

## Revisión de conjunto

# Anemia, hierro, transfusión y alternativas terapéuticas. Revisión desde una perspectiva quirúrgica

Zoilo Madrazo González<sup>\*,♦</sup>, Arantxa García Barrasa<sup>♦</sup> y Antoni Rafecas Renau

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2009

Aceptado el 12 de marzo de 2010

On-line el 11 de mayo de 2010

Palabras clave:

Anemia

Hierro

Transfusión

### R E S U M E N

La anemia representa una entidad o comorbilidad extremadamente frecuente dentro de la población de pacientes quirúrgicos. Su manejo implica un abordaje multidisciplinar con el fin de optimizar los recursos terapéuticos disponibles de forma individualizada en cada situación clínica. El uso racional por parte del clínico de transfusiones sanguíneas, ferroterapia (oral y endovenosa), agentes estimuladores de la eritropoyesis y otras alternativas terapéuticas ha de proporcionar el máximo beneficio a nuestros pacientes con las mínimas complicaciones posibles. El presente artículo de revisión resume las principales características de la anemia, metabolismo férrico, eritropoyesis y alternativas terapéuticas desde una perspectiva quirúrgica, a la luz de los conocimientos actuales.

© 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Anaemia, iron, transfusion and therapeutic alternatives. A review from a surgical perspective

### A B S T R A C T

Anemia is very common entity or comorbidity in surgical patients. Its management involves a multidisciplinary approach with the aim of optimizing the available therapeutic resources with individualized care for each clinical situation. Rational use of blood transfusions, iron therapy (oral and intravenous), erythropoiesis stimulating agents and other therapeutic alternatives by physicians must achieve maximal benefit with minimal complications for our patients. This review article summarizes the main characteristics of anemia, iron metabolism, erythropoiesis and therapeutic alternatives from a surgical perspective in the light of present knowledge.

© 2009 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Anemia

Iron

Transfusion

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zoiluco@yahoo.es (Z. Madrazo González).

♦ Miembros de la AWGE (Anemia Working Group España).

## Epidemiología general de la anemia

La anemia representa una de las patologías más prevalentes, especialmente en población de edad avanzada (17-63%), y constituye una entidad extremadamente frecuente (prevalencia 40%) en pacientes médicos y quirúrgicos<sup>1-6</sup>. La anemia, definida por la OMS (1968) como valores de hemoglobina <13 g/dl en varones y <12 g/dl en mujeres no gestantes, altera la eficacia del aporte tisular de oxígeno y constituye una de las principales causas de complicaciones y mortalidad, necesidad de ingreso e incremento de estancia hospitalarios y deterioro de la calidad de vida<sup>2-5,7-11</sup>. Representa un síntoma o comorbilidad asociada a multitud de patologías, y en muchas ocasiones posee un origen multifactorial<sup>7,12</sup>. Analizando todas las causas de anemia en pacientes de más de 65 años, un tercio es de origen ferropénico, un tercio responde a anemias por procesos inflamatorios crónicos y el tercio restante presenta una etiología desconocida<sup>1,4,5,13-16</sup>. La anemia por enfermedad crónica (AEC) constituye la forma más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados y críticos<sup>17</sup>. La anemia del paciente oncológico, extremadamente frecuente (hasta un 44-77%), combina características de la AEC y de otros tipos de anemia (ferropénica, megaloblástica, mielosupresiva, hemolítica, etc.)<sup>12,18-22</sup>. Los pacientes ingresados en unidades de críticos presentan, asimismo, una elevada prevalencia de anemia y requerimientos transfusionales (40-60%)<sup>23-29</sup>.

## Metabolismo del hierro, eritropoyesis y alteraciones

Debido a su capacidad para aceptar y donar electrones, el hierro representa un elemento esencial para multitud de funciones biológicas, como el transporte de oxígeno (grupo heme de la hemoglobina), producción de energía, funciones enzimáticas, síntesis de ADN y hematopoyesis, respuesta inmune y otros procesos<sup>30-34</sup>. Su capacidad para producir radicales libres de oxígeno tóxicos obliga al organismo a regular con precisión sus niveles<sup>31,35</sup>. El contenido total de hierro del organismo se estima en 35-50 mg/kg (3-4 g en total),

y el requerimiento diario es 1 mg/d (2-3 mg/d en mujeres en edad reproductiva)<sup>36-38</sup>. El metabolismo del hierro representa un ciclo muy complejo y altamente regulado (fig. 1)<sup>37</sup>. La dieta habitual en nuestro medio supone una ingesta diaria de 10-30 mg de hierro<sup>26,38</sup>. El hierro *no heme* procedente de la dieta (85-95% del total) se absorbe en la porción proximal del duodeno a través de un transportador transmembrana (DMT-1) del borde apical del enterocito<sup>14,30,31,34,39</sup>. El hierro *heme* de la dieta (derivado de la hemoglobina y mioglobina de alimentos de origen animal) se incorpora al organismo a través de mecanismos aún no esclarecidos<sup>30,40</sup>. Dentro del enterocito, una pequeña fracción del hierro absorbido es almacenada (unida a ferritina) y el resto atraviesa la membrana basolateral a través del transportador ferroportina 1, para alcanzar así la circulación y unirse a la transferrina<sup>7,14,30,31,34,41</sup>. La transferrina es una  $\beta_1$ -globulina sintetizada por los hepatocitos cuya principal función consiste en unirse al hierro trivalente, mantenerlo en forma soluble y distribuirlo a los tejidos<sup>14,38,42,43</sup>. El hierro unido a la transferrina (3-4 mg) es reemplazado o recambiado 10-15 veces al día, constituyendo el pool dinámico más importante para la eritropoyesis. Los precursores eritroides de la médula ósea precisan 20-30 mg de hierro/día para la síntesis mitocondrial del grupo heme de la hemoglobina y formar nuevos eritrocitos<sup>37,43</sup>. Lo obtienen mediante endocitosis de los complejos hierro-transferrina plasmáticos a través de receptores celulares (TFR1) para transferrina<sup>34,36,37,42</sup>. La eritropoyesis precisa asimismo del estímulo de la eritropoyetina (EPO) renal y otras citocinas y cofactores<sup>7,14,37,38</sup>. La velocidad a la que el hierro puede ser movilizado constituye uno de los principales factores limitantes de la eritropoyesis medular. A los 120 días de su incorporación a la circulación, los eritrocitos senescentes son fagocitados por los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea (sistema retículo-endotelial, SRE)<sup>38</sup>. En el citoplasma macrófágico se hidroliza la hemoglobina, se cataboliza el heme y se libera el hierro, que es almacenado unido a la ferritina y, en menor proporción, en forma de hemosiderina<sup>38,44</sup>. La ferritina, principal proteína de almacenamiento intracelular de hierro, representa una reserva para la síntesis de compuestos que precisan hierro, un sistema de recubrimiento del hierro en una forma soluble no tóxica y un conocido reactante de fase aguda<sup>37,45-48</sup>. Las células liberan una pequeña

