

Artículo de revisión

Anemia perioperatoria en cirugía ortopédica y traumatología: prevalencia, diagnóstico y posibilidades de tratamiento

JORGE CUENCA¹, SUSANA GÓMEZ RAMÍREZ², JOSÉ ANTONIO GARCÍA-ERCE³, ISABEL VILLAR⁴, MANUEL GIRALT⁵, ANTONIO HERRERA¹ Y MANUEL MUÑOZ⁵

SERVICIOS DE ¹CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA Y ³HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA, HOSPITAL UNIVERSITARIO "MIGUEL SERVET", ZARAGOZA. ²SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO "VIRGEN DE LA VICTORIA", MÁLAGA. ⁴SERVICIO DE FARMACIA, HOSPITAL UNIVERSITARIO "MIGUEL SERVET", ZARAGOZA. ⁵GIEMSA, MEDICINA TRANSFUSIONAL, FACULTAD DE MEDICINA, MÁLAGA

Perioperative anaemia on orthopaedic surgery: prevalence, diagnosis and possibilities of treatment

Correspondencia:

Prof. M. Muñoz
Medicina Transfusional
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
Campus de Teatinos, s/n
29071-Málaga (SPAIN)
E-mail: mmunoz@uma.es

INTRODUCCIÓN

Cuando se pretenden establecer criterios que definan la presencia de anemia, existe una tendencia que refleja inmediatamente a hablar de números y cifras, siendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (Hb < 12 g/dL en mujeres; Hb < 13 g/dL en hombres) 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 (1). 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 (1).

En el período intra- y post-operatorio de la COT, la anemia es fundamentalmente consecuencia del sangrado quirúrgico y se instaura de forma aguda, por lo que 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. Esta elevada tasa de TSA se justifica en la necesidad de corregir la anemia aguda, la cual se ha relacionado clásicamente con un aumento de la morbimortalidad, especialmente en los pacientes de edad avanzada dada la limitada capacidad de respuesta de sus mecanismos compensadores (2,3).

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, la sobrecarga de volumen, el edema pulmonar no cardiogénico y la inmunodepresión inducida por transfusión (4-5). En relación al efecto inmunodepresor de la TSA, los resultados de diversos estudios observacionales en pacientes de COT sugieren la existencia de una relación entre las TSA perioperatorias y el aumento del riesgo de infección postoperatoria (6-10).

Estos efectos adversos han propiciado la revisión de la práctica transfusional y la búsqueda de alternativas a la TSA, como la autotransfusión o la utilización de fármacos que disminuyan el sangrado o estimulen la eritropoyesis (11). En esta revisión nos centraremos en la fisiopatología y prevalencia de la anemia en el paciente de COT, así como en su diagnóstico y tratamiento, especialmente mediante el uso de eritropoyetina (rHuEPO) y/o hierro intravenoso.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA PERIOPE-RATORIA EN COT

La eritropoyesis es el proceso por el cual se produce la proliferación y diferenciación de las células madres eritropoyéticas para convertirse en eritrocitos. Cada día se renuevan alrededor del 1-1,5% de todos los eritrocitos circulantes. Este proceso, que se lleva a cabo en la médula ósea y tarda unos 5-7 días, finaliza con la liberación de los reticulocitos que se convierten en eritrocitos maduros tras un día de circulación en sangre periférica. La eritropoyesis está regulada de forma muy estrecha, siendo la eritropoyetina, sintetizada y liberada por las células peritubulares intersticiales del riñón en respuesta a la hipoxia tisular, quien desempeña el papel principal (12).

Sin embargo, para la que la eritropoyesis se desarrolle de una manera efectiva, además de eritropoyetina es necesario que haya un aporte adecuado de hierro, vitamina B12 y ácido fólico. A veces, se produce déficit de B12 por la existencia de una dieta pobre en esta vitamina que se puede dar en los vegetarianos estrictos, éste se corrige administrando la vitamina por vía oral. Pero la mayoría de los casos no podemos corregir la causa, por lo que el tratamiento del déficit de vitamina B12 se hará con cianocobalamina intramuscular (1 mg/semana durante 4 ó 6 semanas) seguida de una dosis de mantenimiento (1 mg/mes) (13). El tratamiento con folato se hace generalmente con ácido fólico a dosis de 1 a 5 mg por vía oral durante 1 ó 2 meses, y debemos plantear un tratamiento de mantenimiento (e.g., 5 mg de ácido fólico una semana cada mes) si la causa persiste (anemias hemolíticas, etc.) (13).

El hierro presenta un metabolismo más complejo y la corrección de su déficit es, a menudo, menos satisfactoria. El hierro lo ingerimos con los alimentos y una dieta normal contiene en nuestro medio unos 6 mg/1000 calorías, lo que supone una ingesta diaria de unos 15-20 mg de hierro. De estos, se absorbe aproximadamente el 5-10%, especialmente en duodeno y primera porción de yeyuno, por lo que el hierro dietético que ingresa diariamente en el organismo es de 1-2 mg. El hierro hemínico (contenido en la carne) es el que se absorbe mejor. El hierro no hemínico, que es el más abundante, solo puede absorberse en forma reducida o ferrosa (Fe²⁺). El eritrocito juega un papel central en todo este proceso, regulado de forma compleja por diversos factores (luminales, depósitos de hierro, eritropoyesis e hipoxia) (14,15).

Una vez absorbido, el hierro pasa a sangre y es transportado por la transferrina hasta las células donde es utilizado, especialmente en los precursores eritropoyéticos de la médula ósea. Allí entra en la mitocondria y partici-

pa en la síntesis del hemo, componente fundamental de la hemoglobina. También se utiliza en la síntesis de la mioglobina y de algunas enzimas como la catalasa y las peroxidadas. Por su parte, las células del sistema retículo-endotelial (SER) y el hígado son las encargadas de las reservas de hierro (Ferritina y hemosiderina) (14,15).

