendación fuerte o débil. Estos factores incluyen entre otros:

- La calidad metodológica de la evidencia que apoya la estimación de un posible beneficio.
- Gravedad de la anemia y riesgo de transfusión (paciente y procedimiento).
- La magnitud del efecto de la intervención (tanto absoluta como relativa).
- La precisión en la estimación del efecto de la intervención (e.g., determinación del nivel de Hb, existencia de un protocolo de transfusión, etc)
- Riesgos, cargas de trabajo y costes asociados con la intervención.
- Valores variables (e.g., preferencias del paciente).

D. Formulación de una recomendación graduada.

Finalmente, se procedió a formular una recomendación graduada, que pudo ser fuerte (1) o débil (2), basada en evidencia de calidad alta (A), moderada (B) o baja/muy baja (C).

- *Recomendación fuerte*. En todos los casos, la formulación de una recomendación fuerte implica que los beneficios de la intervención superan claramente a los riesgos y cargas de la misma (recomendación positiva) o viceversa (recomendación negativa). Sin embargo, las implicaciones pueden ser muy distintas, en función de la calidad de la evidencia. Así, una *recomendación 1A o 1B* está soportada por evidencia de calidad alta o moderada e indica que dicha intervención puede ser utilizada sin reservas en la mayoría de los pacientes y en casi todas las circunstancias, mientras que una *recomendación 1C* indica que esta recomendación está soportada por evidencia de calidad baja y que podría cambiar cuando se disponga de evidencia de más alta calidad.
- *Recomendación débil*. Una *recomendación 2A o 2B* indica que está soportada por evidencia de calidad alta o moderada, siendo muy probable que exista un equilibrio entre los beneficios de la intervención propuesta y sus posibles riesgos y cargas, y que la mejor alternativa para ese paciente puede variar en función de sus circunstancias,

los valores sociales (e.g., disponibilidad de recursos) o las preferencias del mismo. Por el contrario, una *recomendación 1C* indica que esta soportada por evidencia de calidad baja, habiendo incertidumbre sobre la existencia de dicho equilibrio entre beneficios, posibles riesgos y cargas, y que la utilización de otras alternativas puede ser igualmente razonable.

E. Enunciado de las recomendaciones.

Las diferencias en la fortaleza de las recomendaciones quedaron reflejadas en su enunciado. De tal modo que:

- Cuando se hizo una recomendación fuerte, el panel utilizó la terminología “*Recomendamos ...*” o “*No recomendamos...*”. Alternativamente, también se utilizaron las expresiones “... *se puede ..*”, “... *debería ...*” o “... *no debería ...*”.
- Cuando se hizo una recomendación débil, el panel utilizó una terminología menos concluyente, tal como “*Sugerimos ...*” o “... *podría ...*”
- Para mayor claridad, el panel definió la población de pacientes a quienes va dirigida la intervención recomendada y, siempre que fue posible, indicó como debía implementarse.
- Finalmente, ha de tenerse en cuenta que para algunas intervenciones, no fue posible establecer una recomendación basada en la evidencia (Recomendación 0).

3. PREVALENCIA Y CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO Y CRÍTICO

Utilizando los criterios de la OMS (que deben ser corregidos por el efecto de la altura a la que viven los pacientes), la anemia preoperatoria está presente en buena parte de los pacientes atendidos en los servicios quirúrgicos de nuestros hospitales. Debe recordarse que la anemia preoperatoria es generalmente de origen multifactorial y que su prevalencia aumenta con la edad. En este sentido, en una serie reciente de 715 pacientes programados para cirugía ortopédica, la prevalencia de anemia fue del 10.5% y aumentaba con la edad sin diferencias entre sexos, aunque casi el 20% de los pacientes presentaba una Hb <13 g/dL. La anemia era debida a deficiencia de hematínicos (31%, con un 20% de deficiencia de hierro), procesos inflamatorios con o sin déficit de hierro (DH) (31%) o anemia de causa mixta o desconocida (38%). Además, entre los pacientes no anémicos, un 18% presentaban DH, un 5% déficit de vitamina B12 y un 2% déficit de ácido fólico (Bisbe, 2008). Shander et al (2004), en un metanálisis de trece estudios en distintos tipos de cirugía (de 32 hasta 27370 pacientes), detectaron que la prevalencia de anemia osciló desde el 5% en fracturas de cadera (definida si Hb inferior a 10 g/dL) hasta el 76% en paciente afectos de cáncer de colon estadio Duke D. Así mismo, una auditoría nacional demostró que el 35% de los pacientes programados para cirugía

de reemplazo cadera o rodilla tenían una hemoglobina preoperatoria <13 g/dL (Goodnough, 2005). Sin embargo, en un estudio realizado en la población de la Plata analizando 1200 personas encontró una incidencia del 24% de la anemia, siendo la ferropenia la causa predominante (Marín, 2008).

Por otra parte, se ha observado, que en la población de más de 65 años sólo un tercio de las anemias en población ambulatoria suelen ser por déficit de nutrientes (sobre todo por ferropenia), otro tercio es por proceso inflamatorio crónico (AIC) y el tercio restante de causa desconocida (Guralnik, 2004). De otra, es importante destacar que el porcentaje de pacientes mayores de 65 años que se someten a cirugía mayor crece progresivamente, y que un reciente meta-análisis de 34 estudios (85.409 pacientes) encontró que, utilizando los criterios de la OMS, la prevalencia global de anemia en esta población anciana era del 17%, aumentando hasta el 40% en los pacientes hospitalizados. Sin embargo, la prevalencia global de anemia cayó hasta el 6% cuando se define de acuerdo a un valor de Hb ≤ 11 g/dL, lo que indica que la anemia era moderada en la mayoría de los casos (Gaskell, 2008). De modo similar, en un estudio de más de 300.000 pacientes mayores de 65 años operados en hospitales de veteranos de guerra, Wu et al (2007) objetivaron que el 39% presentaban unos niveles inferiores de 39%, oscilando según la patología de base.

Junto a la anemia, la deficiencia de hematínicos (hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico) puede ser también frecuente. En uno de los estudios antes citados, Bisbe et al (2008) encontraron que entre los pacientes no anémicos, un 18% presentaban DH, un 5% déficit de vitamina B12 y un 2% déficit de ácido fólico. Estas deficiencias pueden disminuir la eficacia de los tratamientos para optimizar la Hb preoperatoria o retrasar la recuperación de la anemia postoperatoria (Andrews, 1997; Carmel, 2003), e incluso aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias (Harju, 1988).

En el período intra- y post-operatorio de la cirugía mayor, la anemia puede afectar hasta al 90% de los pacientes y es fundamentalmente consecuencia del sangrado quirúrgico, agravándose por la inflamación producida por la cirugía. Dado que se instaura de forma aguda, la transfusión de sangre alogénica (TSA) sigue siendo el método más frecuentemente utilizado para restaurar de manera rápida y efectiva los niveles de hemoglobina en estos pacientes, sobre todo en el campo de la cirugía no electiva (Muñoz, 2008). Aquí es necesario recordar que el nivel de hemoglobina es considerado el factor independiente de riesgo transfusional más importante en todo tipo de cirugía (García Erce 2002, García Erce 2003, Salido 2002)

Por otra parte, la presencia de anemia es la anomalía hematológica y analítica más frecuente entre los pacientes médicos y quirúrgicos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Según algunos estudios recientes, el nivel medio de hemoglobina del paciente crítico a su ingreso en la UCI es de unos 11 g/dl, con una prevalencia de anemia del 65% (hasta un 30% con Hb <10 g/dl), que aumenta hasta casi el 90% al alta. Además, un nivel de Hb inferior a

9 g/dL incrementaba significativamente el riesgo de mortalidad (OR=1.5, $p<0.01$). Para evitar los efectos deletéreos de la anemia, un 40% de estos pacientes suelen ser transfundidos, elevándose esta cifra al 70% si la estancia en UCI supera los 7 días (Leal, 2004; Muñoz 2007; Muñoz, 2009a).

No obstante, debe considerarse que la TSA no es una terapia exenta de riesgos o efectos secundarios, algunos de los cuales pueden comprometer la vida del paciente, tales como las reacciones de incompatibilidad por errores de administración, reacciones hemolíticas, transmisión de agentes patógenos o infecciones, la sobrecarga de volumen (transfusión aguda circulatoria: TACO), el edema pulmonar no cardiogénico ó daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (transfusión relacionada aguda lesión pulmonar: TRALI), la contaminación bacteriana y la inmunodepresión inducida por transfusión (Muñoz 2002, Shander, 2004; Muñoz, 2007, García Erce 2009d). En relación al efecto inmunodepresor de la TSA, los resultados de diversos estudios observacionales en pacientes quirúrgicos y críticos sugieren la existencia de una relación entre las TSA perioperatorias y el aumento de la morbilidad (infecciones) y la mortalidad (Carson 1999, Bierbaum, 1999; Leal 2000, 2001, 2003; Rosencher, 2003; Llevelyn 2004; Izuel-Rami, 2008). Estos efectos adversos han propiciado la revisión de la práctica transfusional (con la aplicación de criterios cada vez más restrictivos) y la búsqueda de alternativas a la TSA, como la autotransfusión o la utilización de fármacos que disminuyan el sangrado o estimulen la eritropoyesis (Leal, 2006).

La anemia es pues un hallazgo frecuente en pacientes quirúrgicos y críticos y muestra una asociación independientemente con el aumento de la morbilidad y la mortalidad. Por otra parte, aunque la anemia aumenta la mortalidad independientemente de la transfusión, se asocia con una mayor necesidad de transfusión, lo que también está asociado con el aumento de la mortalidad (Vincent, 2002; Corwin 2004; Wu, 2007; Beattie, 2009).

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE QUIRURGICO Y CRÍTICO

Como se ha indicado arriba, habitualmente la anemia de los pacientes quirúrgicos y críticos presenta una etiología multifactorial (Figura 1), en la que pueden intervenir la pérdida de sangre por la propia cirugía, traumatismos o hemorragia gastrointestinal, sin olvidar las hemorragias intramusculares, pleurales y peritoneales. Apartado especial ocupan las pérdidas debidas a extracciones sanguíneas repetidas para determinaciones analíticas diversas en el paciente crítico, y cuya trascendencia es frecuentemente mal valorada («vampirismo médico»). Smoller y Kruskall (1986) comprobaron que la extracción de sangre para análisis en los pacientes de UCI es superior a 40 ml/día, frente a los 12 ml/día que se extraían en los pacientes de planta. Posteriormente, Corwin et al (1995) relacionaron directamente con las flebotomías para análisis el 30% de todas las transfusiones en UCI. La situación no parece haber cambiado mucho, puesto que en el estudio ABC, Vincent et al (2002) comprueban que en las UCI europeas la

extracción diaria de sangre con fines diagnósticos se sitúa en 40-70 ml; esto es, se extrae el equivalente a un concentrado de hematíes cada 7-10 días (Von Ahsen, 1999).

Dados los profundos cambios hemodinámicos e hidroelectrolíticos que pueden sufrir los pacientes quirúrgicos y críticos, la anemia puede ser relativa a un fenómeno de hemodilución (más habitual en la anestesia raquídea), 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 (Maldonado, 2002).

Los pacientes quirúrgicos y críticos presentan defectos en la secreción y/o mala utilización de eritropoyetina endógena, así como anormalidades en el metabolismo del hierro, condicionadas por la inflamación (y/o la infección). El déficit de folatos y vitamina B12 también puede estar presente en el paciente crítico, al igual que el de cobre y zinc, aunque con menor frecuencia (Rodríguez, 2001; Henche Morilla, 1990; Muñoz, 2005). Habría que indicar también que su déficit es frecuente en pacientes programados para cirugía, aumenta con la edad, se agrava tras cirugía gástrica, hepática o intestinal, y se asocia al uso fármacos como la metformina, septrim o antimetabolitos y con el consumo de alcohol. En los últimos años se ha incrementado la evidencia de la relación de algunas hemopatías, tanto por etiopatogenia autoinmune como carencial por déficit de hierro y/o vitamina B12, secundario a la infección por *Helicobacter pylori* o a cirugía bariátrica (Muñoz 2009, 2010a)

Finalmente, recordar que algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (reducción de la liberación de eritropoyetina, EPO) (Fernández-Moyano, 2006), los antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones (disminución de la absorción de hierro) también han sido implicados en el desarrollo de anemia (Munoz, 2010b)

En resumen, aunque todos los mecanismos etiopatogénicos son posibles en la anemia del paciente quirúrgico y crítico, las deficiencias nutricionales (especialmente la anemia ferropénica), las pérdidas de sangre agudas o crónicas y la disminución de la eritropoyesis debida a la inflamación y/o infección son las causas más frecuentes. Revisaremos brevemente sus características fisiopatológicas.