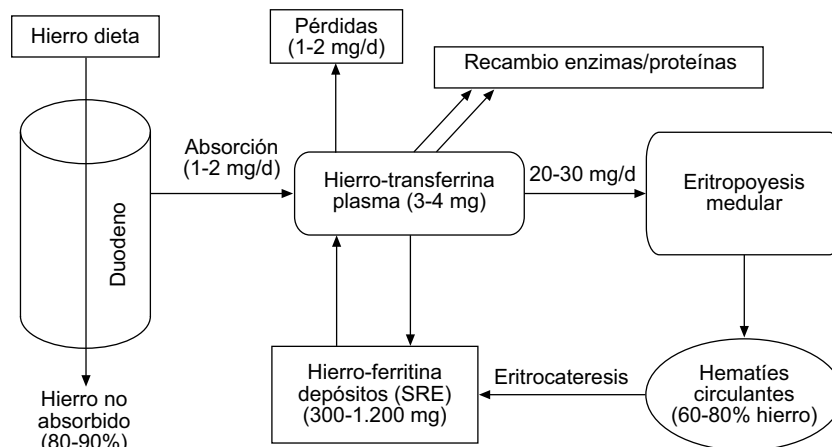


Figura 1 - Metabolismo del hierro.

**Tabla 1 – Características de la anemia ferropénica y AEC**

Variable	Anemia ferropénica	AEC	Anemia mixta
Hierro	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Transferrina	Incrementada	Normal o disminuida	Normal o disminuida
IST	Disminuido	Normal o disminuido	Disminuido
Ferritina	Disminuida	Incrementada o normal	Normal o disminuida
sTFR	Incrementado	Normal	Incrementado o normal
sTFR/log ferritina	Alto (>2)	Bajo (<1)	Alto (>2)
Citocinas y PCR	Normales	Incrementadas	Incrementadas

cantidad de ferritina a la circulación sistémica, proporcional al contenido de los depósitos biológicos<sup>14</sup>. Desde estos depósitos biológicos el hierro puede incorporarse a la transferrina plasmática, que lo transportará nuevamente a la médula ósea y a otros tejidos<sup>7,38,43</sup>. Este circuito de recirculación constituye la principal fuente de hierro para la eritropoyesis (99%), puesto que el hierro absorbido por el intestino habitualmente solo compensa las pequeñas pérdidas diarias (1–2 mg/d) secundarias a hemorragias menores, descamación celular y pérdidas por sudor, orina y heces<sup>43,45</sup>. En condiciones fisiológicas, el hierro plasmático (unido a transferrina) y los depósitos biológicos (hierro unido a ferritina) se mantienen en un estado de equilibrio dinámico<sup>7</sup>. Los procesos inflamatorios (agudos o crónicos) y otras situaciones patológicas alteran este balance, jugando un papel central en el desarrollo de la anemia<sup>49</sup>. Según las últimas investigaciones, la hepcidina, una hormona de síntesis hepática, desempeña un papel regulador clave en el metabolismo del hierro<sup>14,31,39,43,44,46,50</sup>. Su síntesis responde a la demanda eritropoyética, la concentración de transferrina, los depósitos de hierro, la hipoxia y los estados inflamatorios infecciosos (niveles de IL-6, lipopolisacárido, etc.), y ejerce un control sistémico y coordinado de la absorción intestinal, el reciclaje y el almacenamiento de hierro<sup>14,31,39,43,51–53</sup>. La hepcidina parece ejercer un doble efecto inhibitorio, a nivel de la ferroportina-1 macrofágica (inhibición de la liberación de hierro) y de la DMT-1 del enterocito (inhibiendo la absorción intestinal de hierro)<sup>50,54,55</sup>. El resultado neto de dichas acciones es la disminución de la absorción intestinal de hierro y la inhibición de su liberación plasmática desde los depósitos biológicos, disminuyendo así el hierro disponible para la eritropoyesis<sup>14,39,41,43,49,55,56</sup>. De esta forma, la interacción hepcidina-ferroportina mantiene la concentración extracelular de hierro en niveles estables (6–27 µmol/l en plasma)<sup>43</sup>. La síntesis de hepcidina se incrementa en los estados de sobrecarga férrica y disminuye con la anemia, hipoxia y déficit de hierro, manteniendo así la homeostasis<sup>38</sup>. La anemia por déficit de hierro (ADH) o anemia ferropénica se desarrolla en aquellas situaciones en que el organismo no dispone de suficiente hierro para ser incorporado a los precursores eritroides, debido a una depleción de los depósitos secundaria a hemorragia (aguda o crónica), malnutrición-malabsorción o incremento de la demanda (gestación, infancia). Se caracteriza por una hemoglobina <13 g/dl (en varones), índice de saturación de transferrina (IST) <16–20%, ferritina <30–100 µg/l, incremento del

receptor soluble de transferrina (sTFR) y ratio sTFR/log ferritina alta (>2), en pacientes sin evidencia clínica o bioquímica de inflamación, y suele ser de tipo microcítica e hipocrómica (tabla 1)<sup>2,13,14,46,57</sup>. La AEC representa la forma más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados y críticos, y puede definirse como aquella anemia asociada a un proceso inflamatorio (con evidencia clínica o biológica, como PCR >1–5 mg/l), con cifras de ferritina >100 µg/l, IST <16–20%, concentración normal del sTFR y ratio sTFR/log ferritina baja (<1), habitualmente normocítica y normocrómica (tabla 1)<sup>57–59</sup>. En la AEC, el déficit de hierro «disponible» o déficit funcional de hierro (DFH) es consecuencia de la retención del mismo en los depósitos biológicos (mediante *downregulation* del transportador ferroportina-1 y *upregulation* de TFR1 y ferritina) y la inhibición de la absorción intestinal de hierro<sup>37,46,59,60</sup>. Asimismo, se produce una inhibición de la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides, reducción de la semivida eritrocitaria, inhibición de la unión hierro-transferrina, disminución de la síntesis y respuesta medular a eritropoyetina endógena e incremento de la eritrofagocitosis<sup>18,26,58,59</sup>. Las moléculas responsables del DFH, especialmente la hepcidina y una gran variedad de citocinas y moléculas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNFα, IFNγ, etc.), son activamente sintetizadas durante procesos inflamatorios e infecciosos (agudos o crónicos), respuesta inflamatoria sistémica (sepsis, trauma, fracaso multiorgánico o agresión quirúrgica), enfermedades autoinmunes y enfermedades neoplásicas<sup>2,13,14,27,28,36,49,51,56,60–63</sup>.