Fisiopatología de la anemia ferropénica.

Para la eritropoyesis necesitamos diariamente unos 20-25 mg de hierro, el 99% del cual proviene del reciclado de la hemoglobina en las células del SRE. 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 (14,15).

Fisiopatología de la 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 (14-17): 1) La disminución de producción de EPO en 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 de 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.

Fisiopatología de la 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 (14-17). 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 (16). 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 endovenoso para corregir déficit orgánicos o funcionales de hierro en pacientes con patología inflamatoria aguda o crónica (16-18).

PREVALENCIA DE ANEMIA PERIOPERATORIA EN COT.

Anemia preoperatoria.

De acuerdo con los criterios de la OMS, la anemia preoperatoria está presente en buena parte de los pacientes tratados en los servicios de cirugía ortopédica y traumatología (COT) de nuestros hospitales. Deber recordarse que la anemia preoperatoria es generalmente de origen multifactorial y que su prevalencia aumenta con la edad. De una parte, se ha observado, que en la población de más de 65 años sólo un tercio de las anemias suelen ser por déficit de nutrientes (sobretudo por ferropenia), otro tercio es por proceso inflamatorio crónico (AIC) y el tercio restante de causa desconocida (19). De otra, es importante destacar que el porcentaje de pacientes mayores de 65 años que se someten a COT crece progresivamente, y que una 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 (20). Junto a la anemia, la deficiencia de hematínicos (hierro, vitamina B12, ácido fólico) puede ser también frecuente y puede disminuir la eficacia de los tratamientos para optimizar la Hb preoperatoria o retrasar la recuperación de la anemia postoperatoria (21,22).

En este sentido, en una serie reciente de 345 pacientes programados para COT, la prevalencia de anemia fue del 18% debido a deficiencia de hematínicos (30%), procesos inflamatorios con o sin déficit de hierro (DH) (40%) o anemia de causa mixta o desconocida (30%). Además, entre los pacientes no anémicos, un 18% presentaban DH, un 21% déficit de B12 y un 7% déficit de ácido fólico (23).

Datos del Hospital Miguel Servet (24)

Por otra parte, existe evidencia científica suficiente de que no solo 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). Así, el estudio europeo OSTHEO que incluía a casi 4.000 pacientes de COT 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) (8). El análisis de los datos aportados por distintos estudios (>60.000 pacientes) indica que la prevalencia de niveles preoperatorios de Hb ≥ 13 g/dL en los pacientes de COT se sitúa entre el 30% y el 40% (7,23,29,30). De modo similar, en otros dos estudios en COT no programada, 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 (26,27).

Por tanto, siempre que sea posible, los pacientes que van a ser sometidos a COT electiva en la que se espera un sangrado moderado-alto, con riesgo de conducir a anemia aguda postoperatoria y necesidad de TSA, deben ser evaluados con la suficiente antelación para detectar y diagnosticar la presencia de anemia o de niveles bajos de Hb, así como de déficit de hematínicos, de instaurar el tratamiento oportuno (31,32).

Anemia postoperatoria.

La anemia postoperatoria, que está presente hasta en el 90% de los pacientes sometidos a COT mayor, es fun-

damentalmente consecuencia del sangrado quirúrgico, se instaura de forma aguda, y se ve agravada por la inhibición de la eritropoyesis inducida por la inflamación, especialmente a través de la reducción en la disponibilidad de hierro (16-18,33,34). La corrección de la anemia postoperatoria grave requiere con frecuencia del uso de TSA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA EN COT.

En el laboratorio, los criterios diagnósticos de la anemia de basan en los datos suministrados por el hemograma y el estudio del metabolismo del hierro. En el primero, analizaremos la concentración de Hb, el volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución eritrocitaria (ADE), entre otros. En el segundo, la sideremia, la transferrina (Tf) y su saturación, la ferritina (Ft), y el receptor soluble de transferrina (sTfR). Debe incluirse también la determinación de los niveles de vitamina B12 y ácido fólico, especialmente en pacientes ancianos y en aquellos con aumento del VCM (31,32).

La elevación de la transferrina y el descenso de la ferritina son indicativos de deficiencia de hierro, con o sin anemia (Ferropenia latente y anemia ferropénica, AF, respectivamente) (Tabla 1). En la ATC y en la AREA, la DRH está caracterizada por sideropenia (<45 µg/L), niveles normales o bajos de transferrina y de su índice de saturación (<20%), aunque existan niveles adecuados de reservas de hierro, presencia de hematíes hipocrómicos (>5%), y niveles normales o bajos de receptor soluble de transferrina en plasma (33-35) (Tabla 1). La ferritina por su carácter de reactante de fase aguda no ofrece mucha información, pero en estos pacientes debe sospecharse DRH ante concentraciones plasmáticas de 40-100 ng/ml. Es decir, aunque los depósitos de hierro sean normales, en el de DRH éste no está disponible para eritropoyesis debido a un defecto en la liberación del hierro desde los macrófagos de la médula ósea, en la cesión del hierro a la Tf plasmática o a ambos factores (18). No obstante, no debemos olvidar que en los pacientes quirúrgicos la anemia ferropénica puede estar ya presente en el momento del ingreso hospitalario o desarrollarse durante el mismo.