4.1. Fisiopatología de la anemia ferropénica.

Para la eritropoyesis necesitamos diariamente unos 20-25 mg de hierro, el 99 % de los cuales proviene del reciclado de la hemoglobina en las células del sistema reticulo-endotelial. La absorción intestinal sólo aporta el 1 % restante, además de compensar las pérdidas diarias a través de heces y riñón. De modo que, cuando se produce una disminución de la absorción o un aumento de las pérdidas, se ha de recurrir a los depósitos de hierro que irán disminuyendo.

El déficit de hierro acaba originando una anemia ferropénica cuando no se dispone del hierro suficiente para la síntesis de la hemoglobina (Vives Corróns, 2001; Andrews, 1999).

4.2. Fisiopatología de la Anemia de Trastorno Crónico (ATC)

Es la anemia que se produce en los procesos inflamatorios, en el cáncer y en los procesos infecciosos. En los últimos años se ha avanzado mucho en su conocimiento y sabemos que en su mecanismo de producción están implicadas determinadas citocinas pro-inflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e interferón gamma) que provocan un triple efecto (Vives Corróns, 2001; Andrews, 1999; Muñoz, 2009b): 1) La disminución de producción de EPO por las células peritubulares renales en respuesta a la disminución de la masa eritrocitaria; 2) Una inhibición del efecto de la EPO sobre los precursores eritroides (la EPO tienen un efecto anti-apoptótico sobre los progenitores eritroides, de modo que bajo su estímulo éstos proliferan y se diferencian; las citocinas pro-inflamatorias impiden este efecto, por lo que en la ATC se produce un estado pro-apoptótico); y 3) La mala utilización del hierro al provocar la malabsorción intestinal del mismo y la inhibición de su liberación desde el macrófago; es decir el hierro queda acantonado en esta célula y no está disponible para la eritropoyesis.

4.3. Fisiopatología de la Anemia Relacionada con los Episodios Agudos (AREA)

El mecanismo es muy similar a la ATC, aunque la AREA se desarrolla de forma aguda en el contexto de pacientes sometidos a cirugía, pacientes con sepsis o pacientes en estado crítico (Biesma, 1995; Van Iperen, 1998; Andrews, 1999; Muñoz, 2009b). En estos pacientes la inflamación es temporal/transitoria (Respuesta de Fase Aguda), y los estudios de citocinas han demostrado la rapidez de estos cambios (p.e., la interleucina-1 y la interleucina-6 aumentan sus niveles pocas horas después de una cirugía), cuyas consecuencias serían similares a las vistas anteriormente: disminución de la síntesis y acción de la EPO y reducción de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis

Esta disponibilidad reducida de hierro (DRH) es similar al déficit funcional de hierro (DFH), característico de los pacientes en tratamiento con EPO, aunque se produce por un mecanismo diferente. Recientemente se ha descubierto una proteína pequeña, denominada "*hepcidina*", cuyos niveles basales se elevarían hasta 100 veces, tanto en los casos de sobrecarga patológica de hierro como en procesos inflamatorios crónicos y agudos. Esta elevación de la hepcidina, causada por estímulo directo de la interleucina 6 y otros factores, daría lugar a un bloqueo absoluto de la absorción intestinal del hierro –por acción inhibitoria sobre la proteína ferroportina I- y a un secuestro del hierro por parte de los macrófagos (Muñoz, 2009b). Por tanto, los cambios en los niveles de hepcidina podrían ser una de las claves para el entendimiento del complicado sistema homeostático del hierro, ya que nos aclararía: primero, el bloqueo del hierro en los procesos inflamatorios, tanto agudos como crónicos; segundo, la inutilidad de la administración de hierro oral en la mayoría de estos procesos por la ausencia de

absorción del mismo; y tercero, nos explicaría la posible eficacia de la administración de hierro intravenoso para corregir déficits orgánicos o funcionales de hierro en pacientes con patología inflamatoria aguda o crónica (Muñoz, 2008; Muñoz, 2009b).

5. DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO Y CRÍTICO

5.1. Detección de la anemia

Generalmente, la presencia de anemia se define, de acuerdo con los criterios de la OMS, por una Hb < 13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres, aunque recientemente se han propuesto valores más altos en función del sexo, edad y etnia (Beutler, 2006). No consideramos apropiado rebajar el nivel de Hb para definir la anemia en pacientes mayores de 65 años, mientras que sería necesario subirlo en pacientes que viven en alturas superiores a la del nivel del mar (Tabla 1).

Recomendación 1C: Siempre que sea clínicamente factible, en los pacientes programados para cirugía se debería determinar la presencia de anemia preoperatoria, preferiblemente al menos 30 días antes de la intervención, para realizar su diagnóstico diferencial e instaurar el tratamiento adecuado, si procede.

Obviamente, aunque esta recomendación no es aplicable al paciente sometido a cirugía no electiva ni al paciente crítico, la detección y posterior diagnóstico diferencial de la anemia en estos pacientes deberían realizarse lo más precozmente posible.

5.2. Diagnóstico diferencial de la anemia

Recomendación 1C: Para el diagnóstico diferencial de la anemia se debería realizar, al menos, un hemograma completo con reticulocitos, el estudio del status férrico (ferritina y saturación de transferrina), la determinación de marcadores de inflamación (e.g., PCR) e insuficiencia renal (creatinina), y los niveles de vitamina B₁₂ y folatos.

Para el diagnóstico diferencial de la anemia, deberemos tener en cuenta tanto las características clínicas del paciente (enfermedad de base, medicación, estado nutricional, sangrado, etc.) como los resultados de las pruebas de laboratorio. En el laboratorio, los criterios diagnósticos de la anemia se basan inicialmente en los datos suministrados por el hemograma y el estudio del metabolismo del hierro. En estos momentos algunos grupos (European School of Hematology) proponen solicitar la determinación de los reticulocitos como primer paso para determinar si es una anemia regenerativa o hipo/arregenerativa. En nuestra opinión, lo primero que debemos saber es si la médula está recibiendo suficiente hierro o no; con tal fin, valoramos la saturación de transferrina (única proteína sérica transportadora de hierro) que de ser menor de 20% indica que la médula no está recibiendo suficiente hierro. Si

además tenemos una ferritina por debajo de 30 ng/mL y una hemoglobina corpuscular media (HCM) por debajo de 27 pg, tenemos casi seguro el diagnóstico de anemia ferropénica (Figura 2). En lugar de la HCM podríamos considerar el volumen corpuscular medio (VCM), pero la HCM es un parámetro que se altera antes que el VCM; el VCM se altera cuando la anemia está avanzada.

La siguiente cuestión sería preguntarnos por qué tiene el paciente una anemia ferropénica. Entre otras, deberíamos descartar la presencia de lesiones que produzcan sangrado crónico (e.g., úlcera gastroduodenal, cáncer de colon, lesión genitourinaria, infestación parasitaria, etc) y causas de malabsorción de hierro (e.g., atrofia gástrica, consumo crónico de inhibidores de bombas de protones o antiácidos, infección por *Helicobacter pylori*, celiaquía, etc).

Recomendación 1C: *En la anemia ferropénica, si no hay una causa nutricional y/o una causa de sangrado evidente, se debería realizar una valoración gastrointestinal y/o ginecológica para descartar causas de malabsorción o lesiones sangrantes.*

Podemos encontrar que el paciente tiene una saturación de transferrina baja (<20%) y una ferritina alta (>100 ng/mL). En estas circunstancias, es casi seguro que estamos ante una anemia de trastorno crónico (deficiencia funcional de hierro) y nos va a ayudar en el diagnóstico el recuento de reticulocitos, los niveles de eritropoyetina, los niveles de creatinina y/o los niveles de proteína C-reactiva u otros marcadores de inflamación (Figura 2).

El mayor problema lo vamos a encontrar cuando tenemos una saturación de transferrina baja (<20%) y niveles intermedios de ferritina (30-100 ng/mL). En este caso, es muy probable que nos encontremos ante una anemia de trastorno crónico que se ha complicado con una ferropenia, existiendo determinados parámetros que nos ayudan a confirmar el diagnóstico. Entre ellos tenemos la determinación del receptor soluble de transferrina, cuyas concentraciones aumentan en la ferropenia (pero también en las crisis reticulocitarias y en los tratamientos con agentes estimuladores de la eritropoyesis) y no se ven afectados por la inflamación. Suele utilizarse la ratio entre el receptor soluble de transferrina y el logaritmo de la ferritina (índice de ferritina) que, si es mayor de 2, prácticamente nos da el diagnóstico de anemia de trastorno crónico más ferropenia (Figura 2). Si no disponemos de este parámetro, podemos ver el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (valor normal <5%) (Advia y Technicon H-3, Bayer) o la determinación del contenido reticulocitario de Hb (CHr normal > 28 pg) (Sysmex, Roche). El uso conjunto del índice de ferritina y el CHr (Ferritin Plot) es de gran ayuda para diferenciar entre ferropenia, AF, ATC y ATC+F (Thomas, 2002). Se están desarrollando nuevos índices hematimétricos como el factor microcítico (MAF) o la densidad baja de hemoglobina (LHD) (Beckman-Coulter LH 750) cuya utilidad clínica deberá ser evaluada en un futuro próximo (Thomas, 2002, 2005; Brugnara, 2006; Canals, 2005).

Hasta aquí, hemos tratado de llegar al diagnóstico de las anemias por deficiencia absoluta o funcional de hierro, pero podemos encontrar que tenemos una saturación de transferrina normal; es decir, el problema no está en que la médula no recibe suficiente hierro. Examinaremos entonces los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico; si están bajos y el volumen corpuscular es alto, estaríamos ante una anemia macrocítica y aquí habría que descartar el etilismo, atrofia o resección gástrica, vegetarianismo, etc. y probablemente necesitemos una evaluación hematológica (Figura 2). Algunas patologías, como diabetes, cirrosis o hipotiroidismo, ciertos fármacos, como hidroxiurea o zidovudina, o la presencia de reticulocitosis, pueden producir un leve aumento del VCM.

Sí los valores de B₁₂ y fólico son normales, probablemente nos sitúen ante un síndrome mielodisplásico o una anemia de origen desconocido (Figura 2). Recientemente se ha observado que esta anemia de origen desconocido al igual que la anemia por déficit de B₁₂ y fólico, cursa con dos características fundamentales: 1) niveles bajos de mediadores inflamatorios o sea, niveles bajos de PCR, y 2) niveles bajos de eritropoyetina endógena (Ferrucci, 2007). De ahí que tanto la anemia de trastorno crónico como la anemia de origen desconocido, y algunos casos de síndrome mielodisplásico, respondan bien a los agentes estimuladores de la eritropoyesis como la eritropoyetina recombinante (rHuEPO) o darbepoetina. Algunos síndromes mielodisplásicos de riesgo intermedio también responden bien a los agentes hipometilantes, como se ha mostrado en un número reciente de ANEMIA (Fernández, 2009).

Nota de buena práctica: en el contexto del paciente quirúrgico deben quedar claros dos conceptos: 1) Es posible tratar la anemia moderada realizando un diagnóstico diferencial básico, y 2) Si la anemia es importante y la causa no está clara (anemia inexplicable o de origen desconocido) debemos referir al paciente al hematólogo para que proceda a su diagnóstico y tratamiento, lo que puede comportar posponer la intervención.

5.3. Deficiencia de nutrientes sin anemia

Recomendación 1C: *Se debe tener en cuenta la posible presencia de deficiencias de nutrientes sin anemia, ya que su corrección es de capital importancia para optimizar los niveles preoperatorios de Hb, especialmente en los pacientes en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis, y para acelerar la recuperación de la anemia postoperatoria.*

Una Hb dentro de los niveles de normalidad no excluye DH, porque el individuo con depósitos normales de hierro debe perder una gran porción de hierro corporal antes de que la Hb caiga por debajo de la definición de laboratorio de anemia. En pacientes no anémicos, el indicio clínico más importante de DH es el síntoma de fatiga crónica (hierro es necesario para las enzimas involucradas en el metabolismo oxidativo). Sin embargo, este síntoma tiene poco valor

de detección porque los clínicos rara vez consideran la posible presencia de DH en los pacientes no anémicos, y, por tanto, la DH se diagnostica invariablemente en el laboratorio (Cook, 2005). Un nivel de hemoglobina normal con una hemoglobina corpuscular media (HCM) en el límite inferior de normalidad (rango normal: 28-35 pg) o de aumento del ancho de distribución eritrocitaria (ADE, rango normal: 11-15) apunta a una DH leve sin anemia. El ADE además de tener utilidad en la orientación del diagnóstico diferencial en caso de microcitosis entre una ferropenia y una talasemia, y se ha descrito como factor de riesgo transfusional (García Erce 2003) y de morbi-mortalidad en pacientes ancianos y en cardiópatas. Sin embargo, aunque el ADE puede ser el indicador más temprano de HD, el hallazgo de laboratorio principal es un nivel de ferritina baja (<30 ng/mL; 1 ng/mL de suero ferritina corresponde a aproximadamente 8 mg de hierro almacenado). Lo mismo ocurre con la vitamina B₁₂ y el ácido fólico cuya deficiencia suele ser muy anterior a la presencia de la macrocitosis o la anemia macrocítica.