### Anemia en cirugía: prevalencia y etiopatogenia

La anemia representa una entidad o comorbilidad extremadamente frecuente dentro de la población de pacientes quirúrgicos, y habitualmente posee un origen multifactorial. Globalmente, el 5–80% de los pacientes quirúrgicos presentan anemia preoperatoria, uno de los principales factores causales de transfusión sanguínea alogénica (TSA)<sup>1,7,8,13,27,63–67</sup>. Progresivamente se intervienen a pacientes más mayores y en condiciones más extremas, de forma que la anemia perioperatoria representa una entidad muy frecuente, bien por pérdidas digestivas o procesos inflamatorios crónicos, la patología basal del enfermo (especialmente neoplasias), la técnica quirúrgica empleada (gastrectomía, bypass gástrico, etc.), malnutrición y déficits

vitamínicos, el efecto mielosupresivo de la quimioterapia, pérdidas sanguíneas perioperatorias o por la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la propia agresión quirúrgica<sup>2,61,62,68,69</sup>. Al margen de la hemorragia perioperatoria, durante el periodo postoperatorio es frecuente la hiposideremia y una disminución de los valores de transferrina e IST, con incremento de la ferritina<sup>51,70,71</sup>. Este escenario implica un marcado descenso en la disponibilidad y absorción de hierro durante las primeras 2-6 semanas postoperatorias que dificulta la eritropoyesis y frecuentemente conduce a anemia postoperatoria<sup>70-74</sup>. Dicha situación a menudo no logra subsanarse con la administración de ferroterapia oral pero sí con hierro parenteral, lo cual evidencia una alteración de la liberación de hierro por parte del SRE similar a la AEC<sup>70,71</sup>. Así pues, la anemia postoperatoria (al igual que la anemia de los pacientes críticos o sépticos) puede considerarse una variante aguda y transitoria de la AEC<sup>70</sup>. Múltiples estudios corroboran la asociación entre anemia perioperatoria e incrementos en la incidencia de complicaciones, mortalidad postoperatoria, estancia hospitalaria y empeoramiento de varios parámetros de calidad de vida<sup>27,66,75-85</sup>. Por último, la anemia postoperatoria representa, según algunos estudios en pacientes neoplásicos, un factor pronóstico negativo en términos de intervalo libre de enfermedad y supervivencia<sup>86</sup>. La presencia de un proceso inflamatorio crónico y la ferropenia representan los principales factores etiológicos de anemia en pacientes quirúrgicos (64% y 23-33% de todas las anemias preoperatorias, respectivamente)<sup>27,87</sup>. El DFH, mecanismo subyacente a la AEC, está presente en muchos pacientes quirúrgicos y graves, y conduce no solo a una eritropoyesis ineficaz, sino también a una inadecuada respuesta inmunitaria, incrementando la estancia y mortalidad<sup>7,17,28,62,88</sup>. Dunne et al confirmaron la presencia de anemia pre y postoperatoria en el 33,9 y 84,1% de los casos, respectivamente, en una serie prospectiva de 6301 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca electiva; ambas circunstancias (y la TSA) se asociaron a un incremento de mortalidad, neumonía postoperatoria y estancia hospitalaria<sup>75</sup>. Aproximadamente el 15-23% de los pacientes afectados de tumores sólidos precisan TSA en algún momento de la evolución de su enfermedad<sup>89-91</sup>. Como dato representativo, la incidencia de anemia susceptible de transfusión perioperatoria en pacientes afectados de cáncer colorrectal (CCR) se sitúa entre el 20-85%<sup>13,92,93</sup>. La anemia postoperatoria constituye, asimismo, una de las principales complicaciones en pacientes sometidos a gastrectomía (20-62%), con un origen multifactorial: déficit de absorción de vitamina B<sub>12</sub> por ausencia de factor intrínseco y disbacteriosis, déficit de ácido fólico, déficit en la ingesta y absorción de hierro por aclorhidria, etc<sup>64,69,94-101</sup>. La cirugía bariátrica representa otra disciplina íntimamente relacionada con el desarrollo de anemia postoperatoria a medio y largo plazo, con una prevalencia al año del 16-36%<sup>102-106</sup>. Los déficits vitamínicos de estos pacientes (vitamina B<sub>12</sub> y folatos) suelen ser fácilmente subsanables mediante la administración de suplementos<sup>104,106-108</sup>; por el contrario, el déficit de hierro (multifactorial) no suele responder a ferroterapia oral, precisando en ocasiones un aporte de hierro por vía parenteral e, incluso, TSA<sup>103,104,107,108</sup>.

## Anemia en cirugía: posibilidades terapéuticas

Tanto por su frecuencia como por su repercusión clínica, la anemia representa un importante problema en el manejo del paciente quirúrgico, por lo que muchas veces hemos de recurrir a la TSA, una forma rápida y eficaz de restaurar los valores de hemoglobina y evitar los efectos deletéreos de la anemia grave<sup>27,59</sup>. Por otra parte, la TSA representa un recurso caro y escaso, asociado a conocidas complicaciones y efectos adversos que hemos de sopesar a la hora de indicarla, tomando en consideración la etiología de la enfermedad, la intensidad de los síntomas, la comorbilidad asociada y las posibles alternativas terapéuticas<sup>109,110</sup>. En el caso específico de las neoplasias digestivas, la TSA se ha asociado a incrementos significativos de la tasa de infección postoperatoria, estancia y gastos hospitalarios, recurrencia neoplásica y mortalidad<sup>28,64,65,109-117</sup>. El estudio de Sitges-Serra et al (N=2809 resecciones colorrectales) confirmó la TSA como el factor de riesgo más relevante en el desarrollo de infección postoperatoria<sup>109</sup>. Asimismo, Rovera et al confirman (N=110) la TSA perioperatoria como variable independiente para el desarrollo de infección de herida quirúrgica tras esofagectomía por neoplasia<sup>111</sup>. Varios estudios realizados en unidades de cuidados intensivos han confirmado la asociación entre TSA y estancia y mortalidad<sup>7</sup>. Estos importantes efectos adversos propiciaron la búsqueda de alternativas a la TSA, como la administración de hierro (oral o parenteral), agentes estimuladores de la eritropoyesis o ESA [eritropoyetina recombinante humana (EPOrh) y otros], transfusión autóloga, antifibrinolíticos, normotermia intraoperatoria e hipotensión controlada, transportadores artificiales de oxígeno y, obviamente, un adecuado estudio preoperatorio y una técnica quirúrgica depurada y rápida<sup>28,118-125</sup>. Asimismo, a raíz del estudio de Hébert et al (que demostró la efectividad de una estrategia transfusional restrictiva frente a otra más liberal), se están generalizando criterios transfusionales más restrictivos en pacientes quirúrgicos y críticos (con umbrales transfusionales en torno a 7g/dl y mantenimiento de cifras de hemoglobina de 7-9g/dl, en ausencia de disfunción orgánica), relegando la TSA a situaciones agudas con compromiso hemodinámico<sup>1,7,58,88,118,121,122,126-131</sup>.