Finalmente, hay que recordar la dificultad del correcto manejo diagnóstico de una anemia mixta o anemia ferropénica asociada a ATC o a AREA, si lo basamos solamente en los niveles de ferritinemia, por lo que habrá que incorporar otras pruebas complementarias (Tabla 1). Últimamente, se ha preconizado la concentración plasmática de los niveles de sTfR, cuyos valores sólo obedecen al nivel de los depósitos de hierro y a la actividad

	FL	AF	ATC	ATC +F	Normal
Hb (g/dL)	N	↓	↓	↓	12-16 M 13-17 V
VCM (fL)	↓↑	↓	N	N↓	80-100
ADE (%)	N	N↑	N	↑	13-16
Sideremia (µg/dL)	↓	↓	↓	↓	50-150
Transferrina (mg/dL)	N↑	↑	N↓	N↓	200-450
Saturación Tf (%)	↓	↓↓	N	↓	28-35
Ferritina (ng/mL)	↓	↓	N↑	N↑	15-200
sTfR (mg/L)*	↑	↑↑	N↓	↑	0.8-2.3
Índice sTfR/Ft*	↑	↑↑	↓	↑	1.5 ± 0.8

VCM, volumen corpuscular medio; ADE, ancho de distribución eritrocitaria; Tf, transferrina; sTfR, receptor soluble de transferrina; Ft, ferritina. *Puede variar según el tipo de reactivos utilizados para determinar el sTfR

proliferativa y madurativa de los eritroblastos. Al contrario que los de Ft, los niveles de sTfR aumentan progresivamente a medida que disminuyen las reservas de hierro y no se ven influenciados por situaciones inflamatorias, aunque también se elevan en las crisis reticulocitarias y en los aumentos de la masa eritroide (36). Así, los niveles de sTfR estarán elevados en la AF y normales en la ATC y AREA, mientras que el ATC con ferropenia serán intermedios entre los que se observan en la AF y los de la ATC sin ferropenia (Tabla 1).

Diversos autores han propuesto que la relación entre el sTfR y el log de la ferritina es altamente discriminatória en los casos de alteración del metabolismo del hierro, tanto para las AF como para las ATC, con o sin ferropenia. Muñoz y cols (36), en un estudio realizado sobre 210 pacientes con AF y 181 con ATC, han encontrado valores de este índice significativamente diferentes para AF, ATC y ATC+F (11.13 ± 3.4 , 0.76 ± 0.37 y 2.24 ± 1.17 m/L, respectivamente) confirmando su utilidad diagnóstica. La capacidad discriminatória entre ATC y ATC+F se determinó mediante el estudio de las curvas ROC, obteniéndose un límite discriminatório de 3.01 mg/L para el sTfR y de 1.68 para el índice sTfR/Ft. No obstante, estos autores aconsejan que este índice sea evaluado en conjunción con otros parámetros y la obtención de valores de referencia propios para cada laboratorio, ya que no existe un estándar internacional y los reactivos disponibles ofrecen valores distintos (35-37).

Entre las determinaciones complementarias que puede ser útiles para el diagnóstico diferencial de estos tres tipos de anemia podríamos citar: 1) la correlación de los niveles de Hb y EPO, ya que se ha evidenciado una secreción inadecuada de EPO en los pacientes con ATC que era más importante en los casos que cursaban sin ferropenia) (36); 2) la determinación del porcentaje de

eritrocitos hipocromos (normal <5) (Advia y Technicon H-3, Bayer); y 3) la dedermiación del contenido reticulocitario de Hb (CHr normal > 28 pg) (Sysmex, Roche), aunque la determinación automatizada de estos dos últimos requiere del uso de contadores hematológicos dotados de una tecnología específica (35).

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LOS PACIENTES DE COT.

La introducción de las terapias profilácticas periquirúrgicas y la continua mejora de los implantes ha permitido extender el campo de acción de la COT hasta límites insospechados, abordando hoy en día cirugías hasta hace poco inconcebibles. La agresividad de tales intervenciones lleva, con frecuencia, a situaciones de anemia aguda postquirúrgica, lo que ha incrementado exponencialmente los requerimientos transfusionales, si bien éstos varían de unos centros a otros e incluso entre cirujanos, y en función de la Hb preoperatoria del paciente. En este contexto, una vez excluidas las deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico, la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), junto con los preparados de hierro oral o intravenoso, puede ser utilizada para aumentar la Hb preoperatoria o facilitar el cumplimiento de los programas de donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA), en los casos de cirugía mayor electiva en que se considere que existe un riesgo transfusional elevado.

Eritropoyetina recombinante humana

Eritropoyetina en pericirugía

La administración pre- o periperatoria de EPO se puede utilizar para reducir la exposición a TSA en los pacientes de COT programada con anemia moderada (Hb entre 10 y 13g/dL) y con un riesgo de sangrado también moderado, siendo ésta la única indicación aprobada en cirugía en la Unión Europea. Se han aprobado dos protocolos distintos de administración: 4 dosis de 600 UI/Kg/semana s.c. comenzando tres semanas antes, o 15 dosis de 300UI/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) (39). 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 (40-42).

Un porcentaje significativo de pacientes COT presentan artritis reumatoide (AR), la cual se asocia con frecuencia a la presencia de anemia. La anemia de la AR es multifactorial y en muchos casos está relacionada con el déficit de hierro originado por el sangrado gastrointestinal a consecuencia de la toma de AINEs. En el 60% de los casos, sin embargo, se trata de una ATC con depósitos normales de hierro que complica la AR. Varios estudios han demostrado que la administración de rHuEPO, junto con suplementos de hierro oral o intravenoso, produce un aumento de los niveles de Hb, de la fuerza muscular, de la calidad de vida (SF-36-VT) y de la actividad física y un descenso de los marcadores inflamatorios, del número de derrames articulares, de la fatiga y del índice de actividad de la enfermedad (43,44). Además, los resultados de un subanálisis del estudio europeo sobre el uso de rHuEPO en COT, indican que la eficacia de la rHuEPO en la reducción de los requerimientos transfusionales se mantiene en los pacientes AR (45)

Por tanto, su eficacia par reducir el riesgo de TSA en COT ha sido plenamente contrastada, aunque se desconoce cual 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) (40). Por el contrario, Rosencher et al (46) han descrito que la administración de dos dosis de rHuEPO 40.000 UI, en lugar de las 4 recomendadas por el fabricante, son suficientes para alcanzar una Hb de 14 g/dL en la mayoría de los pacientes, y recomiendan que la dosificación se haga en función de la Hb basal. 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 40.000 UI asociada a hierro sacarato intravenoso (400 mg) y de un criterio restrictivo de transfusión (Hb < 8 g/dL) (47).