6. MANEJO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO Y/O CRÍTICO.

6.1. Tratamiento transfusional

En principio, no hay ningún nivel de Hb que impida que un paciente pueda ser anestesiado y que indique que debe recibir una transfusión de eritrocitos (concentrado de hematíes o paquetes globulares) antes de ser operado, como tampoco existe un nivel de Hb que indique la obligatoriedad de transfusión en un paciente crítico. Por tanto, la transfusión “preparatoria para la cirugía” no es aconsejable, salvo en los casos de pacientes anémicos con sangrado activo sometidos a cirugía urgente. También podría considerarse en pacientes con anemia grave y con criterios de riesgo (e.g., cardiopatía isquémica) y/o signos de alarma (e.g., taquicardia), especialmente si no existe tratamiento específico para la misma y la cirugía no es demorable (la TSA no deja de ser un remedio meramente transitorio). Por ello, en un documento de la FDA (Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components) se establece que “no debe utilizarse la transfusión de eritrocitos para el tratamiento de aquellas anemias que pueden ser corregidas con una medicación específica, tal como hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico o eritropoyetina” (Goodnough, 2008).

En los pacientes quirúrgicos, al igual que en los pacientes con trauma o hemorragias digestivas, la anemia intra y postoperatoria puede instaurarse de forma aguda debido al sangrado y la TSA sigue siendo el método más frecuentemente utilizado para elevar los niveles de Hb y evitar los efectos deletéreos de la anemia en estos pacientes. En general, se asume que, cuando se produce un déficit de aporte de oxígeno a los tejidos, el beneficio que sobre la supervivencia de determinados pacientes se consigue mediante la TSA minimiza los posibles riesgos de la misma (Tabla 2). Sin embargo, la mayor parte de las prescripciones de TSA se realizan en pacientes con niveles de Hb solo relativamente bajos y en situaciones controladas, pensando que la transfusión de concentrado de hematíes (CH) aumentará el transporte de

oxígeno y, por tanto, disminuirá su débito, “aliviando” la hipoxia tisular; pero este hipotético beneficio de la TSA no ha sido demostrado de forma inequívoca.

Por el contrario, los efectos inmunodepresores de la TSA y los riesgos hemodinámicos o trombóticos de la misma en pacientes con cáncer o en aquellos que han sufrido un trauma grave han determinado que, frente a las políticas transfusionales tradicionales, se adopten políticas transfusionales más restrictivas y se potencien las posibles alternativas al uso de TSA (Muñoz, 1999; Muñoz, 2002b; Muñoz, 2002; Hill, 2003; Leal, 2006). En la Conferencia de Consenso convocada por National Health Institute en 1988, se abordó el tema de la TSA perioperatoria de CH, centrándolo en los riesgos de la TSA y en la necesidad de modificar las prácticas transfusionales. Por primera vez, la concentración umbral de Hb se situó por consenso en 7 g/dL y se insistió en que era necesario determinar más directamente las necesidades y síntomas clínicos como base de la decisión de transfundir y no basarla únicamente en la concentración de Hb. Esto es, transfundir si Hb <7 g/dL, individualizar para Hb 7-10 g/dL y no transfundir si Hb >10 g/dL.

Desde entonces, se han publicado diversas guías, resultado de otras tantas Conferencias de Consenso, en las que se han matizado estas conclusiones poniendo mayor énfasis en que la TSA sólo es necesaria cuando existe la necesidad documentada de incrementar el aporte de oxígeno en aquellos pacientes que son incapaces de satisfacer las demandas a través de los mecanismos compensatorios cardio-pulmonares normales. Sin embargo, en la práctica clínica diaria muchas veces no solemos disponer de indicadores de esta situación (e.g., saturación venosa mixta, presión tisular de oxígeno, etc.) (Vallet 2007), y seguimos basándonos en el nivel de Hb junto con las características del paciente y su sintomatología. Por tanto, a la hora de tomar la decisión de transfundir o no deberíamos sopesar cuidadosamente en cada paciente los riesgos de la anemia y los riesgos y beneficios que pueden derivarse de la transfusión de hematíes, aportándolos en la dosis adecuada y monitorizando la respuesta terapéutica esperada (Carson, 1998).

Casi todos los estudios aleatorizados realizados hasta la fecha en pacientes quirúrgicos euvolémicos han demostrado que un umbral de transfusión restrictivo no resultó en un aumento de la mortalidad o la morbilidad ni de la duración de la estancia hospitalaria (Carson, 1998; Bracey, 1999; Grover, 2006; Murphy, 2007; Haiajar, 2010; Carless, 2010). La excepción la constituye el trabajo de Foss et al. (2009), pero éste no estaba diseñado para valorar dicho objetivo y carecía de potencia estadística para evaluarlo.

En el ámbito de cuidados intensivos, en un estudio prospectivo aleatorizado se comparó la tasa de mortalidad en pacientes críticos sometidos a un protocolo de TSA restrictivo (Hb <7 g/dL) con la de un criterio liberal (Hb <10 g/dL). Los resultados de este estudio indican que no hubo diferencias en la mortalidad al comparar los dos grupos de pacientes, ni los subgrupos con enfermedad cardíaca significativa, pero que hubo una menor mortalidad en los pacientes mas

jóvenes (<55 años) o menos graves (APACHE <20). Sin embargo, de acuerdo con el análisis posterior de los datos del estudio TRICC realizado por Deans et al (2007), la variación de la tasa de mortalidad luego de 30 días fue diferente y de sentido contrario en el grupo liberal comparada con la tasa de mortalidad en el grupo restrictivo, de acuerdo con la presencia o ausencia de cardiopatía isquémica antes de la aleatorización. En los sujetos con cardiopatía isquémica, la mortalidad fue mayor en el grupo restrictivo que en el grupo liberal (26% frente a 21%, respectivamente), mientras que en los sujetos sin cardiopatía isquémica, la mortalidad fue menor en el grupo restrictivo que en el grupo liberal (16% frente a 25%, respectivamente) (test de Breslow-Day, $p=0,03$). Este análisis parece evidenciar que los resultados del TRICC pueden estar fuertemente influidos por la presencia de grupos no comparables, con prácticas transfusionales diferentes y no adecuadas en cada grupo del estudio. El exceso de riesgo en que incurre cada uno de estos subgrupos hace que la comparación de las tasas globales de mortalidad entre las 2 estrategias transfusionales estudiadas sea difícil de interpretar. Dado que los estudios publicados antes del TRICC indicaban que los clínicos utilizaban umbrales de transfusión más altos en sujetos con cardiopatía isquémica que en sujetos más jóvenes y con menos comorbilidad, ninguno de los grupos del estudio representa la práctica habitual. Quizás por ello, Herbert et al (1999) mostraban sus reservas sobre la aplicación de este criterio restrictivo en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) o angina inestable.

En este sentido, en un estudio retrospectivo en pacientes ancianos con IAM y un Hct al ingreso <33%, Wu et al. (2001) observaron que la TSA de sangre se asoció a una menor mortalidad a 30 días. En la editorial que acompañaba a este estudio, se sostenía que “en base a la evidencia presentada por Wu et al, recomendamos que en los pacientes con IAM el nivel de Hct debe mantenerse por encima del 33%”. Sin embargo, la conclusión de los editorialistas es incorrecta, como también lo sería aplicar los resultados de este estudio a todos los pacientes con IAM, ya que los menores de 65 años fueron excluidos del mismo. De hecho, tras la lectura pausada del trabajo, se observa que la TSA reduce la mortalidad de los pacientes anémicos o muy anémicos al ingreso. Por el contrario, hay un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes que no eran anémicos al ingreso y recibieron TSA. Por tanto en los pacientes críticos con IAM u otra disfunción orgánica (e.g., fracaso cardíaco, insuficiencia respiratoria, traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea, sepsis, etc.), parece razonable utilizar criterios de transfusión menos restrictivos para mantener unos niveles de Hb en torno a 9 – 10 g/dL (Zimmerman, 2004; Rivers, 2008; Dellinger, 2008; Leal-Noval, 2008).

En resumen, el intentar definir un límite exacto de hemoglobina que justifique la indicación resulta difícil pues, como afirmaba John Marshall (2004), “un número arbitrario de hemoglobina como nivel para transfundir, sin embargo, no puede imponerse a una intervención basada en necesidades fisiológicas y circunstancias clínicas”. Así, más que niveles de hemoglobina, la decisión de transfundir un paciente crítico debe basarse en consideraciones fisiológicas individuales y la saturación venosa mixta de oxígeno puede ser un indicador más fisiológico

que la hemoglobina, al momento de decidir transfundir (Vallet, 2007). En la tabla 3 se muestra una posible forma de aplicación de estos criterios.

Recomendación 1B: *La TSA estaría indicada en pacientes normovolémicos quirúrgicos y/o críticos con anemia aguda o anemia subaguda para la que no existe tratamiento específico. Debe prescribirse con criterios restrictivos, en base al nivel de hemoglobina, las características del paciente y su situación clínica. Se administrará la cantidad mínima indispensable para revertir los síntomas o superar la situación de riesgo.*

El uso de criterios restrictivos se fundamenta en la aceptación de la anemia normovolémica, ya que el ser humano tolera bien la anemia pero no la hipovolemia. Esto implica que la primera estrategia ante un sangrado significativo es la adecuada reposición de la volemia para asegurar la expansión de volumen, la perfusión tisular y el suministro de oxígeno. Por ello, *en pacientes quirúrgicos y críticos adultos con hipovolemia debida primordialmente a la pérdida de sangre se recomienda realizar el reemplazo del volumen perdido con una solución cristalóide balanceada o un coloide adecuado, aunque la calidad de la evidencia es baja (Recomendación 1C).* En este sentido, es importante reseñar que hoy en día los estudios suelen comparar diferentes coloides entre sí en lugar de cristaloides frente a coloides. De hecho, no existen recomendaciones bien definidas con respecto a las proporciones de cristaloides y coloides que se han de utilizar para la reposición de volumen (Leal, 2006).

Finalmente, recordar que debemos ser cautos ya que esta tendencia a utilizar criterios cada vez más restrictivos con la transfusión puede llevarnos a pasar de pecar por exceso a hacerlo por defecto y exponer innecesariamente a los pacientes a los riesgos de la anemia y la infratransfusión (Tabla 2).

Nota de buena práctica: Siempre que sea posible, las unidades de concentrado de hematíes se transfundirán de una en una, realizando una evaluación post-transfusional para determinar las necesidades remanentes de transfusión.

6.2. Tratamiento farmacológico

A. Objetivos del tratamiento farmacológico

- Preoperatorio

Recomendación 1C: *En el preoperatorio, el objetivo del tratamiento de la anemia debe ser el de normalizar los niveles de Hb, de acuerdo con los criterios establecidos en función de sexo, raza, edad y altura. Sin embargo, en los pacientes que va a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos con un sangrado medio-alto, sería deseable alcanzar un nivel de Hb de al menos 13 g/dL para minimizar el riesgo de transfusión.*

Como ya se ha comentado, existe evidencia científica suficiente de que no sólo la anemia sino también los niveles bajos de hemoglobina (Hb) preoperatoria son el principal factor predictivo independiente de transfusión sanguínea, situándose el punto de corte en torno a los 13 g/dL (7,8,25-29). Esta asociación queda reflejada gráficamente en la Figura 3: para un paciente de 80 Kgs que va ser sometido a una intervención quirúrgica en la que se espera un sangrado entre 1000 y 2000 mL y para quien se ha establecido un umbral de transfusión en función de su edad y comorbilidad, cuanto más alta sea la Hb preoperatoria menor será la probabilidad de exposición a TSA (en esto influirá la existencia de riesgos añadidos para recibir TSA, como ser mujer, de bajo peso, uso de antiagregantes plaquetares, cirugía de mayor sangrado, etc., siendo aconsejable en estos pacientes alcanzar un nivel de Hb preoperatoria >13 g/dL).