### Agentes estimuladores de la eritropoyesis en cirugía

La administración de EPOrh constituye un tratamiento eficaz y seguro para disminuir las necesidades de TSA durante cirugía electiva en pacientes con anemia preoperatoria y candidatos a intervenciones con pérdidas hemorrágicas importantes<sup>89,92,119,132-134</sup>. Se han empleado diferentes regímenes preoperatorios de ESA subcutáneos, desde 300-600 UI/kg/semana (3-4 semanas antes de la intervención) a 300 UI/kg/d (durante 7-10 días antes y 4-7 días postoperatorios)<sup>125,131,135,136</sup>. Varios estudios han demostrado un incremento significativo de los valores de hemoglobina y reducción de las necesidades de TSA en pacientes sometidos a cirugía por neoplasia gastrointestinal bajo tratamiento preoperatorio con dosis bajas de EPOrh y hierro (incluyendo programas de transfusión autóloga)<sup>92,135,137-139</sup>. Levine et al demostraron que la administración de EPOrh (250 UI/kg 3 veces/semana,

asociada a hierro oral) durante la neoadyuvancia por neoplasia de recto mejoraba de forma significativa los valores de hemoglobina y disminuía las necesidades transfusionales (0,4 vs 3,7 concentrados/paciente)<sup>140</sup>. Qvist et al demostraron un incremento de los valores pre y postoperatorios de hemoglobina y una reducción en las necesidades de TSA perioperatoria en pacientes anémicos afectos de CCR mediante la administración perioperatoria de EPOrh (300 UI/kg 4 días antes de la intervención y 150 UI/kg la siguiente semana) y feroterapia oral preoperatoria (200 mg/d durante 4 días)<sup>139</sup>. El grupo de Christodoulakis et al demostró la eficacia en términos de incrementos de los valores de hemoglobina y hematocrito y reducción de las necesidades transfusionales en un ensayo clínico randomizado (ECR) con 223 pacientes anémicos afectos de CCR mediante la administración preoperatoria de EPOrh, feroterapia oral y ácido fólico<sup>92</sup>. La administración preoperatoria de EPOrh ha demostrado su eficacia en cirugía electiva oncológica urológica y neoplasias de cabeza y cuello<sup>141,142</sup>. Por último, la administración postoperatoria de EPOrh ha demostrado una reducción de las necesidades de TSA en pacientes afectos de neoplasia gástrica<sup>143</sup>. En 1994 se aprobó el uso de EPOrh en la UE como coadyuvante en los programas de donación autóloga preoperatoria, cuya eficacia ha sido confirmada en pacientes de traumatología, cirugía cardiovascular y enfermos afectos de neoplasias gastrointestinales (gástrica, hepática y colorrectal), ginecológicas y sacras<sup>137,144-150</sup>.

### Feroterapia oral en cirugía

La feroterapia oral ha demostrado su eficacia en la corrección de la anemia y reducción de las necesidades transfusionales en cirugía digestiva programada. La tabla 2 recoge las distintas formulaciones de hierro oral disponibles, con mínimas diferencias entre ellas respecto a su eficacia. Habitualmente, la recuperación de las cifras de hemoglobina se inicia 7-10 días después de iniciar el tratamiento. Okuyama et al demostraron que los pacientes afectos de CCR y anemia que recibían feroterapia oral preoperatoria (200 mg/d durante 2 semanas) precisaban menos transfusiones intraoperatorias (9,4 vs 27,4%)<sup>151</sup>. Un ECR reciente (N=49 casos) en pacientes pendientes de cirugía colorrectal programada confirmó una reducción significativa de las necesidades transfusionales (26 vs 59%) con la administración preoperatoria de hierro oral, constituyendo un método simple y barato para evitar la TSA<sup>13</sup>.

### Hierro endovenoso en cirugía

La administración de hierro endovenoso representa una medida eficaz y segura para mejorar los valores de hemoglobina en pacientes quirúrgicos (tabla 3). Múltiples estudios han corroborado la eficacia del hierro endovenoso para acelerar la recuperación de las cifras de hemoglobina y reducir las necesidades de TSA perioperatoria en cirugía general, traumatología y ortopedia, ginecología y obstetricia y gastroenterología, con mejorías significativas en las tasas de infección y complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y mortalidad a corto plazo<sup>1,8,27,28,61,62,88,152-157</sup>. Algunos centros de nuestro país emplean protocolos estandarizados para la administración preoperatoria de hierro endovenoso en pacientes afectos de neoplasias digestivas<sup>28</sup>. El uso de hierro endovenoso (asociado o no a ESA) tiene especial interés en el tratamiento de la anemia en pacientes candidatos a cirugía programada en un periodo corto de tiempo<sup>1,7,62,135,138,158</sup>. El hierro endovenoso consigue corregir el DFH y los parámetros hematológicos, reducir la tasa de TSA y mejorar la situación inmunológica del paciente quirúrgico, por lo que su uso debería contemplarse en la preparación preoperatoria y la corrección postoperatoria de la anemia<sup>28</sup>.

**Tabla 2 – Preparados de hierro oral disponibles en España**

Compuesto	Tipo hierro	Contenido hierro elemental
Sulfato ferroso	Hierro (II)	80 mg/gragea
Lactato ferroso	Hierro (II)	37,5 mg/vial
Gluconato ferroso	Hierro (II)	25 o 80 mg/comprimido
Glicinsulfato ferroso	Hierro (II)	100 mg/cápsula
Ferocolinato	Hierro (III)	112,6 mg/vial o 56,3 mg/sobre
Proteinsuccinilato	Hierro (III)	40 mg/vial
Ferrimanitol	Hierro (III)	20 mg/vial o 40 mg/sobre

**Tabla 3 – Preparados de hierro parenteral**

Molécula	Nombre comercial	Laboratorio
Hierro dextrano alto PM	Dexferrum <sup>®</sup>	American Regent Laboratories Inc.
Hierro dextrano bajo PM	INFeD <sup>®</sup>	Watson Pharma Inc.
	Cosmofer <sup>®</sup>	Pharmacosmos A/S
Hierro gluconato	Ferlecit <sup>®</sup>	Watson Pharma Inc.
Hierro sacarosa	Venofer <sup>®</sup>	Vifor Int./Grupo J.Uriach S.A.
	Feriv <sup>®</sup>	GES Genéricos Españoles
	Normon <sup>®</sup>	Laboratorios Normon S.A.
Hierro carboximaltosa	Ferinject <sup>®</sup>	Vifor Int.
	Injectafer <sup>®</sup>	American Regent Laboratories Inc.