Eritropoyetina como coadyuvante de DPSA.

Además de su uso en pericirugía, la rHuEPO podría utilizarse para corregir la anemia de los pacientes en programas de DPSA, mejorando su cumplimiento. Así, en un estudio comparando EPO pericirugía (600 UI/kg/semana, 4 dosis) con DPSA (1 unidad para artro-

plastia primaria y 2 para artroplastia de revisión o bilateral) y DPSA+EPO pericirugía, esta última opción resultó ser la más efectiva para reducir el porcentaje de pacientes con TSA en artroplastia primaria (14, 15 y 4%, respectivamente) y especialmente en artroplastia de revisión o bilateral (35, 47 y 17%, respectivamente) (48). 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 coste (más dosis de EPO y el gasto del programa DPSA) (49).

Por el contrario, en cirugías muy sangrantes varios estudios demuestran que el uso de rHuEPO 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; $p < 0.01$) (50). Parece, por tanto, que es en este tipo de cirugía es donde la rHuEPO como coadyuvante de la DPSA demuestra ser más eficaz.

Seguridad del tratamiento con rHuEPO

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 hecho 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>).

Este aumento de las complicaciones tromboembólicas 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 (51). 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 (52). 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.

Preparados de hierro

Administración de hierro oral.

Ante una anemia ferropénica, aunque en algunos casos ésta puede 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 (13,14).

Sin embargo 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).

Por otra parte, tanto en el caso de la ATC 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 conjunta de hierro intravenoso y EPO para obtener una respuesta adecuada. (17)

Características de los preparados de hierro intravenoso

Todas las preparaciones de hierro iv tienen en común el poseer un core central de hierro elemental (Fe³⁺) recubierto por una capa de carbohidratos. Una vez inyec-

tado in vivo, el complejo hierro-carbohidrato es metabolizado (probablemente en el sistema retículo-endotelial), el hierro es liberado uniéndose a la Tf del plasma, mientras que los carbohidratos son aclarados por el hígado. Las distintas preparaciones de hierro iv presentan muy distintos pesos moleculares, en función de su contenido en carbohidratos, guardando su velocidad de degradación una relación inversa con el mismo. Así podríamos establecer que dicha velocidad es: hierro dextrano (90-265 kDa) < hierro carboximaltosa (150 kDa) < hierro sacarato (43 kDa) < hierro gluconato (37 kDa), aunque algún autor ha determinado un pm de 350 kDa para el hierro gluconato. (53)

Es este un aspecto importante, ya que va a determinar la cuantía de la dosis máxima a administrar. En este sentido, cabe destacar que el hierro sacarato presenta un excelente perfil de seguridad, pudiendo administrarse dosis de hasta 300 mg en 2 horas o hasta 500 mg en 3.5 o más horas. El hierro gluconato presenta un perfil de seguridad similar aunque la dosis máxima no debe sobrepasar los 125 mg (54,55). Por otra parte, la estabilidad del hierro carboximaltosa y del hierro dextrano permiten la administración de hasta 1000 - 1500 mg en una sola dosis (56).

Administración preoperatoria de hierro en COT

A. Cirugía electiva

Como se ha mencionado arriba, un nivel bajo de Hb preoperatoria es un de los principales factores de riesgo de TSA en COT. Por tanto, siempre que sea posible, debe realizarse la corrección de la anemia y/o las deficiencias de hemáticos antes de la cirugía. En este sentido, un estudio aleatorizado sobre la precarga con hierro en PTR y PTC mostró que al menos el 18% de los pacientes presentaban anemia preoperatoria y se beneficiaban de la administración de suplementos de hierro durante las 4 semanas previas a la intervención. Además, la administración preoperatoria de hierro a pacientes no anémicos les protegía de la caída de Hb en el postoperatorio inmediato, lo que nuevamente sugiere que la depleción de los depósitos de hierro es frecuente en estos pacientes, a pesar de presentar niveles normales de Hb (57).

Más recientemente, en un estudio de 156 pacientes consecutivos sometidos de PTR, la administración de hierro oral junto con la implementación de un protocolo restrictivo de transfusión (Hb < 8 g/dL), redujo tanto el porcentaje de pacientes con TSA (32 vs. 5.8%; p<0.01), como el volumen de la misma (2.22 vs. 1.78 unidades/paciente; p<0.05), en comparación con una serie previo de 156 pacientes en los que no se aplicó este

protocolo de ahorro de sangre (58). Además, para los pacientes con Hb preoperatorio <13 g/dL, la tasa de TSA fue tan solo del 19, indicando que este protocolo es tan efectivo como otros más complejos y costosos en los que se utilizaron dosis altas de rHuEPO (41,59).