Así, el estudio europeo OSTHEO que incluía a casi 4.000 pacientes de cirugía ortopédica programada demostró la existencia de una relación inversa entre la Hb preoperatoria y la probabilidad de recibir una transfusión de sangre alogénica (TSA) (p.e., 10-18% para Hb 15 g/dL, 20-30% para Hb 13 g/dL, 50-60% para Hb 10 g/dL; 70-75% para Hb 8 g/dL) (Rosencher, 2003). El análisis de los datos aportados por distintos estudios (>60.000 pacientes) indica que la prevalencia de niveles preoperatorios de Hb \leq 13 g/dL en los pacientes de cirugía ortopédica programada se sitúa entre el 30% y el 40% (Bierbaum, 1999; García-Erce, 2002; Aderinto, 2004; Wu, 2007). De modo similar, en otros dos estudios en cirugía ortopédica no electiva, entre el 30 y el 70% de los pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera recibieron al menos una TSA y el análisis de regresión logística identificó la Hb preoperatoria como factor independiente de riesgo de transfusión (García-Erce, 2003; Malillos, 2004). No obstante, la elevación preoperatoria del nivel de Hb en pacientes con insuficiencia renal crónica programados para trasplante renal debe hacer con cautela y siguiendo las guías internacionales.

- **Postoperatorio**

Recomendación 1C: *En el postoperatorio, el objetivo del tratamiento de la anemia debe ser el de alcanzar o mantener niveles de Hb que eviten o reduzcan la exposición a TSA, seguido de la corrección de la anemia en el período más corto posible, para facilitar la recuperación funcional del paciente y mejorar su calidad de vida.*

Existe evidencia que la anemia postoperatoria está asociada con los eventos cardiovasculares adversos. Hogue et al. (1998) encontraron que los episodios de isquemia miocárdica perioperatoria en pacientes sometidos a prostatectomía radical y monitorizados con ECG estaban relacionados con la frecuencia cardíaca y niveles de hematócrito <28%. Un estudio en pacientes de alto riesgo sometidos a procedimientos de revascularización miocárdica encontró resultados similares: un hematócrito <28% se asociaba significativamente con isquemia miocárdica y otros eventos cardíacos (Nelson, 1993). En pacientes críticos médicos o

quirúrgicos, la anemia con niveles nadir de hemoglobina por debajo de 9 g/dL puede aumentar la mortalidad en un 50% con respecto a los que tienen una Hb \geq 10 g/dL (Corwin, 2004).

Por otra parte, Halm et al. (2004) informaron que concentraciones perioperatorias de Hb más altas en pacientes con cadera fractura se asociaban con una estancia hospitalaria más corta, pero no encontraron asociación con la consecución de una movilidad independiente en el postoperatorio inmediato. No obstante, es sabido que la persistencia de anemia postoperatoria compromete la recuperación funcional y empeora la calidad de vida del paciente. Por ello, debe recordarse nuevamente que la TSA es sólo una medida transitoria y en muchos casos estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico con hierro y estimuladores de la eritropoyesis.

B. Ferroterapia

Ante una anemia ferropénica, aunque en algunos casos ésta pueda ser grave y mal tolerada, haciendo necesaria la transfusión de hematíes, el tratamiento habitual, independientemente de la corrección de la causa, es el aporte hierro. En principio, siempre que sea posible, éste se deberá aportar en forma hierro oral (p.e., sulfato ferroso). Entre 5-10 días del inicio del tratamiento observaremos una elevación de los reticulocitos, reflejando la repuesta medular. Los niveles de Hb aumentan progresivamente y se normalizan en 4-10 semanas, pero es necesario prolongar el tratamiento unos 3 meses más para rellenar los depósitos (Remacha, 2004; Vives Corróns, 2001).

- Anemia preoperatoria

Recomendación 2B: *En pacientes programados para cirugía electiva sugerimos la administración preoperatoria de hierro oral para mejorar el nivel de hemoglobina preoperatoria y reducir el porcentaje de pacientes que reciben TSA, siempre que se disponga de tiempo suficiente (al menos un mes) y no exista contraindicación para el mismo.*

La administración de suplementos de hierro por vía oral es adecuada en muchos escenarios clínicos. Así, en ausencia de inflamación o pérdida de sangre significativa, la administración de hierro por vía oral, por lo general como sales ferrosas, puede corregir la anemia. Los resultados de diversos estudios aleatorizados u observacionales en pacientes programados para cirugía protésica de cadera o rodilla (Andrews, 1907; Cuenca, 2007; Rogers, 2008) o cirugía de cáncer de colon (Lidder, 2007; Okuyama, 2005; Quinn, 2010), muestran que la administración de sales ferrosas (200 mg, 1-3 veces/día), desde el reclutamiento hasta el ingreso, mejora los niveles de ferritina y mantiene o mejora los de Hb, principalmente en pacientes moderadamente anémicos (Hb entre 8-10 g/dL), aunque también beneficia a los pacientes no anémicos. Además, logra una reducción de la tasa y volumen de transfusión y puede reducir la estancia hospitalaria. Por ello,

En la tabla 4 se muestran los preparados más comúnmente utilizados y su contenido en hierro elemental a las dosis habituales. Sin embargo, a pesar de que la sabiduría convencional "dice" que es necesario aportar hasta 200 mg de hierro elemental por día para corregir la AF, esto es incorrecto y dosis más bajas también pueden ser eficaces (Gisbert y Gomollon, 2008). Estudios preliminares indicaban que la co-administración de hierro con vitamina C podría ser de beneficiosa para mejorar la absorción del hierro, ya que, en teoría, se mantiene más hierro ferroso en solución. Sin embargo, otras observaciones indican que tal co-administración puede inducir toxicidad grave en el tracto gastrointestinal (Crichton, 2008). Por otra parte, clásicamente, se recomienda la ingesta de hierro por vía oral separada de las comidas para aumentar su absorción pero aumenta la intolerancia digestiva y, por lo tanto, disminuye el cumplimiento de tratamiento. Además, la absorción de sales de hierro puede verse disminuida por la co-administración de algunos antibióticos (principalmente quinolonas, doxiciclina, tetraciclinas, cloranfenicol o penicilamina); inhibidores de la bomba de protones y antiácidos (sales de aluminio, bicarbonato, zinc o magnesio), levodopa, levotiroxina, colestiramina, fitatos (dietas con alto contenido en fibra), productos de soja, ibandronato, etidronato, tanatos, calcio y compuestos fenólicos (café, té), mientras que los aminoácidos parecen actuar como potenciadores de la absorción del hierro (Cook, 2005; Crichton, 2008). Por otra parte, las sales de hierro no absorbidas pueden producir especies de oxígeno altamente reactivas, incluyendo el ácido hipocloroso, superóxidos y peróxidos que pueden producir intolerancia digestiva, causand náuseas, flatulencia, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento y heces negras o pegajosas y quizás podrían activar la recidiva de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por lo tanto, se deben recomendar dosis más bajas de sales de hierro (por ejemplo, 50-100 mg de hierro elemental) (Gisbert y Gomollon, 2008).

Recomendación 1C: *En pacientes anémicos programados para cirugía mayor, la administración preoperatoria de hierro intravenoso estaría indicada en casos de intolerancia a o contraindicación para hierro oral, poco tiempo antes de la cirugía, anemia preoperatoria grave, uso de estimuladores de la eritropoyesis, estado inflamatorio del paciente y/o sangrado perioperatorio estimado moderado-alto.*

Aunque inicialmente se prefiere el tratamiento con hierro oral, por su bajo costo y fácil administración, en algunas ocasiones, bien sea por mala absorción, mala tolerancia o para acelerar la respuesta al mismo, estaría plenamente justificado el uso de hierro parenteral, con el que se consiguen una respuesta medular y una repleción de los depósitos más rápidas (1-2 semanas). Así, tanto en el caso de la AIC como de la AREA, la actuación fundamental estará dirigida a combatir la enfermedad de base, lo que no siempre es posible. Por ello, si se tiene en cuenta el mecanismo de producción de estas anemias, es fácil comprender por qué la administración de hierro oral no es efectiva en estos pacientes, al estar reducida tanto la absorción intestinal del mismo como la liberación desde los macrófagos, y la necesidad de administración de hierro intravenoso (con o sin rHuEPO) para obtener una respuesta adecuada (Muñoz 2009).

En la actualidad, existen siete formulaciones de hierro IV: ferumoxytol (FeraHeme), hierro dextrano de alto peso molecular (HMWID, Dexferrum), hierro carboxi-maltosa (Ferinject, Injectafer), hierro isomaltoside-1000 (Monofer), hierro dextrano de bajo peso molecular (LMWID, INFed, Cosmofer), hierro sacarosa (Venofer), y hierro gluconato (Ferrelecit). Dexferrum y FeraHem solo están disponibles en EEUU y Monofer y Ferinject en Europa (Tabla 5). Todos los compuestos de hierro IV son soluciones coloidales de nanopartículas de hierro-carbohidrato. Con la excepción de del hierro isomaltoside-1000, cada nanopartícula consta de un núcleo central de hierro férrico rodeado de una cubierta estabilizadora de carbohidratos. La estructura de estas nanopartículas se asemeja a la de la ferritina, lo que protege al organismo de los efectos adversos del hierro libre.

Nota de buena práctica: La dosis de total de hierro se puede calcular utilizando la fórmula clásica: Déficit total de hierro (mg) = (Hb objetivo – Hb actual) (g/dL) x peso (kg) x 2.4 + 500. En el postoperatorio, deberían añadirse 150-200 mg de hierro IV por cada unidad (g/dL) de Hb descendida para compensar la pérdida secundaria al sangrado perioperatorio.

Sin embargo, las preparaciones de hierro IV no son todas iguales. La diferencias en el tamaño del núcleo y en la estructura química de la cubierta de carbohidratos hacen que tengan propiedades farmacológicas y biológicas distintas, incluyendo tiempo de aclaramiento plasmático tras la administración, liberación de hierro in vitro, bioactividad del hierro in vivo, máxima dosis tolerable y velocidad de infusión (Tabla 5). No obstante, la práctica totalidad de los estudios en pacientes quirúrgicos y críticos se han realizado con hierro sacarosa o hierro carboximaltosa.

En este sentido, los resultados de diversos estudios en pacientes programados para cirugía de cáncer de colon curativa (Edwards, 2009; Muñoz, 2009c), pacientes anémicas por menorragia (Kim, 2009; Van Wyck, 2009) o ferropénicas programadas para histerectomía abdominal (Diez-Lobo, 2007; Muñoz, 2009c), y pacientes anémicos programados para cirugía ortopédica (Theusinger, 2007; Muñoz, 2009c), la administración de hierro sacarosa IV (max. 600 mg/semana, durante 2-4 semanas) o hierro carboximaltosa IV (max. 1000 mg/semana) para reponer la deficiencia total de hierro, elevó significativamente los niveles de Hb y consiguió un alto porcentaje de corrección de la anemia, al tiempo que se redujeron las necesidades de TSA.

Nota de buena práctica: Aquellos pacientes no-anémicos con niveles de ferritinemia inferior a 100 ng/mL (ó ferritinemia entre 100–300 ng/mL, pero niveles de saturación de la transferrina < 20%) programados para una cirugía con una pérdida sanguínea esperable > 1500 mL (o un descenso previsible de la hemoglobina entre 3–5 g/dL) podrían beneficiarse de la administración preoperatorio de hierro oral o IV, dependiendo de la presencia de comorbilidad y el tiempo disponible hasta la cirugía.

- Anemia perioperatoria y/o postoperatoria

Recomendación 2B: *En pacientes de cirugía mayor con alta probabilidad de desarrollar anemia postoperatoria moderada o grave sugerimos la administración de hierro endovenoso durante el período perioperatorio o postoperatorio inmediato para disminuir el porcentaje de pacientes expuestos a la TSA, y conseguir una más rápida corrección de la anemia postoperatoria. Igualmente se deben tratar los déficits de B₁₂ y fólico, aun sin anemia.*

En cirugía ortopédica para reparación de fractura de cadera, 2 estudios observacionales con control histórico y uno aleatorizado (430 pacientes) muestran que la administración preoperatoria (3 - 5 días) de hierro sacarosa IV (200-600 mg) y la aplicación de criterios transfusionales restrictivos, redujo la exposición a TSA y la morbilidad postoperatoria, especialmente en pacientes con fractura subcapital o con Hb preoperatoria >12 g/dL (Cuenca, 2004a, 2004b; Cuenca 2005; Serrano-Trenas, 2010).