### Transfusión autóloga programada en cirugía

Las técnicas de transfusión autóloga programada consisten en la recolección, almacenamiento y posterior reinfusión al paciente de su propia sangre. Globalmente, podemos distinguir 5 modalidades: transfusión/donación autóloga de sangre total con predepósito; eritroaféresis autóloga preoperatoria; hemodilución normovolémica aguda; recuperación de sangre intraoperatoria (mediante recuperadores celulares o cell savers); recuperación de sangre postoperatoria (procedente de los drenajes postoperatorios)<sup>119,124,125,131,137,159</sup>. La donación autóloga ha demostrado una reducción significativa (31-63%) del número de pacientes transfundidos en cirugía electiva ortopédica, cardíaca, vascular y oncológica (neoplasia esofágica, gástrica, colon, etc.)<sup>131,160-165</sup>.

### Sustancias antifibrinolíticas en cirugía

Aprotinina, desmopresina, ácido  $\epsilon$ -aminocaproico, ácido tranexámico y factor VII activado constituyen las principales sustancias antifibrinolíticas disponibles en el mercado<sup>166-169</sup>. El efecto antifibrinolítico de la aprotinina se basa en la inhibición de enzimas clave de la fibrinólisis y de la cascada inflamatoria<sup>119</sup>. Múltiples ECR y metaanálisis han demostrado su eficacia en cirugía cardíaca en términos de reducción de la hemorragia perioperatoria y ahorro de hemoderivados, y varios estudios confirman su utilidad en cirugía ortopédica mayor y cirugía hepática electiva<sup>89,170-172</sup>. Su comercialización ha sido recientemente suspendida a raíz de un ECR multicéntrico (ensayo BART) que evidenció un aumento de la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que recibieron aprotinina<sup>173,174</sup>. La desmopresina es un análogo sintético de la hormona antidiurética con propiedades hemostáticas, con eficacia demostrada en la profilaxis de la hemorragia perioperatoria en pacientes con hemofilia, algunas formas de enfermedad de von Willebrand, defectos plaquetarios, hepatopatía y uremia<sup>119,169</sup>. El ácido  $\epsilon$ -aminocaproico posee acción antifibrinolítica al inhibir tanto la plasmina como la activación del plasminógeno. El ácido tranexámico posee una actividad antifibrinolítica similar, pero con una acción más prolongada y 6-10 veces más potente. Ambos agentes han demostrado su eficacia en la reducción de pérdidas sanguíneas, necesidades transfusionales, complicaciones de la herida y número de reintervenciones por sangrado en cirugía general y digestiva, cardíaca, ginecológica, ortopédica y neurocirugía<sup>89,119,169,171,175-177</sup>. El factor VII activado recombinante induce la producción de grandes cantidades de trombina y fibrina, resultando especialmente indicado en episodios hemorrágicos en pacientes hemofílicos, déficit congénito de factor VII, tromboastenia de Glanzmann, alteraciones adquiridas de la coagulación, politraumáticos graves, hemorragia intracraneal y profilaxis en cirugías de alto riesgo hemorrágico<sup>119,167,169,171</sup>.

### Materiales prohemostáticos y otras medidas en cirugía

Respecto a los materiales prohemostáticos de aplicación tópica, existen multitud de productos disponibles en el mercado: esponjas o películas de gelatina absorbible, celulosa

oxidada, colágeno microfibrilar, trombina tópica, selladores de fibrina y geles de plaquetas<sup>178</sup>. La hipotermia intraoperatoria es responsable de importantes alteraciones de la coagulación y disfunción plaquetaria, por lo que el mantenimiento de la normotermia durante la intervención quirúrgica resulta crucial. Finalmente, los transportadores artificiales de oxígeno, soluciones de reemplazamiento del volumen intravascular con capacidad para fijación de oxígeno, representan uno de los campos más innovadores en terapia de sustitución sanguínea<sup>119,123,179</sup>. Las emulsiones de fluorocarbonados y las soluciones de hemoglobina artificial constituyen los 2 grandes grupos de sustancias estudiadas en la práctica clínica hasta el momento<sup>120,180</sup>. El perflubron líquido endovenoso (Oxygent™, Alliance Pharmaceutical Corp.) constituye un fluorocarbonado desarrollado para aumentar temporalmente el aporte de oxígeno en pacientes con riesgo de desarrollar hipoxia tisular secundaria a anemia aguda (trauma o cirugía mayor)<sup>119</sup>. Ha demostrado su eficacia mediante una reducción significativa de las necesidades de TSA en pacientes programados para cirugías mayores<sup>181</sup>. Las soluciones de hemoglobina artificial (HBOC-201 Hemopure®, MP4 Hemospam® y otras) han demostrado en algunos trabajos una buena capacidad de transporte de O<sub>2</sub> y reducción de las necesidades transfusionales. Han sido empleadas con éxito en ensayos clínicos fase I-III de cirugía cardíaca, vascular, cirugía mayor ortopédica y en pacientes con crisis isquémicas por anemia hemolítica, aunque estudios recientes suscitan dudas sobre su seguridad y efectos adversos<sup>120,180,182-184</sup>. Las líneas de investigación generadas por estas novedosas sustancias podrían, sin llegar a sustituir totalmente a las transfusiones sanguíneas, conseguir una reducción significativa de la demanda de transfusiones y contribuir a un uso más racional y eficiente de la TSA<sup>185</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Anestesiología Reanimación*. 2005;52:536-40.
2. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1545-53.
3. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:1.
4. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol*. 2008;45:210-7.
5. Dong X, Mendes de Leon C, Artz A, Tang Y, Shah R, Evans D. A population-based study of hemoglobin, race, and mortality in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63: 873-8.
6. Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti R, Barillaro C, Bernabei R, et al. Anemia status, hemoglobin concentration, and