Sin embargo, a pesar de la eficacia del hierro oral, es un tratamiento lento y debe considerarse la utilización de hierro IV cuando se trata de anemia grave o disponemos de poco tiempo antes de la cirugía. En este sentido la administración de hierro sacarosa IV (600 - 1200 mg durante 2-3 semanas) a pacientes con anemia ferropénica o inflamatoria programados para COT incrementa los niveles de Hb (aprox. 2 g/dL) y corrigió la anemia en más del 60% de los pacientes (60-62).

B. Fractura de cadera.

La eficacia y seguridad de la administración preoperatoria de hierro sacarosa IV en pacientes con fractura de cadera han sido evaluadas en tres estudios (63-65). En el primero, se investigó el perfil de seguridad de la administración de 100 mg de hierro sacarosa IV en 23 pacientes con fractura pretrocantérica de cadera (FPC), no observándose efectos adversos (63). Después de evaluó la eficacia de la administración de una dosis mayor (200 - 300 mg) en la reducción de los requerimientos transfusionales y la incidencia de morbilidad postoperatoria en 55 pacientes FPC. En comparación con otros 102 pacientes PFC que no había recibido tratamiento, la administración de hierro sacarosa redujo la tasa de TSA, aunque dicha reducción sólo fue significativa para los pacientes con Hb preoperatorio >12 g/dL (43 vs. 27%; p<0.05), así como la tasa de infección postoperatoria (Fig. 1A). Además hubo una tendencia hacia una menor mortalidad en los pacientes tratados con hierro IV (Fig. 1A) (64). Del mismo modo, la administración de hierro iv en pacientes con fractura subcapital de cadera (FSC) (200-300 mg; n=20) redujo la tasa (15 vs. 36.8%; p<0.05) y el volumen de TSA (0.26 vs. 0.77 unidades/paciente; p<0.05), en comparación con un grupo control no tratado (n=54) (65). Además, los pacientes tratados con hierro mostraron una menor tasa de mortalidad (0 vs. 19.3%) (Fig. 1B) y una estancia hospitalaria más corta (11.9 vs.14.1 días), así como una tendencia a una menor incidencia de infecciones postoperatorias (15 vs. 33%) (Fig. 1B), en comparación con los del grupo control (65).

Administración perioperatoria de hierro en COT

A. Fractura de cadera

A pesar de los buenos resultados obtenidos con la administración de hierro sacarosa, los datos de los

pacientes con Hb preoperatoria ≥ 12 g/dL sugerían que podría obtenerse un mayor beneficio si se administraba una dosis mayor de hierro perioperatoriamente. Esta posibilidad fue explorada en un cuarto estudio en 124 con FPC o FSC (66). Es este estudio prospectivo con series paralelas, se comparó la eficacia de la administración de 600 mg de hierro sacarosa (200/48h), más 40.000 IU rHuEPO sc si la Hb preoperatoria < 13 g/dL, junto con un protocolo restrictivo de transfusión (Hb < 8 g/dL y/o signos y síntomas de anemia aguda) (n=83) frente a no intervención (Control, n=41). Con respecto al control, este tratamiento redujo el porcentaje de pacientes con TSA postoperatoria (24.1% vs. 53.7%; $p < 0.001$), el volumen de la misma (1.7 ± 0.2 vs. 0.6 ± 0.2 ; $p < 0.001$) y el porcentaje de infecciones postoperatorias (31.4% vs. 12.5%; $p = 0.016$) (Fig. 1C). Además, hubo una tendencia a una menor tasa de mortalidad a 30 días (15% vs. 7.3%), y no se observaron efectos adversos atribuibles a la administración de hierro IV.

B. Prótesis total de rodilla

Los excelentes resultados obtenidos en pacientes con fractura de cadera, estimularon la aplicación de un protocolo similar en paciente PTR, con especial interés en aquellos con Hb preoperatorio < 13 g/dL. Una serie de 139 pacientes PTR consecutivos recibieron hierro sacarosa perioperatorio, más 40.000 IU rHuEPO si la Hb preoperatoria < 13 g/dL, junto con un protocolo restrictivo de transfusión (Hb < 8 g/dL y/o signos y síntomas de anemia aguda) (67). Este protocolo se aplicó a otras serie de 173 pacientes PTR consecutivos, que recibieron además sangre recuperada de los drenajes postoperatorios si la Hb preoperatoria < 13 g/dL (67), ya que esta técnica había demostrado ser eficaz en la reducción de los requerimientos transfusionales de estos pacientes (68). En total, solo 13 pacientes (4.2%) recibieron TSA, sin diferencias entre los grupos, excepto para los pacientes con Hb preoperatoria < 13 g/dL en los que hubo una menor tasa de TSA en los que se usó el recuperador, si bien esta diferencia no fue significativa (9% vs. 3%), y no se observaron efectos adversos atribuibles a ninguna de las técnicas de ahorro de sangre utilizadas (67). Por tanto, cuando lo comparamos con una serie previa de esas misma institución (25), este protocolo parece ser efectivo en la reducción de los requerimientos de TSA tras PTR (30% vs 4,2%; $p < 0.001$).