En 2 estudios aleatorizados y uno observacional en pacientes de cirugía cardíaca, la administración postoperatoria de IV, con o sin rHuEPO, no mejoró los niveles de hemoglobina, pero sí los de ferritina y reticulocitos, ni redujo los requerimientos de TSA, aunque los tres estudios tenían limitaciones de diseño y/o sesgos de selección (Madi-Jebara, 2004; Hulin, 2005; Karkouti, 2006). En cambio, en dos estudio observacionale en pacientes de artroplastía de cadera, la administración postoperatoria de hierro sacarosa IV (300 o 600 mg) redujo la tasa y volumen de TSA frente a un grupo histórico (Muñoz, 2006; Naveira, 2010), mientras que en otro estudio observacional en cirugía de escoliosis infantil produjo un aumento de Hb significativamente mayor que el registrado en un grupo histórico con hierro oral (Berniere, 1998). En 3 series de pacientes, el tratamiento con hierro IV tras cirugía gineco-obstétrica (Gredilla, 2006; Armand-Ugón, 2010) o trasplante renal (Gillespie, 2005) mejoró significativamente los niveles de Hb con respecto a los basales.

Recomendación 1B: No recomendamos la administración de hierro oral como tratamiento de la anemia postoperatoria en pacientes sin anemia o ferropenia previas a la intervención.

Finalmente, con respecto a la anemia postoperatoria, los resultados de 7 estudios aleatorizados y controlados en pacientes intervenidos de artroplastía electiva de miembro inferior, fractura de cadera o revascularización miocárdica no muestran un beneficio de la administración de hierro oral postoperatorio (4-10 semanas) con respecto al placebo, mientras que produce efectos adversos hasta en el 30% de los pacientes (Zauber, 1992; Crosby, 1994; Weatherall, 2004; Sutton, 2004; Mundy, 2005; Prasad, 2009; Parker, 2010). Además, la ferrotterapia oral produjo efectos adversos en hasta un 30% de los pacientes y la intensidad de estos efectos adversos obligó a suspensión del tratamiento hasta en el 10% de los casos.

- Pacientes críticos

Recomendación 0: *La evidencia disponible no permite hacer recomendaciones sobre el uso de hierro en pacientes crítico, siendo urgente la realización de estudios sobre el uso de hierro oral y parenteral en este colectivo de pacientes.*

En pacientes críticos, en 1 estudio aleatorizado (la mayoría de ellos quirúrgicos), hubo una tendencia hacia una menor necesidad de transfusión entre lo que recibieron hierro IV (20 mg/día) con respecto a los que solo recibieron ácido fólico (Van Iperen, 2000). En otro estudio aleatorizado en pacientes críticos (n=200, quirúrgicos, quemados y neuroquirúrgicos) la administración de sulfato ferroso (325 mg/día, oral) redujo significativamente la tasa (29,9% vs 44,7%; $p < 0.05$) y volumen de transfusión (22,9 mL/día vs 29,9 mL/día; $p < 0.05$) frente al placebo. Sin embargo, cuando se excluyeron a los pacientes transfundidos previamente, no hubo diferencias ni en los niveles de hematocrito ni en los requerimientos transfusionales (Pieracci, 2009).

- Seguridad de los preparados de hierro intravenoso.

Recomendación 1C: *Dado que la administración de hierro IV siempre da lugar a la presencia de hierro libre, no recomendamos la administración de hierro intravenoso en pacientes con infección activa, no controlada, así como en los pacientes con afectación hepática grave.*

En relación a la seguridad de los preparados de hierro intravenoso, debe recordarse que si se administra una dosis excesiva de hierro iv, existe el peligro de que el hierro pueda liberarse del complejo con demasiada rapidez y sobrepase la capacidad de la transferrina para unirlo (sobresaturación). Esto puede dar lugar a reacciones por “hierro libre” de naturaleza anafilactoide. Aunque los signos y síntomas son muy similares, las reacciones anafilactoides no deben confundirse con 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, más frecuente con el de alto peso molecular, y es debida a una reacción mediada por el sistema inmune en pacientes que tienen Ac anti-dextrano (Fishbane, 2000).

Aunque no se han descrito efectos adversos serios (EAS) en los trabajos examinados, el número de pacientes incluidos en ellos no parece ser suficientes para extraer conclusiones definitivas respecto a la seguridad del hierro intravenoso. Sin embargo, de acuerdo con los datos de la FDA sobre EAS entre 2001 y 2003, atribuidos a las cuatro formulaciones de hierro intravenoso entonces existentes, incluyendo hierro dextrano de alto y bajo peso molecular, hierro gluconato y hierro sacarato en pacientes con insuficiencia renal crónica, el total de EAS fue de 1141 entre aproximadamente 30 millones de dosis administradas (aprox 38 EAs por millón de dosis), con 11 muertes (7 hierro dextrano, 3 hierro gluconato, 1 hierro sacarato). La frecuencia absoluta de AEs graves fue 0.0, 0.9, 3.3 y 11.3 por millón de dosis para hierro

sacarato, hierro gluconato, hierro dextrano de bajo peso molecular y hierro dextrano del alto peso molecular, respectivamente, mientras que la de muertes fue de 0.11, 0.25, 0.75, y 0.78, respectivamente (Chertow, 2006). Por tanto la frecuencia de EAs graves y muerte debidas al hierro intravenoso no dextrano es extremadamente baja, y mucho más bajas que la de AEs y muertes asociadas a TSA (10 y 4 por millón de dosis, respectivamente) (Stainsby, 2006) El hierro sacarato se considera como la formulación más segura de hierro intravenoso (pendiente de conocer más datos sobre los nuevos preparados de hierro IV), incluso para aquellos pacientes con intolerancia al hierro dextrano, al hierro gluconato o a ambos (Chertow, 2006).

En relación al aumento del riesgo de infección tras la administración de hierro intravenoso, un estudio que incluyó 32.566 pacientes en hemodiálisis no pudo demostrar una relación entre la dosis de hierro iv recibida y la mortalidad (Feldman, 2004). Por otra parte, un estudio mostró un aumento de complicaciones infecciosas postoperatorias tras cirugía abdominal entre 228 pacientes con niveles preoperatorios bajos de ferritina en comparación con 220 pacientes con niveles normales (Harju, 1988). Otro estudio amplio no mostró un aumento de infecciones en pacientes que recibieron hierro IV durante el postoperatorio de cirugía cardíaca (Torres, 2006). Además, en los pacientes con fractura de cadera, la administración de hierro intravenoso no solo redujo la tasa de transfusión, sino también de la infección postoperatoria y hubo una tendencia a una menor mortalidad a 30 días (García-Erce, 2009b).

Nota de buena práctica: La administración de hierro IV debería evitarse en pacientes con niveles de ferritina superior a 500 ng/nL y/o saturación de transferrina > 50%.

B. Agentes estimuladores de la eritropoyesis.

La eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), obtenida por ingeniería genética, fue inicialmente autorizada para tratar la anemia de la insuficiencia renal crónica. Tras su administración por vía subcutánea o intravenosa, mimetiza los efectos de la eritropoyetina endógena estimulando la eritropoyesis, al inhibir la apoptosis de los precursores eritroides y promover su proliferación y maduración a eritrocitos. En la actualidad sus indicaciones se han ampliado para corregir la anemia y evitar la TSA de pacientes con quimioterapia, en neoplasias no mieloides, en programas de donación preoperatoria de sangre autóloga y en cirugía ortopédica programada.

- Cirugía ortopédica

Recomendación 1A: *La administración pre- o peroperatoria de rHuEPO se puede utilizar para reducir la exposición a TSA en los pacientes de cirugía ortopédica programada con Hb entre 10 y 13 g/dL y con un riesgo de sangrado moderado-alto, y como coadyuvante de la donación autóloga en pacientes a los que se les solicita en predepósito de ≥ 3 unidades, aunque las dosis mínimas necesarias no han sido aun definidas.*

Se han aprobado dos protocolos distintos de administración de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en cirugía ortopédica: 4 dosis de 600 UI/Kg/semana s.c. comenzando tres semanas antes, ó 15 dosis de 300 UI/Kg/día empezando 10 días antes de la intervención y continuando 4 días después de la misma.

En un meta-análisis sobre 3 ensayos aleatorizados sobre 684 pacientes con anemia moderada y candidatos a cirugía protésica, la administración preoperatoria de rHuEPO redujo significativamente el riesgo de recibir TSA (RR: 0.36; IC95%: 0.28 – 0.62) (Laupacis, 1998). Posteriormente, dos estudios aleatorizados y controlados (896 pacientes) y un estudio de casos y controles (770 pacientes) han documentado una reducción similar del riesgo de recibir TSA (Feagan, 2000; Weber, 2005; Karkouti, 2005).

Un porcentaje significativo de pacientes de cirugía ortopédica presenta artritis reumatoide, la cual se asocia con frecuencia a la presencia de anemia y los resultados de un subanálisis del estudio europeo sobre el uso de rHuEPO en cirugía ortopédica, indican que la eficacia de la rHuEPO en la reducción de los requerimientos transfusionales se mantiene en los pacientes con artritis reumatoide (Slappedel, 2006)

Por tanto, su eficacia para reducir el riesgo de TSA en cirugía ortopédica ha sido plenamente contrastada, aunque se desconoce cuál es la dosis mínima eficaz de rHuEPO para reducir las TSA en estos pacientes. Por una parte, un estudio aleatorizado utilizando una modificación del protocolo largo, demostró que la administración de 4 dosis de 300 o 600 UI/kg/semana, comenzando 4 semanas antes de la cirugía, más hierro oral 450 mg/d desde al menos 6 semanas antes, redujo significativamente el porcentaje de pacientes transfundidos con respecto al placebo, mostrándose la dosis de 600 UI/kg (75% reducción) superior a la de 300 UI/kg (51% reducción) (Feagan, 2000). Por el contrario, Rosencher et al (2005) han descrito que la administración de dos dosis de rHuEPO 40.000 UI, en lugar de las 4 recomendadas por el protocolo, son suficientes para alcanzar una hematocrito del 40% en la mayoría de los pacientes, y recomiendan que la dosificación se haga en función de la Hb basal. González-Porrás et al (2009) utilizaron 4 dosis de 10.000 U/semana junto con 100 mg/semana de hierro sacarosa con el objetivo de alcanzar una Hb preoperatoria de 14 g/dL, reduciendo significativamente la TSA.

Además, en pacientes PTR con Hb preoperatoria <13 g/dL se han obtenido excelentes resultados (TSA <5%) mediante la administración de una sola dosis preoperatoria de rHuEPO de 40.000 UI asociada a hierro sacarato IV (400 mg) y la implementación de un criterio restrictivo de transfusión (Hb < 8 g/dL) (Cuenca, 2006). El seguimiento de una buena parte de estos pacientes también reveló que la administración perioperatoria de hierro IV podría contribuir a una más rápida corrección de la anemia postoperatoria (García-Erce, 2006). En un estudio observacional con control paralelo, la aplicación de este mismo protocolo en pacientes con fractura de cadera redujo la tasa y volumen de TSA y la incidencia de infecciones

postoperatorias (García-Erce, 2005). Finalmente, un estudio observacional posterior mostró que en pacientes anémicos con fractura de cadera, el tratamiento perioperatorio con hierro IV (600 mg) y rHuEPO (40.000 U) era más eficaz para evitar la exposición a TSA y elevar los niveles postoperatorios de Hb que el tratamiento con hierro IV solo, especialmente en los pacientes con fractura pertrocantérica de cadera (García-Erce, 2009a).