- mortality in nursing home older residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8:322-7.
7. Muñoz M, Leal-Naval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2007;31:388-98.
  8. 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.
  9. Agarwal N, Prchal JT. Erythropoietic agents and the elderly. *Semin Hematol.* 2008;45:267-75.
  10. Dharmarajan TS, Pankratov A, Morris E, Qurashi S, Law G, Phillips S, et al. Anemia: its impact on hospitalizations and length of hospital stay in nursing home and community older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:354-9.
  11. Penninx BW, Cohen HJ, Woodman RC. Anemia and cancer in older persons. *J Support Oncol.* 2007;5:107-13.
  12. Kobune M, Kato J, Niitsu Y. Anemia in patients with cancer. *Nippon Rinsho.* 2008;66:524-9.
  13. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182-92.
  14. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood.* 2008;112:219-30.
  15. Gasche C. Believe in iron. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:449-50.
  16. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med.* 2008;121:943-8.
  17. 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.
  18. Khan FA, Shukla AN, Joshi SC. Anaemia and cancer treatment: a conceptual change. *Singapore Med J.* 2008;49:759-64.
  19. Pelegrí A. Impact of erythropoietin treatment on the quality of life of oncologic patients. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:645-51.
  20. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(3 Suppl 2): S5-S13.
  21. Guardiola E, Morschhauser F, Zambrowski JJ, Antoine EC. Management of anaemia in patient with cancer: results of the F-ACT study (French Anaemia Cancer Treatment). *Bull Cancer.* 2007;94:907-14.
  22. Pontón JL, Feliu E, Modamio P, Mariño EL, Font A, Lezcano C, et al. Estudio de la efectividad de tres esquemas de administración de factores estimuladores de la eritropoyesis en pacientes con anemia asociada a quimioterapia por una neoplasia sólida o hematológica. *Med Clin (Barc).* 2008; 131:447-51.
  23. Chohan SS, McArdle F, McClelland DB, Mackenzie SJ, Walsh TS. Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sang.* 2003;84:211-8.
  24. Corwin HL. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin. *Crit Care.* 2004;8(Suppl 2): S42-4.
  25. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care.* 2006;10:R140.
  26. de la Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:285-93.
  27. 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.
  28. Serrablo A, Urbieta E, Carcelén-Andrés J, Ruiz J, Rodrigo J, Izuel M, et al. Hierro por vía intravenosa en cirugía general. *Cir Esp.* 2005;78:195-7.
  29. Den Elzen WP, Westendorp RG, Frölich M, de Ruijter W, Assendelft WJ, Gussekloo J. Vitamin B12 and folate and the risk of anemia in old age: the Leiden 85-Plus Study. *Arch Intern Med.* 2008;168:2238-44.
  30. Sharp P, Srai SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol.* 2007;13: 4716-24.
  31. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;289:G631-5.
  32. Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988;12: 282-5.
  33. Mullick S, Rusia U, Sikka M, Faridi MA. Impact of iron deficiency anaemia on T lymphocytes & their subsets in children. *Indian J Med Res.* 2006;124:647-54.
  34. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341:1986-95.
  35. Wally J, Buchanan SK. A structural comparison of human serum transferrin and human lactoferrin. *Biometals.* 2007;20:249-62.
  36. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102:783-8.
  37. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood.* 1994;84:1697-702.
  38. Muñoz Gómez M, Campos Garríguez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología.* 2005;25:9-19.
  39. Darshan D, Anderson GJ. Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4737-45.
  40. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4101-10.
  41. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G199-203.
  42. Macedo MF, de Sousa M. Transferrin and the transferrin receptor: of magic bullets and other concerns. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2008;7:41-52.
  43. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:169-75.
  44. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:29-35.
  45. Alonso JJ, Cánovas A, de la Prieta R, Pereira T, Ruiz C, Aguirre C. Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro. *Gac Med Bilbao.* 2002;99:33-7.
  46. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1: S4-8.
  47. Ternes N, Scheiber-Mojdehkar B, Landgraf G, Goldenberg H, Sturm B. Iron availability and complex stability of iron hydroxyethyl starch and iron dextran a comparative in vitro study with liver cells and macrophages. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2824-30.
  48. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(Suppl 2):S99-106.
  49. Piagnerelli M, Rapotec A, Cotton F, Vincent JL. Iron administration in the critically ill. *Semin Hematol.* 2006;43(suppl 6):S23-7.
  50. Mena NP, Esparza A, Tapia V, Valdés P, Núñez MT. Hepcidin inhibits apical iron uptake in intestinal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294:G192-8.

51. Hoppe M, Lönnerdal B, Hossain B, Olsson S, Nilsson F, Lundberg PA, et al. Hepcidin, interleukin-6 and hematological iron markers in males before and after heart surgery. *J Nutr Biochem.* 2009;20:11-6.
52. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271-6.
53. Canonne-Hergaux F, Donovan A, Delaby C, Wang HJ, Gros P. Comparative studies of duodenal and macrophage ferroportin proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G156-G163.
54. Yamaji S, Sharp P, Ramesh B, Srail SK. Inhibition of iron transport across human intestinal epithelial cells by hepcidin. *Blood.* 2004;104:2178-80.
55. Chaston T, Chung B, Mascarenhas M, Marks J, Patel B, Srail SK, et al. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut.* 2008;57:374-82.
56. Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol.* 2008;83:580-8.
57. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol.* 2008;83:872-5.
58. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ.* 2008;179:333-7.
59. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
60. Tacchini L, Gammella E, De Ponti C, Recalcatti S, Cairo G. Role of HIF-1 and NF-kappaB transcription factors in the modulation of transferrin receptor by inflammatory and anti-inflammatory signals. *J Biol Chem.* 2008;283:20674-86.
61. Henry DH. The role of intravenous iron in cancer-related anemia. *Oncology (Williston Park).* 2006;20(8 Suppl 6):21-4.
62. 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.
63. Beris P, Maniatis A. Role of intravenous iron therapy in anemia management: state of the art. *Semin Hematol.* 2006;43(4 suppl 6):S1-2.
64. Muñoz M, Campos A, García-Erce JA. Intravenous iron in colorectal cancer surgery. *Semin Hematol.* 2006;43(suppl 6):S36-S38.
65. Miki C, Hiro J, Ojima E, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Perioperative allogeneic blood transfusion, the related cytokine response and long-term survival after potentially curative resection of colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18(1):60-6.
66. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(Suppl 7A):58S-69.
67. Chang SS, Smith Jr JA, Wells N, Peterson M, Kovach B, Cookson MS. Estimated blood loss and transfusion requirements of radical cystectomy. *J Urol.* 2001;166:2151-4.
68. Padullés N, Sala F, Mendarte L, Monrde J. Fisiopatología del hierro. Criterios de indicación de hierro parenteral, disponibilidad y pautas de administración. Revisión de la situación actual. *Pharmaceutical Care España.* 2006;8:199-252.
69. Harju E. Metabolic problems after gastric surgery. *Int Surg.* 1990;75:27-35.
70. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg.* 1998;85:41-5.
71. Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, Kraaijenhagen RJ, Marx JJ. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:383-9.
72. Wallis JP, Wells AW, Whitehead S, Brewster N. Recovery from post-operative anaemia. *Transfus Med.* 2005;15:413-418.
73. Solis JV, Portero JL, Diaz J, Garcia R, Ligerero JM, Vazquez E, et al. Iron deficiency in the acute-phase reaction after open aortic surgery. *Vasc Endovascular Surg.* 2006;40:392-8.
74. 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 Anaesth.* 2006;53:11-9.
75. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.* 2002;102:237-44.
76. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Baç B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2001;5:265-70.
77. Sagesaka T, Juen H, Kaibara M. Anemia as a risk factor of hemorrhagic tendency during surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000;26:103-9.
78. Horcic M, Kopljar M. Postoperative infections in colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:101-4.
79. Rodríguez-Hermosa JI, Codina-Cazador A, Ruiz B, Roig J, Gironès J, Pujadas M, et al. Risk factors for acute abdominal wall dehiscence after laparotomy in adults. *Cir Esp.* 2005;77:280-286.
80. Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years. *Chirurg.* 2002;73:474-80.
81. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res.* 2002;103:89-95.
82. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Juvonen T, Laitinen S. Factors influencing wound dehiscence after midline laparotomy. *Am J Surg.* 1995;170:387-90.
83. Schmidler F, Schildberg FW, Schramm W, Gleisner C. The pathogenesis of postoperative abdominal wound dehiscence. Part I: Clinical investigations to determine patient groups at risk (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr.* 1977;119:685-9.
84. Velanovich V. Innovative use of quality-of-life data: correlating physiologic parameters with patient-centered symptoms- the example of anemia on the vitality of surgical oncology patients. *Surg Innov.* 2008;15:47-51.
85. Dunkelgrun M, Hoeks SE, Welten GM, Vidakovic R, Winkel TA, Schouten O, et al. Anemia as an independent predictor of perioperative and long-term cardiovascular outcome in patients scheduled for elective vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2008;101:1196-200.
86. Dietl B, Marienhagen J, Schäfer C, Kölbl O. The prognostic value of anaemia at different treatment times in patients with locally advanced head and neck cancer treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19:228-33.
87. Muñoz M, Breyman 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.
88. 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 sub-capital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005;125:342-7.
89. Muñoz M, Llaur JV, Leal SR, García-Erce JA, Culebras JM. Transfusión sanguínea peroperatoria en el paciente neoplásico (II). Alternativas para la reducción de los riesgos transfusionales. *Cir Esp.* 2002;72:337-48.



90. Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, Mitsibounas D. Once-weekly epoetin beta therapy in patients with solid tumours and chemotherapy-induced anaemia: a randomized, double-blind, dose-finding study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17:619-623.
91. Griniatsos J, Papaconstantinou I, Felekouras E, Michail PO, Bakoyiannis C, Bramis J. The significance of perioperative anemia in patients with resectable gastrointestinal tract tumors. *J BUON*. 2004;9:247-53.
92. Christodoulakis M, Tsiftsis DD, Hellenic Surgical Oncology Perioperative EPO Study Group. Preoperative epoetin alfa in colorectal surgery: a randomized, controlled study. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:718-25.
93. Kim J, Konyalian V, Huynh R, Mittal R, Stamos M, Kumar R. Identification of predictive factors for perioperative blood transfusion in colorectal resection patients. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:1493-7.
94. Papini-Berto SJ, Burini RC. Causes of malnutrition in post-gastrectomy patient. *Arq Gastroenterol*. 2001;38:272-5.
95. Delgado M, Gómez C, Cos AI, Iglesias C, Fernández MV, Castillo R, et al. Evaluación nutricional en pacientes con gastrectomía total. *Nutr Hosp*. 2002;17:236-9.
96. Mimura EC, Breganó JW, Dichi JB, Gregório EP, Dichi I. Comparison of ferrous sulfate and ferrous glycinate chelate for the treatment of iron deficiency anemia in gastrectomized patients. *Nutrition*. 2008;24:663-8.
97. Beyan C, Beyan E, Kaptan K, Ifran A, Uzar AI. Post-gastrectomy anemia: evaluation of 72 cases with post-gastrectomy anemia. *Hematology*. 2007;12:81-4.
98. Calpena R, Bellot L, Pérez-Vázquez MT, Compañ A, Del Fresno J, Serrano P, et al. Metabolic disorders in the gastrectomized patient. *Rev Esp Enferm Dig*. 1990;78:278-282.
99. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastrectomy B12 deficiency. *Ann Surg*. 2000;232:199-201.
100. Javier M, Loarte A, Pilco P. Evaluación nutricional en pacientes con gastrectomía total y parcial por adenocarcinoma gástrico. *Rev Gastroenterol Perú*. 2008;28:239-43.
101. Hahn JS, Nam DK, Lee EJ, Lee SJ, Ko YW, Sunwoo IN, et al. A case of vitamin B12 deficiency megaloblastic anemia following total gastrectomy. *Yonsei Med J*. 1988;29:270-7.
102. Muñoz M, Ruiz MJ, García S, García J, Campos A, Ramírez G. Prevalencia de anemia y deficiencias de hematínicos en pacientes sometidos a cirugía bariátrica en un hospital universitario. Anemia (Anemia Working Group Iberoamérica). 2008;1:14-21.
103. Love AL, Billett HH. Obesity, bariatric surgery and iron deficiency: true, true, true and related. *Am J Hematol*. 2008;83:403-409.
104. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LB, Kenler HA, et al. Prophylactic iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, double-blind, randomized study. *Arch Surg*. 1998;133:740-4.
105. Alvarez-Leite JI. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7:569-75.
106. Ocón J, Pérez S, Gimeno S, Benito P, García R. Effectiveness and complications of bariatric surgery in the treatment of morbid obesity. *Nutr Hosp*. 2005;20:409-14.
107. Varma S, Baz W, Badine E, Nakhil F, McMullen H, Nicastro J, et al. Need for parenteral iron therapy after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:715-9.
108. Marinella MA. Anemia following Roux-en-Y surgery for morbid obesity: a review. *South Med J*. 2008;101:1024-31.
109. Sitges-Serra A, Insenser JJ, Membrilla E. Blood transfusions and postoperative infections in patients undergoing elective surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7(suppl 2):S33-5.
110. Bates I, Chapotera GK, McKew S, van den Broek N. Maternal mortality in sub-Saharan Africa: the contribution of ineffective blood transfusion services. *BJOG*. 2008;115:1331-9.
111. Rovera F, Dionigi G, Boni L, Imperatori A, Tabacchi A, Carcano G, et al. Postoperative infections after oesophageal resections: the role of blood transfusions. *World J Surg Oncol*. 2006;4:80.
112. Edna TH, Bjerkeset T. Perioperative blood transfusions reduce long-term survival following surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:451-9.
113. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ, Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2000;87(11):1553-62.
114. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Jauch KW, Gabka C, Mempel M, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol*. 1994;12:1859-67.
115. Busch OR, Hop WC, Hoynck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1993;328:1372-6.
116. Griniatsos J, Papaconstantinou I, Felekouras E, Michail PO, Bakoyiannis C, Bramis J. The significance of perioperative anemia in patients with resectable gastrointestinal tract tumors. *J BUON*. 2004;9:247-53.
117. Jagoditsch M, Pozgainer P, Klingler A, Tschmelitsch J. Impact of blood transfusions on recurrence and survival after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1116-30.
118. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology*. 2000;93:242-55.
119. Leal R, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento "Sevilla" de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(Supl.1):3-20.
120. Jahr JS, Walker V, Manoochhehri K. Blood substitutes as pharmacotherapies in clinical practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:325-30.
121. Weber RS, Jabbour N, Martin 2<sup>nd</sup> RC. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:34-45.
122. Madjdpour C, Heindl V, Spahn DR. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:283-98.
123. Strumper-Groves D. Perioperative blood transfusion and outcome. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:198-206.
124. Goodnough LT, Shander A, Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion*. 2003;43:668-76.
125. Shander A. Surgery without blood. *Crit Care Med*. 2003;31(12, suppl):S708-14.
126. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts—blood transfusion. *N Engl J Med*. 1999;340:438-47.
127. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts—blood conservation. *N Engl J Med*. 1999;340:525-33.
128. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17.
129. Corwin HL, Carson JL. Blood transfusion—When is more really less? *N Engl J Med*. 2007;356:1667-9.
130. Napolitano LM. Current status of blood component therapy in surgical critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:311-7.