Finalmente, es bien conocido en que en cirugía de PTR, el sangrado perioperatorio, los bajos umbrales de transfusión y el acortamiento de la estancia hospitalaria hacen que muchos pacientes sean dados de alta con nive-

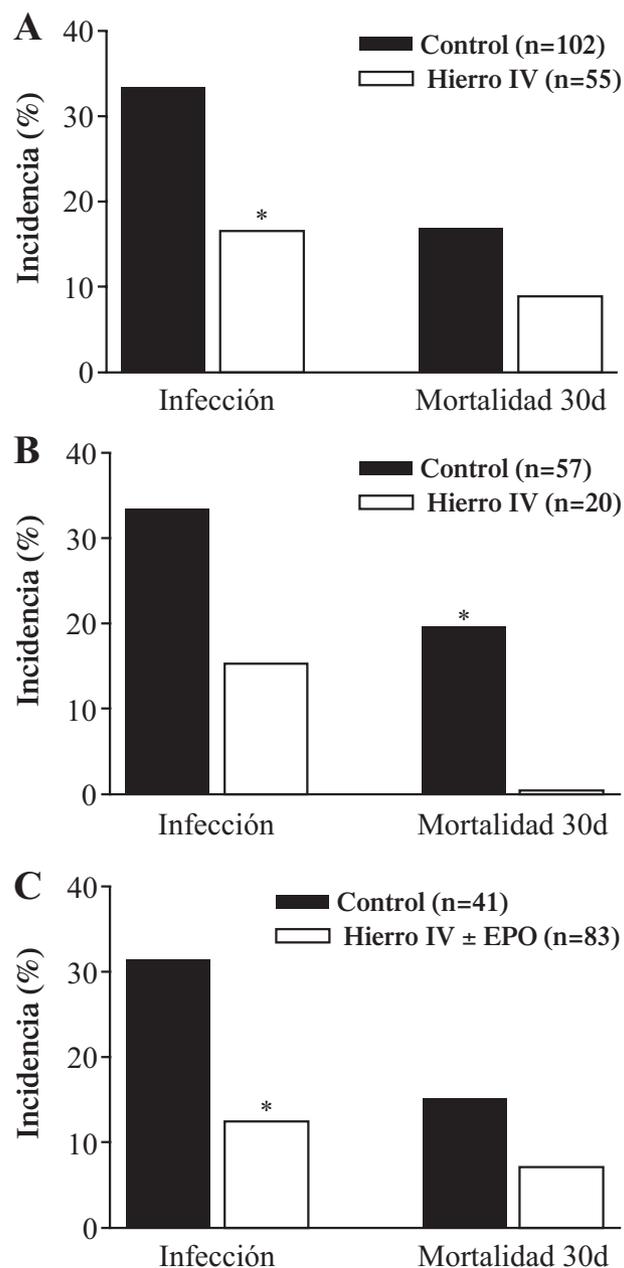


Figura 1. Tasas de transfusión de sangre alogénica (TSA) e infección postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía para tratamiento de fractura de cadera peritrocantérea (FPC) o subcapitla (FSC) tratados con hierro IV perioperatorio (A,B) o hierro IV perioperatorio con o sin EPO (C), frente a pacientes no tratados (control). * $p < 0.05$, tratamiento frente a control vs. control (Datos tomados de las referencias 64-66).

les bajos de Hb. Por ello, se investigó el efecto de la administración perioperatoria de hierro sacarosa (2 x 200 mg/48h) con (n=19) o sin (n=129) rHuEPO (1x40.000 IU), junto con un protocolo restrictivo de transfusión, sobre la recuperación de la anemia postoperatoria tras PTR (69). El descenso postoperatorio medio de Hb fue de 3,6 g/dL, pero solo 7 pacientes (5%) recibieron TSA,

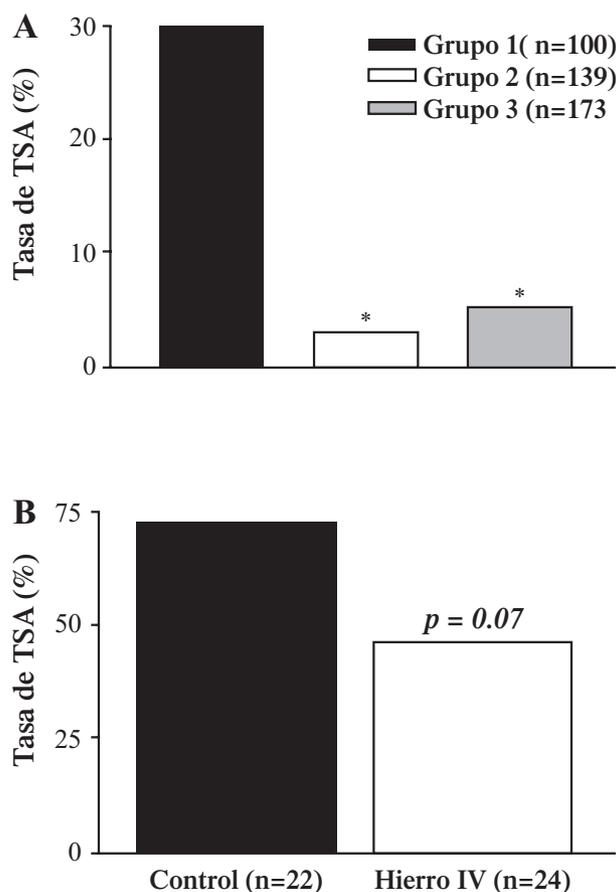


Figura 2. Tasas de transfusión de sangre alogénica (TSA) en pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla según recibiesen o no tratamiento perioperatorio con hierro IV (400 mg) con o sin 40.000 IU rHuEPO, y con (Grupo 3) o sin (Grupo 2) recuperación postoperatoria de sangre autóloga, con respecto a un control (Grupo 1)(A); o sometidos a cirugía de prótesis total de cadera que fueron tratados o no con hierro IV (300 mg) en el postoperatorio (B) *p<0.05, tratamiento frente a control (Datos tomados de las referencias 25,67,75).

aunque 66 (45%) de los pacientes no tenían depósitos de hierro suficientes para compensar esta pérdida de Hb. A los 30 días tras la cirugía, se había recuperado el 70% de la Hb perdida y el 92% de la Hb preoperatoria, se produjo un aumento de los niveles de ferritina (+73 ng/mL) y solo el 15% presentaban anemia. No obstante, la estimulación de la eritropoyesis fue más intensa en los pacientes que recibieron rHuEPO y no se observaron efectos adversos (69).