Por otra parte, en procedimientos de cirugía ortopédica muy sangrantes, varios estudios demuestran que el uso de rHuEPO, como coadyuvante de la donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA), permite que el paciente done el número de unidades requeridas, sin disminuir los niveles preoperatorios de Hb. Así se ha comprobado en una serie de 75 adolescentes sometidos a cirugía para corrección de escoliosis que entraron en un programa de DPSA. Respecto al grupo control (n = 37), los pacientes con rHuEPO (n = 38) tuvieron un mayor cumplimiento del programa (68 vs. 89%, para control y rHuEPO, respectivamente; $p < 0.05$), un menor porcentaje recibió TSA (79 vs. 32%, respectivamente; $p < 0.001$) y además recibieron menos unidades de concentrado de hematíes alogénicos (2.1 U/pte vs. 1.1 U/pte, respectivamente; $p < 0.01$) (García-Erce, 2005). Resultados similares ha sido publicados por otros autores en este tipo de pacientes (Francchini et al, 2004). Sin embargo, para los procesos quirúrgicos que requieren menos de tres unidades de sangre en reserva, la rHuEPO consigue reducciones similares de TSA, tanto cuando se utiliza de forma aislada como cuando se hace para optimizar los programas de DPSA. Evidentemente, la segunda opción supone un mayor costo (más dosis de rHuEPO y el gasto del programa DPSA) y por tanto no se recomienda su uso (Bisbe, 2003).

- Otras cirugías

Recomendación 2B: *La rHuEPO podría utilizarse en el tratamiento de la anemia de pacientes quirúrgicos no ortopédicos, aunque la evidencia disponible es escasa. No obstante, hay que recordar que se trataría de un uso "off-label" de la rHuEPO y que algunos autores han cuestionado su seguridad en estos pacientes, a pesar de ser una terapia a corto plazo.*

Varios estudios aleatorizados con pocos pacientes han documentado la eficacia de la administración perioperatoria de rHuEPO más hierro oral o hierro IV para la reducción de TSA en pacientes anémicos sometidos a procedimientos cardíacos con circulación extracorpórea. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que apoye el uso de rHuEPO en la cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea, ni hay información concluyente de que la rHuEPO acelere la recuperación de anemia postoperatoria en estos pacientes (Sowade, 1997; Shimpo, 1997; Ootaki, 2007; Weltert, 2010).

En cirugía para la resección de cáncer gastrointestinal, varios estudios aleatorizados y otros observacionales, principalmente en pacientes con cáncer colorrectal han mostrado una mejora de los niveles de hemoglobina y una disminución de la TSA, aunque las dosis de rHuEPO y la

duración del tratamiento variaban de unos estudios a otros. No obstante, pudo comprobarse que la eficacia de rHuEPO se incrementó con el tratamiento adyuvante con hierro IV (Qvist, 1999; Komadakis, 2003; Christodoulakis, 2005).

- Pacientes críticos

Recomendación 1A: *no se recomienda el uso de rHuEPO para el tratamiento de la anemia en pacientes críticos que no tengan una indicación previa para éste fármaco (e.g., insuficiencia renal crónica), con la posible excepción de los pacientes con traumatismos graves.*

Dado que se había observado una disminución de la secreción y acción de la EPO en la mayor parte de los pacientes críticos con anemia, se consideró que la administración de rHuEPO podría ser una alternativa para tratar la anemia y evitar la TSA en estos pacientes. Desafortunadamente, el análisis de 9 estudios aleatorizados y controlados con más de 3000 pacientes ha revelado que, cuando existe un criterio restrictivo de transfusión, la administración de rHuEPO solo disminuye discretamente los requerimientos transfusionales, pero no la mortalidad (salvo en el colectivo de pacientes con traumatismos, especialmente traumatismo craneo-encefálico, aunque se necesitan más estudios), y en un estudio se observó un aumento de la incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes sin trombo-profilaxis (Zarychansky, 2007; Muñoz 2009a). Además, sólo se observó un incremento neto de Hb en un estudio en el que se administró terapia coadyuvante con hierro IV (Muñoz, 2009a).

- Seguridad del tratamiento con rHuEPO

Recomendación 1C: *La utilización de rHuEPO en el tratamiento de la anemia de pacientes quirúrgicos y críticos debe acompañarse de terapia coadyuvante con hierro, preferiblemente por vía intravenosa.*

La máxima eficacia del tratamiento con EPO para reducir la TSA se consigue en los pacientes con niveles de Hb entre 10 y 13 g/dl, en los que además éste no parece inducir un aumento en la incidencia de complicaciones trombóticas. No obstante, debemos tener en cuenta que hablamos de efectos adversos de baja incidencia y que la mayoría de estudios con EPO se han realizado en pacientes sin patología cardiovascular. En este sentido, una alerta de la FDA informa de que los resultados preliminares de un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico incluyendo a 861 pacientes programados para cirugía ortopédica, en los que se comparó la administración de rHuEPO (4 x 40.000 UI) con terapia transfusional estándar, se produjo un incremento de la incidencia de trombosis venosa profunda en el grupo tratado con rHuEPO (4.7% vs. 2.1%, respectivamente) (FDA ALERT [11/16/2006, Updated 2/16/2007 and 3/09/2007]: Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA). <http://www.fda.gov/medwatch/report.htm>). Alertas similares se han producido por el aumento de fenómenos trombóticos y de mortalidad registrados en pacientes renales y oncológicos y, aunque han sido muy discutidas, han llevado a que se introduzcan

cambios sustanciales en la guías de práctica clínica para el tratamiento de estos pacientes (García-Erce, 2009c)

Este aumento de las complicaciones tromboembólicas, tanto en territorio arterial o venoso, en los pacientes tratados con rHuEPO ha sido también constatado en un reciente estudio en pacientes críticos, siendo dosis-dependiente y afectando especialmente a los pacientes sin tratamiento profiláctico con heparina (Corwin, 2007).

En pacientes quirúrgicos, el tratamiento con anticoagulantes, generalmente heparina de bajo peso molecular, no se inicia hasta el día antes de la cirugía; esto es, 3 semanas después de la primera dosis de rHuEPO. Por lo tanto, el potencial efecto precoz de la rHuEPO sobre la reactividad de plaquetas podría implicar un incremento del riesgo trombótico, que aumentaría con el aumento progresivo de la hemoglobina en los días siguientes. Por ello, incluso en pacientes con una adecuada anticoagulación oral, ésta podría no ser suficiente para proteger a un paciente bajo tratamiento con rHuEPO de episodios de isquemia arterial transitoria. Por todas estas razones, el tratamiento antiplaquetario podría ser un potencial tratamiento profiláctico para prevenir éstos u otros eventos trombóticos en pacientes de alto riesgo (Basora, 2007)

Una posible explicación podría ser la trombocitosis inducida por la administración de dosis altas de rHuEPO en presencia de un déficit funcional o real de hierro (Dahl, 2008). Estos datos sugieren que sería necesario ajustar la dosis de rHuEPO, administrando además hierro intravenoso, así como prestar especial atención a la profilaxis anti-trombótica.

D. Otras medidas para evitar o reducir la gravedad de la anemia en pacientes quirúrgicos y críticos

Estás incluyen todas aquellas estrategias encaminadas a reducir las pérdidas sanguíneas o a reposición autóloga (Recomendación 1B). De acuerdo con las recomendaciones del Documento Sevilla (Leal, 2006), éstas incluirían, entre otras:

- Adecuado soporte nutricional
- Reducción del número y/o volumen de las extracciones sanguíneas con fines diagnósticos (especialmente en críticos).
- Supresión, disminución de dosis y/o cambio de agente en paciente con anticoagulación oral o tratamiento antiagregante plaquetario.
- Adecuado posicionamiento del paciente para evitar la congestión venosa.
- Mantenimiento de la normotermia para evitar alteraciones de la coagulación.
- Realización de una hemostasia quirúrgica meticulosa.
- Uso de fármacos que disminuyen el sangrado (e.g., ácido tranexámico, complejo protrombínico).
- Uso rutinario de la recuperación intra y/o postoperatoria en procedimiento quirúrgicos sangrantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aderinto J, Brenkel IJ. Pre-operative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86:970-973.
2. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron pre-load for major joint replacement. *Transfus Med* 1997; 7:281-6.
3. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.
4. Armand-Ugón R, Cheong T, Matapa G, Rojo-Sanchís A, Bisbe E, Muñoz M. Efficacy of intravenous iron for treating postpartum anemia in low-resource African countries. A pilot study in Malawi. *J Women Health* 2010 (DOI 10.1089/jwh.2010.2192).
5. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (Suppl 2): S99-S106.
6. Basora M, Fita G, Matute P, Díaz-Ricart M. Safety concerns about perisurgical epoetin treatment: should we add antiplatelet drugs to perisurgical epoetin alfa treatment? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:623-4.
7. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2009; 110:574-81.
8. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008; 100:599-604.
9. Bernière J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. Intravenous iron in the treatment of postoperative anemia in surgery of the spine in infants and adolescents. *Rev Chir Orthop* 1998; 84: 319-22.
10. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107:1747-50.
11. Bezwada HP, Nazarian DG, Henry DH, Booth RE Jr. Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A:1795-800.
12. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81A:2-10.
13. Biesma DH, Van De Wiel A, Beguin Y, Keraaijnhagen RJ, Marx JJM. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest* 1995, 25: 383-9.
14. Bisbe E, Castillo J, Sáez M, Santiveri X, Ruiz A, Muñoz M. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for major orthopedic surgery. *Transfus Altern Transfus Med* 2008; 4: 166-73.

15. Bisbe E, Sáez M, Nomen N, Castillo J, Santiveri X, Mestre C et al. Eritropoyetina sola o como coadyuvante del programa de donación de sangre autóloga en cirugía ortopédica mayor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50:395-400.
16. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 39:1070 –7.
17. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (RetHe) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol* 2006; 28:303-8.
18. Canals C, Remacha AF, Sarda MP, Piazuelo JM, Royo MT, Romero MA. Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter - reticulocyte hemoglobin equivalent - in the diagnosis of anemia. *Haematologica*. 2005;90:1133-4.
19. Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 10:CD002042.
20. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003: 62-81
21. Carson JL, Chen AY. In search of the transfusion trigger. *Clin Orthop* 1998; 357: 30-35.
22. Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, et al. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; 39: 694-700.
23. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, O'Hara DA, Noveck H, Strom BL. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998; 279: 199-205.
24. Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, Magaziner J, Merlino FE, Bunce G, McClelland B, Duff A, Noveck H: A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. haemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998; **38**:522-529.
25. Chertow GM, Mason PD, Vaaga-Nilsen O, Ahlmén J: Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378-382.
26. Christodoulakis M, Tsiftsis DD, for the Hellenic Surgical Oncology Perioperative EPO Study Group. Preoperative epoetin alfa in colorectal surgery: a randomized, controlled study. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 718-25.
27. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:319-32.
28. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2007; 357:965-976.
29. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill. Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004; 32:39-52.

30. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU: is there a reason? *Chest*. 1995;108:767-71.
31. Crichton RR, Danielsson BG, Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. UNI-Med Verlag AG, Bremen, 2008.
32. Crosby L, Palarski VA, Cottington E, Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Heart Lung* 1994; 23:493-9.
33. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego JF. [Safety and utility of intravenous iron in acute anaemia after trochanteric hip fracture in the elderly. Preliminary data]. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:281-5 (a).
34. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez AA, Solano VM, Molina J, Munoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125: 342–7.
35. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Cardona R, Perez-Serrano L, Munoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg*. 2007; 5: 89-94.
36. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Perez-Serrano L, Herrera A, Munoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogenic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; 46: 1112–9.
37. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44: 1447–52 (b).
38. Dahl NV, Henry DH, Coyne DW. Thrombosis with Erythropoietic Stimulating Agents-Does Iron-Deficient Erythropoiesis Play a Role? *Semin Dial*. 2008; 21:210-1.
39. Deans K, Minneci PC, Suffredini AF, Danner RL, Hoffman WD, Ciu X, et al. Randomization in clinical trials of titrated therapies: Unintended consequences of using fixed treatment protocols. *Crit Care Med* 2007;35:1509–16.
40. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:296-32.
41. Diez Lobo, Fisac Martín MP, I Bermejo Aycar I, Muñoz M. Preoperative intravenous iron administration corrects anemia and reduces transfusion requirement in women undergoing abdominal hysterectomy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2007; 9: 114–9
42. Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1122-8.

43. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DWC, Smith FC, Whitsitt P, Wheeler SL, Lau CY. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogenic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. *Ann Intern Med* 2000; 133: 845-854.
44. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1623-32.
45. Fernández AM, Ramírez G, Campos A, García R, del Castillo S. Respuesta hematológica eritroide en síndromes mielodisplásicos de bajo grado. *Anemia* 2009; 2: 46-9.
46. Fernández-Moyano MA, García-Pinilla JM, Jiménez M, Muñoz E, Campos A, Muñoz M. Preoperative anemia in cardiac surgery. Role of angiotensin–converting enzyme inhibitors. *TATM*. 2006;8 Suppl: 60.
47. Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, Semba RD, Lauretani F, Corsi A, et al. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. *Br J Haematol* 2007; 136:849-55.
48. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000; 13: 381-4
49. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, et al. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion* 2009; 49:227-34.
50. Franchini M, Gandini G, Regis D, et al. Recombinant human erythropoietin facilitates autologous blood donation in children undergoing corrective spinal surgery. *Transfusion* 2004;44:1122-3.
51. García Erce JA, Solano VM, Cuenca J, Ortega P. La hemoglobina preoperatoria como único factor predictivo de la necesidad transfusional de la artroplastia de rodilla. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2002; 49:254-60.
52. García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Factores predictores de transfusión en pacientes mayores de 65 años con fractura subcapital de cadera. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:161-166
53. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sanguinis* 2005; 89: 235-43 (a).
54. García-Erce JA, Solano VM, Sáez M, Muñoz M. Recombinant human erythropoietin facilitates autologous blood donation in children undergoing corrective spinal surgery. *Transfusion* 2005; 45: 820-1 (b)
55. García-Erce JA, Cuenca J, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from postoperative anaemia after knee replacement surgery. *Transf Med* 2006; 16: 335-341.

56. García-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, Martínez AA, Herrera A, Muñoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. *Vox Sang* 2009; 97:260-7 (a)
57. García-Erce JA, Cuenca J, Villar I, Rubio D, Herrera A, Muñoz M. Hierro intravenoso en el manejo de la anemia: guías y documentos de consenso en cirugía ortopédica. *Anemia* 2009; 2: 86-91 (b).
58. García-Erce JA, Fernández-Pérez C, Rubio-Félix D, Muñoz M. Balance riesgo-beneficio de los agentes eritropoyéticos frente a la transfusión. *Anemia* 2009; 3: 136-42 (c).
59. García-Erce JA, Gomollón F, Muñoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4686-94 (d)
60. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics* 2008, 8:1 (doi:10.1186/1471-2318-8-1).
61. Gillespie RS, Symons JM. Sodium ferric gluconate for post-transplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2005: 9: 43–6.
62. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1299-307.
63. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg* 2005; 101: 1858–61.
64. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient—NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2010 (in press).
65. Gonzalez-Porras JR, Colado E, Conde MP, Lopez T, Nieto MJ, Corral M. An individualized pre-operative blood saving protocol can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the need for transfusion in elective total hip or knee arthroplasty. *Transfus Med* 2009; 19:35-42.
66. Gredilla E, Gimeno M, Canser E, Martínez B, Pérez Ferrer A, Gilsanz F. Tratamiento de la anemia en el postparto y en el postoperatorio inmediato de cirugía ginecológica, con hierro intravenoso. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2006; 53:208-13.
67. Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang* 2006; 90:105-112.
68. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. The prevalence of anemia in persons aged 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104: 2263-2268.
69. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129:174-81.

70. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
71. Haijar LA, Vincent JL, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery. The TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1559-67.
72. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, et al. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Trauma* 2004; 18:369-74.
73. Harju E: Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *J Parent Enteral Nutr* 1988; 12: 282-285.
74. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicentre, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
75. Henche Morilla AL, Romero Montero C, Llorente González C. Niveles de oligoelementos y elementos trazas en el momento de la admisión de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos. *Nutr Hosp.* 1990; 5:338-44.
76. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: A meta-analysis. *J Trauma* 2003; 54: 908-14.
77. Hogue CW, Jr., Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-31.
78. Hulin S, Durandy Y. Post-haemodilution anaemia in paediatric cardiac surgery: benefit of intravenous iron therapy. *Annales Françaises d'Anesthésie Réanimation* 2005; 24:1262-5.
79. Izuel Rami M, García Erce JA, Gómez-Barrera M, Cuenca Espiérrez J, Abad Sazatornil R, Rabanaque Hernández MJ. [Relationship between allogeneic blood transfusion, iron deficiency and nosocomial infection in patients with hip fracture]. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:647-52.
80. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J; GRADE Working Group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744.
81. Karkouti K, McCluskey SA, Evans L, Mahomed N, Ghannam M, Davey R. Erythropoietin is an effective clinical modality for reducing RBC transfusion in joint surgery. *Can J Anesth* 2005; 52; 4: 363-368
82. Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirt I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anesth* 2006;53:11-9.
83. Kim YH, Chung HH, Kang SB, Kim SC, Kim YT. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: a

- phase IV, open-label, prospective, randomized study. *Acta Hematologia* 2009; 121: 37–41.
84. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E, Konstandoulakis MM, Androulakis G. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer. Prospective randomized double blind study. *Ann Surg* 2003; 237: 417-421.
 85. Kourtzis N, Pafilas D, Kasimatis G. Blood saving protocol in elective total knee arthroplasty. *Am J Surg* 2004; 187: 261-7.
 86. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transfus Med* 1998; 8: 309-17.
 87. Leal Noval SR, Muñoz Gómez M, Campanario A. Transfusión en el paciente crítico. *Medicina Intensiva* 2004; 28: 464-9.
 88. Leal R, Alberca I, Asuero MS, Boveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (Extraordinario 1): 1-18.
 89. Leal-Noval SR, Jara-López I, García-Garmendia JL, Marín-Niebla A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Larana P, et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2003;98:815-22
 90. Leal-Noval SR, Márquez-Vacaro JA, García-Curiel A, Camacho-Larana P, Rincón-Ferrari MD, Ordóñez-Fernández A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med*. 2000;28:935-40.
 91. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 2001; 119:1461-8.
 92. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, Douie WJ, Mellor N, Lewis SJ, Hosie KB. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007; 89:418-21.
 93. Llevelyn CA, Taylor RS, Todd AAM, Stevens W, Murphy MF, Williamson LM, et al. The effect of universal leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in elective orthopedic and cardiac surgery. *Transfusion* 2004; 44: 489-500.
 94. Macdougall IC. Intravenous administration of iron in epoetin-treated haemodialysis patients- which drugs, which regimen?. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1743-5
 95. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yasigi AG, Hadad FA, Hayek GM, Antakly MCJ, Jebara VA. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 59-63.
 96. Maldonado Eloy-García J, Maldonado Taillefer J, Romero D, Pascual MJ, de Pablos J, Barrios M. Sangre y hemoderivados: tipos y criterios de prescripción. En: Muñoz M

- (coord) Autotransfusión y otras alternativas al uso de sangre homóloga en cirugía. Málaga: SPICUM 1999; 19-33
97. Maldonado J, Maldonado J, Ruiz MD, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Anemias: definición, tipos y diagnóstico. En Muñoz M (coord.) Anemia y transfusion en cirugía. Málaga, SPICUM 2002: 19-31.
 98. Malillos M, Herrera A, García-Erce JA, Martínez AA, Cuenca J. Necesidades transfusionales en fracturas trocantéreas tratadas con el sistema extramedular tornillo.placa deslizante de cadera (DHS) Rev Esp Cir Osteoart 2004; 39: 125-131.
 99. Marshall JC: Transfusion trigger: when to transfuse?.Critical Care 2004, 8:S31-S33.
 100. Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty J Bone Joint Surg [Br] 2005;87-B:213-17.
 101. Muñoz Gómez M (coord.). Anemia y transfusión en cirugía. Málaga: SPICUM, 2002.
 102. Muñoz Gómez M (coord.). Autotransfusión y otras alternativas al uso de sangre homóloga en cirugía. Málaga: SPICUM, 1999.
 103. Muñoz Gómez M, Llau-Pitarch JV, Leal Noval SR, García Erce JA, Culebras Fernández JM. Transfusion sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico.I. Alteraciones inmunológicas y consecuencias clínicas. Cir Esp 2002;72:160-168
 104. Muñoz M, Romero A, Morales M, Campos A, García-Erce JA, Ramírez G. Iron metabolism, inflammation, and anemia in critically ill patients. A cross-sectional study. Nutr Hosp. 2005; 20: 110-6
 105. Muñoz M, Ariza D, Florez A, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Leal Noval SR. Preoperative anemia in elective cardiac surgery: prevalence, risk factors, and influence on postoperative outcome. Transfus Altern Transfus Med 2010; 11: 47-56.
 106. Muñoz M, Breymann C, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. Vox Sang 2008; 94: 172-183.
 107. Muñoz M, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E. Utilidad de la administración de hierro sacarosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes de cirugía mayor. Med Clin (Barc) 2009; 132: 303-6 (c).
 108. Muñoz M, García-Erce JA, Leal-Noval SR. ¿La eritropoyetina humana recombinante es aún una alternativa válida para el tratamiento de la anemia del paciente crítico? Med Clin (Barc). 2009;132: 749-55 (a)
 109. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y manejo de la anemia en el paciente crítico. Medicina Intensiva 2007; 31: 388-398.
 110. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron on transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. Transf Med. 2006; 16:37-43.
 111. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. World J Gastroenterol 2009; 15:4617-26 (b).

112. Murphy GJ, Rizvi S, Battaglia F, et al. A pilot randomised controlled trial of the effect of transfusion threshold reduction on transfusion rates and morbidity after cardiac surgery. Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Annual meeting 2007; 94.<http://www.scts.org/documents/PDF/FinalPrintedProgramme24Feb2007.pdf> [accessed 1 June 2008].
113. Naveira E, Seara J, Plamer JH. Hierro intravenoso postoperatorio y requerimientos transfusionales tras artroplastia de cadera: Nuestra experiencia en cirugía electiva y no electiva. *Anemia* 2010; 3:144-9
114. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21:860-6.
115. Okuyama M, Ikeda K, Shibata T, Tsukahara Y, Kitada M. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. *Surg Today*. 2005; 35:36-40.
116. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. The efficacy of preoperative administration of a single dose of recombinant human erythropoietin in pediatric cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2007;10:E115-9.
117. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92-A:265-9.
118. Pieracci FM, Henderson P, Macmillan Rodney JR, Holena DN, Genisca A, Benkert IIS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect* 2009; 10: 9-19.
119. Prasad N, Rajamani V, Hullin D, Murray JM. Post-operative anaemia in femoral neck fracture patients: does it need treatment? A single blinded prospective randomised controlled trial. *Injury*. 2009;40:1073-6.
120. Quinn M, Drummond RJ, Ross F, Murray J, Murphy J, MacDonald A. Shorcourse pre-operative ferrous sulphate supplementation – is it worthwhile in patients with colorectal cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92 (E-pub).
121. Qvist N, Boesby S, Wolf Birgit, Hansen CP. Recombinant human erythropoietin and hemoglobin concentration at operation and during the postoperative periods: reduced need for blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery – Prospective double-blind placebo-controlled study. *World J Surg* 1999; 23: 30-5
122. Remacha A. Hematínicos y factores de crecimiento hematopoyético. En: Muñoz M (coord.) *Actualización en Medicina Transfusional Perioperatoria*. Málaga: SPICUM, 2004: 61-8.
123. Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:128-40.

124. Rodríguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as cause of critical illness. *J Crit Care.* 2001;16:36-41.
125. Rogers BA, Cowie A, Alcock C, Rosson JW. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 504-7.
126. Rosencher N, Poisson D, Albi A, Aperce M, Barré J, Samama M. Two injections of erythropoietin correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. *Can J Anesth* 2005; 52: 160-165.
127. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003; 43:459-69.
128. Saleh E, McClelland DBL, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2007; 99: 801–808.
129. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Bossuyt P, Chang S, et al. GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *Evid Based Med* 2008; 13:162-3.
130. Serrano-Trenas JA, Font-Ugalde P, Muñoz-Cabello L, Castro-Chofles L, Rodríguez-Fernández PJ, Carpintero-Benítez P. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients. A single center randomized controlled trial. *Transfusion* 2010 (in press).
131. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; 76: 74-8
132. Shandler A. Emerging risks and outcomes of blood transfusion in surgery. *Semin Hematol* 2004; 41 (Suppl 1): 117-124.
133. Shimpo H, Mizumoto, Onoda K, Yuasa H, Yada I. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery. Clinical efficacy and effective dose. *Chest* 1997; 111: 1565-70.
134. Slappendel R, Weber EW, Hémon YJ, Mähler S, Dalén T, Rouwet EF, et al. Patients with and without rheumatoid arthritis benefit equally from preoperative epoetin-alpha treatment. *Acta Orthop.* 2006;77:677-683.
135. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med.* 1986; 314:1233-5.
136. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, Sowade B, Franke W, Diethelm M, Gross J. Avoidance or allogenic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood* 1997; 89: 411-418.
137. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious Hazards of Transfusion: A Decade of Hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 272-82.

138. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious Hazards of Transfusion: A Decade of Hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 272-82.
139. Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, Speed K, Bagga T. Treatment of anaemia after joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 31-3.
140. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007; 107:923-7.
141. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-76.
142. Thomas L, Franck S, Messinger M, Linssen J, Thomas M, Thomas C. Reticulocyte hemoglobin measurement--comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:1193-202.
143. Torres S, Kuo YH, Morris K, Neibart R, Holtz JB, Davis JM. Intravenous iron following cardiac surgery does not increase the infection rate. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7:361-6.
144. Vallet B, Adamczyk S, Barreau O, Febuffe G: Physiologic transfusion triggers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 173–181
145. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam 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.
146. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJM, Van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998; 85: 41-5.
147. Van Wyck DB. Labile iron: manifestations and clinical implications. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (Suppl 2):S107-S111.
148. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Jehle JA, Goodnough LT. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009;49:2719-28.
149. 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.
150. Vives Corrons JL. Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En: *Hematología Clínica*. 4ª ed. Barcelona: Harcourt, 2001; 105-30
151. Von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med*. 1999; 27:2630-9.
152. Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg* 2004; 74:1049-51.
153. Weber EWG, Slappendel R, Hémon Y, Mähler S, Dálen T, Rouwet E, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22; 249-257.

154. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, Girola F, Bellisario A, Maselli D, De Paulis R. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139):621-6; discussion 626-7.
155. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236
156. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2007;297:2481-2488.
157. Zarychansky R, Turgeron AB, McIntyre L, Fergusson DA. Erythropoietin-receptor agonist in critical ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *CMAJ* 2007; 177:725–34.
158. Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, Tillis AC, Leeds HC, Berman E, Kudryk AB. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267:525-7.
159. Zimmerman JL: Use of blood products in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S542–S547

Tabla 1. Niveles de hemoglobina para definir la presencia y gravedad de la anemia en adultos (A) y factores de corrección según la altitud (B)

A

	Rango de normalidad*	Definición anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia grave
Mujer	12 – 16 g/dL	<12 g/dL	≥10 - <12	≥8 - <10	<8
Hombre	13 – 18 g/dL	<13 g/dL	≥10 - <13	≥8 - <10	<8
Ancianos	13 – 17 g/dL	<13 g/dL	≥10 - <13	≥8 - <10	<8
Embarazadas	11 – 15 g/dL	<11 g/dL	≥ 9 - <11	≥7 - <9	<7

*Restar 1.0 g/dL en individuos de raza negra

B

Altitud (m)	Ajuste Hb (g/dL)
<1000	+ 0.0
1000	+ 0.1
1500	+ 0.4
2000	+ 0.7
2500	+ 1.2
3000	+ 1.8
3500	+ 2.6
4000	+ 3.4
4500	+ 4.4
5000	+ 5.5
5500	+ 6.7

Tabla 2. Razones teóricas que pueden apoyar el uso liberal o restrictivo de la TSA de CH en pacientes normovolémicos.

<p>Razones que apoyan el uso liberal de CH:</p> <ul style="list-style-type: none">- El aumento del transporte de oxígeno puede mejorar los índices de supervivencia y de recuperación funcional de los pacientes- Disminución de la incidencia de isquemia miocárdica- Disminución del trabajo respiratorio- Presencia de factores que disminuyen la respuesta de adaptación a la anemia- Aumento del margen de seguridad, si se espera una ulterior pérdida de sangre- Seguridad creciente de los preparados hemoterápicos
<p>Razones que apoyan un uso restrictivo de CH:</p> <ul style="list-style-type: none">- No se ha demostrado que la anemia moderada contribuya a la morbi-mortalidad perioperatoria- Alteración del flujo sanguíneo regional por atrapamiento de CH en la microcirculación- Pérdida progresiva de funcionalidad de los CH almacenados- El consumo de oxígeno dependiente del transporte se da en pocas ocasiones- Riesgo de distrés respiratorio inducido por la TSA- Riesgo de transmisión de enfermedades virales- Riesgo de inmunodepresión con aumento de las infecciones bacterianas postoperatorias y/o de recidiva tumoral- Escasez y encarecimiento progresivos de los hemocomponentes

Tabla 3. Posibles umbrales de transfusión en pacientes quirúrgicos y críticos.

Nivel de Hb	Características del paciente
< 6 g/dL	Anemia aguda en pacientes jóvenes
< 7 g/dL	Anemia aguda en quirúrgicos y críticos
< 8 g/dL	Anemia aguda en pacientes quirúrgicos mayores de 65 años
< 9 g/dL	Anemia aguda en pacientes quirúrgicos y críticos con disfunción orgánica
< 10 g/dL	Transfusión masiva, anemia en pacientes con infarto agudo de miocardio
> 10 g/dL	No transfundir

Tabla 4. Características de los compuestos de hierro oral más comúnmente utilizados.

Compuesto de hierro	Contenido del compuesto por comprimido (mg)	Contenido de hierro libre por comprimido (mg)
Hierro polimaltosa	333	100 (Fe ³⁺)
Sulfato ferroso	300	60
Sulfato ferroso anhidro	200	60
Fumarato ferroso	200	65
Gluconato ferroso	300	35
Succinato ferroso	100	35
Glicina sulfato ferroso (Hierro aminoquelado)	150-300	30-100

Tabla 5. Características de los preparados de hierro intravenoso.

	Iron gluconato	Iron sacarato	Hierro dextrano de alto peso molecular (HMWID)	Hierro dextrano de alto peso molecular (LMWID)	Ferric carboxymaltose	Iron isomaltoside 1000	Ferumoxytol
Brand name	Ferrlecit®	Venofer®	Dexferrum®	Cosmofer® INFeD®	Ferinject® Injectafer®	Monofer®	FeraHeme®
Disponibilidad zona AWLA	SI	SI	NO	SI	NO (1)	NO	NO
Tipo de complejo	Tipo III Lábil y débil	Tipo II Semi-robusto Moderadamente fuerte	Tipo I Robusto y fuerte	Tipo I Robusto y fuerte	Tipo I Robusto y fuerte	Tipo I Robusto y fuerte	Tipo I Robusto y fuerte
Peso molecular (kD)	289-440	30-60	265	165	150	150	750
Volumen distribución inicial (L)	6	3.4	3.5	3.5	3.5	3.4	3.16
Semi-vida plasmática (h)	1	6	60	20	16	20	15
Liberación hierro lábil	+++	±	-	-	-	-	-
Donación directa a transferrina (% dosis inyectada)	5-6	4-5	1-2	1-2	1-2	<1	<1
Necesidad de dosis test	NO	SI/NO (2)	SI	SI	NO	NO	NO
Contenido en hierro (mg/mL)	12.5	20	50	50	50	100	30
Dosis individual máxima (mg)	125	200	20 mg/kg	20 mg/kg	15 mg/kg (max 1000 mg por infusión)	20 mg/kg (max 2000 mg por infusión)	510
Efectos adversos graves (x10 ⁶ doses)	0.9	0.6	11.3	3.3	---	---	---

(1) Comercialización prevista para 2011. (2) Sólo en Europa.

Figura 1. Principales mecanismos patogénicos implicados en la anemia del paciente quirúrgico o crítico.

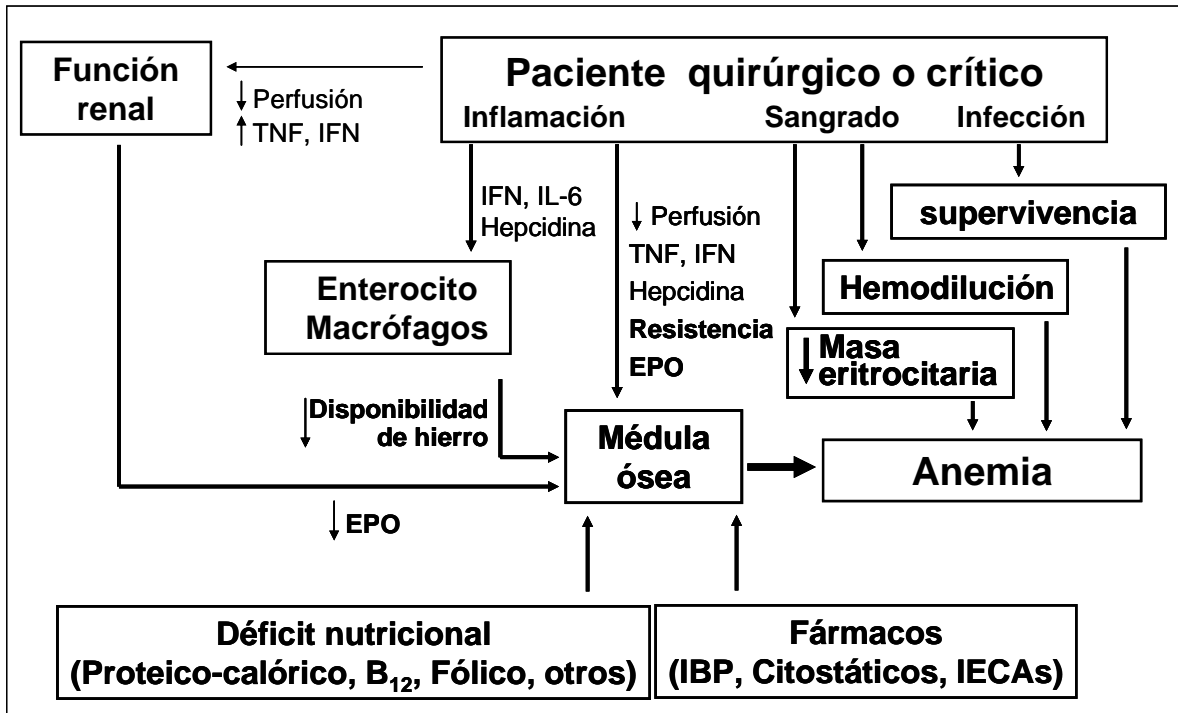
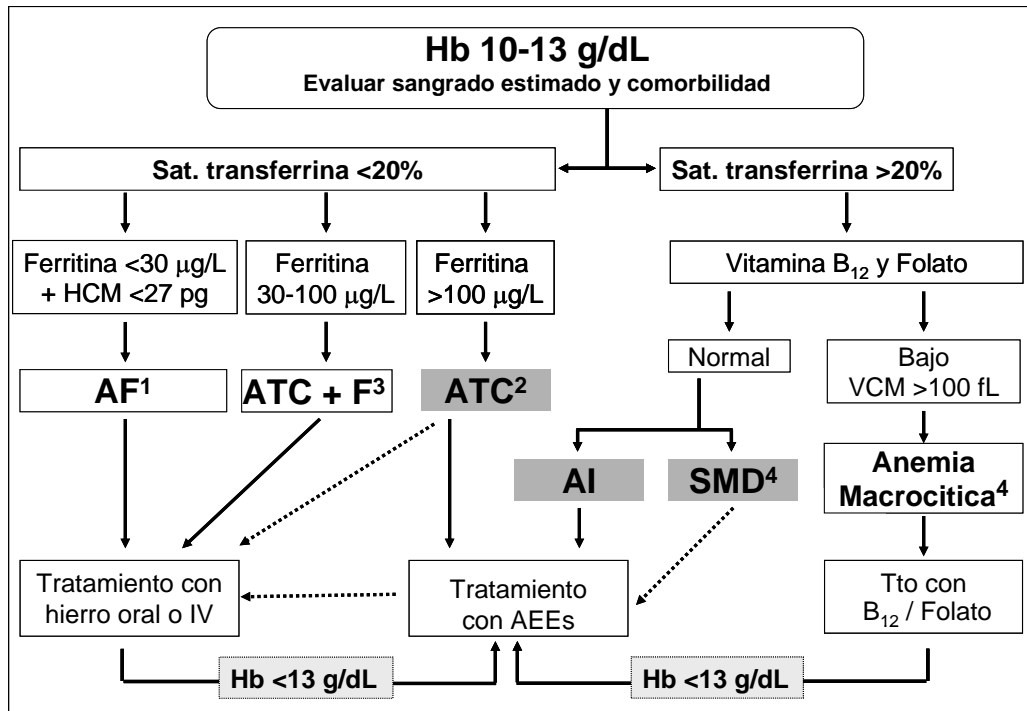


Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la anemia perioperatoria



1. Evaluación GI y/o ginecológica
2. Reticulocitos, creatinina, PCR

3. sTfR/log Ft >2, hipocromos, CHr
4. Evaluación hematológica (Alcoholismo?)

Figura 3. Relación entre hemoglobina preoperatoria, umbral de transfusión y riesgo transfusional.