Estos datos sugieren que, en contraposición a la administración postoperatoria de hierro oral (70-73), la administración perioperatoria de hierro intravenoso podría ser útil para el tratamiento de la anemia postoperatoria en paciente PTR. Asumiendo que se necesitan unos 165 mg de hierro para subir el nivel de Hb en 1 g/dL, la administración de 600-800 mg de hierro iv, comenzando en el preoperatorio, sería suficiente para

alcanzar una Hb >13 g/dL en la mayoría de los pacientes para. Además, en pacientes con Hb preoperatorio <13g/dL, sería recomendable administrar la menos una dosis de rHuEPO (40.000 UI, sc) para mejorar la respuesta eritropoyética, ya que el efecto estimulador del hierro iv sobre la eritropoyesis es limitado (66,67,69).

Administración postoperatoria de hierro en COT

Como se ha mencionado arriba, los resultados de diversos estudios aleatorizados indican que la administración postoperatoria de hierro oral no resulta útil para corregir la anemia tras PTR, ya que la eritropoyesis se encuentra limitada por los efectos de la inflamación que sigue a la cirugía sobre el metabolismo del hierro (33,34). Por ello, no sorprende que la administración de hierro IV (3 mg/kg/día) resultase ser más eficaz que la de hierro oral para restaurar los niveles de Hb tras cirugía de escoliosis en niños (74). Por otra, la administración de hierro IV (3 x 100 mg/24h) tras cirugía de PTC (n=24) redujo los requerimientos transfusionales con respecto a un grupo control (n=22) (Fig. 2B), existiendo además una tendencia a un menor número de infecciones postoperatorias y una menor estancia hospitalaria, sin que se observasen efectos atribuibles a la administración de hierro (75). La reducción de los requerimientos transfusionales postoperatorios no era atribuible a cambios en la práctica transfusional, ya que se aplicó un protocolo de transfusión y no hubo diferencias en la Hb pre-transfusión entre los grupos (7,5 ± 0,8 vs. 7,6 ± 0,9 g/L, p= NS). Por otra parte, la prevalencia de anemia en esta serie, tanto en el grupo control (50%) como en el grupo tratado con hierro IV (72%), fue mayor que la observada en el estudio europeo sobre el uso de rHuEPO (31%) (41), lo que nuevamente sugiere el efecto estimulador del hierro IV sobre la eritropoyesis postoperatoria. Además, dado que el 65% de las transfusiones se realizaron 72 horas o más después de la cirugía, la prolongación del tratamiento postoperatorio podría ser útil para evitar o disminuir las transfusiones tardías.

Seguridad de los preparados de hierro intravenoso

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 Tf 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 (54,55).

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 alta y bajo peso molecular, hierro gluconato y hierro sacarato 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 (76). 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) (77). El hierro sacarato se considera como la formulación más segura de hierro intravenoso, incluso para aquellos pacientes con intolerancia al hierro dextrano, al hierro gluconato o a ambos (76).

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 (78). Por otra parte, un estudio mostró un aumento de complicaciones infecciosas postoperatorias tras cirugía abdominal entre 228 pacientes con nive-

les preoperatorios bajos de ferritina en comparación con 220 pacientes con niveles normales (79). 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 (64-66). No obstante, dado que la administración de hierro iv siempre da lugar a la presencia de hierro libre, sería aconsejable evitar la administración de hierro intravenoso en pacientes con infección activa.

CONCLUSIONES

En conjunto, los resultados de los estudios examinados en la presente revisión indican la importancia de la detección y diagnóstico de la anemia preoperatoria, con la suficiente antelación (al menos un mes), ya que su prevalencia es alta (más aún la de niveles no óptimos de Hb) y existen suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento preoperatorio de la misma (p.e., con hierro oral o iv, vitamina B12, ácido fólico, etc), ya que con ello se consigue reducir tanto la exposición a TSA como a los riesgos asociados a ella.

Además, la evaluación preoperatoria de los pacientes programados para procedimientos de COT debe incluir una serie de parámetros de laboratorio que permitan identificar, no solo la presencia de anemia, sino también las deficiencias de hematínicos en pacientes sin anemia. Los pacientes programados para COT mayor, con riesgo de sangrado moderado-alto y de anemia postoperatoria grave, sería de capital importancia la corrección de esas deficiencias para optimizar el nivel de Hb preoperatorio, especialmente en los pacientes en tratamiento con rHuEPO, y acelerar la recuperación de la anemia postoperatoria. Finalmente, recordar que, aunque no se disponga de tiempo en el preoperatorio, la administración perioperatoria de hierro iv, con o sin EPO, parece ser eficaz en la estimulación de la eritropoyesis y la reducción de los requerimientos transfusionales postoperatorios, mientras que la administración postoperatoria de hierro oral no proporciona beneficio alguno.

Bibliografía

1. Maldonado J, Maldonado J, Ruiz MD, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Anemias: definición, tipos y diagnóstico. En Muñoz M (coord.) Anemia y transfusión en cirugía. Málaga, SPICUM 2002:19-31.
2. 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.
3. 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. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998; 38:522-9.
4. Shandler A. Emerging risks and outcomes of blood transfusion in surgery. *Semin Hematol* 2004; 41 (Suppl 1):117-24.
5. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y manejo de la anemia en el paciente crítico. *Medicina Intensiva* 2007; 31:388-98.
6. Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, et al. Risk of bacterial infection associated with allogenic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; 39:694-700.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego J. Infección postoperatoria en las fracturas de cadera: La transfusión y su efecto inmunomodulador. *Rev Esp Cir Osteoart* 2003; 216:151-6
11. 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 (Extra 1):1-18.
12. Ramírez G, Moreno MJ, Pérez I. Eritropoyesis, hierro y eritropoyetina. En: Muñoz M (coord.) Anemia y Transfusión en Cirugía. Málaga:SPICUM, 2002:33-47.
13. Remacha A. Hematínicos y factores de crecimiento hematopoyético. En: Muñoz M (coord.) Actualización en Medicina Transfusional Perioperatoria. Málaga: SPICUM, 2004 (en prensa).
14. Vives Corrons JL. Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En: Hematología Clínica. 4ª ed. Barcelona: Harcourt, 2001; p.105-30
15. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986-95.
16. García Erce Hepcidina
17. Muñoz M, Campos A, García-Erce JA, Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología* 2005; 25:9-19.
18. 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; 94:172-83.
19. 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; 104:2263-8.
20. 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).
21. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron pre-load for major joint replacement. *Transfus Med* 1997; 7:281-6.
22. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003:62-81
23. Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, Bisbe E. Pharmacological management of perioperative anaemia: our experience with intravenous iron in orthopaedic surgery. *ISBT Science Series* 2007; 2:257-63.
24. García-Erce JA, Cuenca J, Leal SR, Muñoz M. Preoperative autologous blood donation in Spain (1994-2004). *Vox Sanguinis* 2007; 1-2
25. 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.
26. 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; 120:161-6
27. Malillos M, Herrera A, García-Erce JA, Martínez AA, Cuenca J. Necesidades transfusionales en fracturas trocánteras tratadas con el sistema extramedular tornillo.placa deslizante de cadera (DHS) *Rev Esp Cir Osteoart* 2004; 39:125-131.
28. Aderinto J, Brenkel IJ. Pre-operative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:970-3.
29. 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; 99:801-8.
30. 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; 297:2481-8.
31. Goodnought LT, Shander A, Spivak JL et al. Detection, evaluation and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg* 2005;101:1858-61
32. 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.
33. 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.
34. Van Iperen CE, Kraaijnhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJM, Van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998; 85:41-5.
35. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48:1066-76.
36. Muñoz JA, Fernández Valle MC, Risueño CE, Ladines R, Chozas N, de Cos C. Papel del receptor de la transferrina en el diagnóstico de las anemias ferropénicas y asociadas a procesos respiratorios inflamatorios. *Haematologica* (ed. esp.) 2002; 78(suppl 1):325-9.

37. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996; 87:4824-30.
38. 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.
39. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transfus Med* 1998; 8:309-17.
40. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DWC, Smith FC, Whitsitt P, Wheeler SL, Lau CY. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. *Ann Intern Med* 2000; 133:845-54.
41. Weber EWG, Slappendel R, Hémon Y, Mähler S, Dalén 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.
42. 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; 4:363-68
43. Nordstrom D, Lindroth Y, Marsal L, Hafstrom I, Henrich C, Rantapaa-Dahlqvist S, et al. Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1997; 17:67-73.
44. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Moller B. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:2430-6.
45. 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; 77:677-83.
46. 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; 52:160-5.
47. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; 46:1112-1129.
48. 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.
49. 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.
50. García-Erce JA, Solano VM, Sáez M, Muñoz M. Recombinant human erythropoietin facilitates autologous blood donation in children undergoing corrective spinal surgery. *Transfusion* 2004; 44:1447-52
51. 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; 357:965-76.
52. Dahl NV, Henry DH, Coyne DW. Thrombosis with Erythropoietic Stimulating Agents-Does Iron-Deficient Erythropoiesis Play a Role? *Semin Dial.* 2008 Apr 6 [Epub ahead of print]
53. Grau PW. Intravenous iron therapy. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C (eds) Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Paris: European School of Haematology 2006; p.420-34.
54. Macdougall IC. Intravenous administration of iron in epoetin-treated haemodialysis patients- which drugs, which regimen?. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1743-5
55. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000; 13:381-4
56. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* 2008; 48:988-1000.
57. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron pre-load for major joint replacement. *Transfus Med* 1997; 7:281-6.
58. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Inter J Surg* (doi:10.1016/j.ijssu.2006.02.003).
59. Kourtzis N, Pafilas D, Kasimatis G. Blood saving protocol in elective total knee arthroplasty. *Am J Surg* 2004; 187:261-7.
60. Bisbe E, Rodríguez C, Ruiz A, Sáez M, Castillo J, Santiveri X. Uso preoperatorio de hierro endovenoso. Una nueva terapéutica en medicina transfusional. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005; 52:536-40.
61. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn D. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: Efficacy and limits. *Anesthesiology* 2007; 107:923-7.
62. Muñoz M, García-Erce JA, Diéz-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 programados para cirugía mayor. *Med Clin (Barc)* (en prensa).
63. 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.
64. Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44:1447-52.
65. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz 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.
66. 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.
67. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; 46:1112-9.
68. Muñoz M, Kühlmorgen B, Ariza D, Haro E, Marroquí A, Ramírez G. Which patients are more likely to benefit of postoperative shed blood reinfusion after unilateral total knee replacement?. *Vox Sang* 2007; 92:136-41.
69. 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; 16:335-41.
70. Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267:525-7.

71. **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:213-7.
72. **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.
73. **Wheatherall M, Maling TJ.** Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomised clinical trial. *ANZ J Surg* 2004; 74:1049-51.
74. **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.
75. **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. *Transfus Med* 2006; 16:137-42.
76. **Chertow GM, Mason PD, Vaaga-Nilsen O, Ahlmén J.** Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:378-82.
77. **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.
78. **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.
79. **Harju E.** Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *J Parent Enteral Nutr* 1988; 12:282-5.