131. Gilbert WB, Smith JA. Blood use strategies in urologic surgery. *Urology*. 2000;55:461-7.
132. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Di Carlo V. Erythropoietic response induced by recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients candidate to major abdominal surgery. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:685-90.
133. Weber EW, 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;22:249-57.
134. Santoro JE, Eastlack RK, Mirocha JM, Bugbee WD. Impact of erythropoietin on allogenic blood exposure in orthopedic surgery. *Am J Orthop*. 2007;36:600-4.
135. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E, Konstadoulakis MM, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: prospective randomized double-blind study. *Ann Surg*. 2003;237:417-21.
136. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DW, Smith FC, Whitsitt P, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133:845-54.
137. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Gentilini O, Servida P, Bordignon C, et al. Evaluation of recombinant human erythropoietin to facilitate autologous blood donation before surgery in anaemic patients with cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 1995;82:1637-40.
138. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Corizia L, Di Carlo V. Erythropoiesis after therapy with recombinant human erythropoietin: a dose-response study in anemic cancer surgery patients. *Vox Sang*. 1999;76:38-42.
139. Qvist N, Boesby S, Wolff B, Hansen CP. Recombinant human erythropoietin and hemoglobin concentration at operation and during the postoperative period: reduced need for blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery—prospective double-blind placebo-controlled study. *World J Surg*. 1999;23:30-5.
140. Levine EA, Laborde C, Hambrick E, McKnight CA, Vijayakumar S. Influence of erythropoietin on transfusion requirements in patients receiving preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1065-9.
141. Rosenblum N, Levine MA, Handler T, Lepor H. The role of preoperative epoetin alfa in men undergoing radical retroperic prostatectomy. *J Urol*. 2000;163:829-33.
142. Gall RM, Kerr PD. Use of preoperative erythropoietin in head and neck surgery. *J Otolaryngol*. 2000;29:131-4.
143. Tsuji Y, Kambayashi J, Shiba E, Sakon M, Kawasaki T, Mori T. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia after gastrectomy: a pilot study. *Eur J Surg*. 1995;161:29-33.
144. Gargano G, Polignano G, De Lena M, Brandi M, Lorusso V, Fanizza G. The utility of a growth factor: r-HuEPO as a treatment for preoperative autologous blood donation in gynecological tumor surgery. *Int J Oncol*. 1999;14:157-60.
145. Shinozuka N, Koyama I, Arai T, Numajiri Y, Watanabe T, et al. Autologous blood transfusion in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am J Surg*. 2000;179:42-5.
146. Nakai S, Yoshizawa H, Kobayashi S, Naga K, Ichinose H. Role of autologous blood transfusion in sacral tumor resection: patient selection and recovery after surgery and blood donation. *J Orthop Sci*. 2000;5:321-7.
147. Michaeli B, Ravussin P, Chassot PG. Autologous blood pre-donation and perioperative use of erythropoietin. *Rev Med Suisse*. 2006;2:2662-4.
148. Baron JF. Autologous blood donation with recombinant human erythropoietin in cardiac surgery: the Japanese experience. *Semin Hematol*. 1996;33(2 suppl 2):64-7.
149. Tryba M. Epoetin alfa plus autologous blood donation and normovolemic hemodilution in patients scheduled for orthopedic or vascular surgery. *Semin Hematol*. 1996;33(2 suppl 2):34-6.
150. Konishi T, Kaneko T, Ohbayashi T, Ohki T, Watanabe Y, Fuse K. Effectiveness of erythropoietin for cardiovascular surgery to prevent homologous blood transfusions. *Nippon Kyobu Gakkai Zasshi*. 1993;41(2):187-92.
151. Okuyama M, Ikeda K, Shibata T, Tsukahara Y, Kitada M, Shimano T. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. *Surg Today*. 2005;35:36-40.
152. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):267-278.
153. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101:67-73.
154. Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *Br J Nutr*. 2002;88:3-10.
155. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126:782-7.
156. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transfus Med*. 2006;16(2):137-42.
157. Gredilla E, Gimeno M, Canser E, Martínez B, Pérez FA, Gilsanz F. Postpartum and early postoperative anemia after gynecological surgery: treatment with intravenous iron. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2006;53:208-13.
158. 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.
159. Del Trujillo MM, Carrero A, Muñoz M. The utility of the perioperative autologous transfusion system OrthoPAT<sup>®</sup> in total hip replacement surgery: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128:1031-8.
160. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med*. 2004;14:123-44.
161. Chen G, Zhang FJ, Gong M, Yan M. Effect of perioperative autologous versus allogeneic blood transfusion on the immune system in gastric cancer patients. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007;8:560-5.
162. Takemura M, Osugi H, Higashino M, Takada N, Lee S, Kinoshita H. Effect of substituting allogeneic blood transfusion with autologous blood transfusion on outcomes after radical oesophagectomy for cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;11:293-300.
163. Mercer KG, Spark JI, Berridge DC, Kent PJ, Scott DJ. Randomized clinical trial of intraoperative autotransfusion in surgery for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2004;91:1443-8.
164. Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K, Ueno M, Nakamura T, Akiyama H, et al. Usefulness of autologous blood transfusion for avoiding allogeneic transfusion and infectious complications after esophageal cancer resection. *Surgery*. 2000;127:185-92.
165. Komai H, Naito Y, Iwasaki Y, Iwahashi M, Fujiwara K, Noguchi Y. Autologous blood donation with recombinant

- human erythropoietin for abdominal aortic aneurysm surgery. *Surg Today*. 2000;30:511-5.
166. Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *CMAJ*. 2008;178:49-57.
  167. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CE. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med*. 2008;36(suppl):S325-39.
  168. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*. 2007;356:2301-11.
  169. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth*. 2004;93:842-58.
  170. Lentschener C, Benhamou D, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Naveau S, Smadja C, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg*. 1997;84:875-81.
  171. Páramo JA, Lecumberri R, Hernández M, Rocha E. Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea. ¿Qué hay de nuevo? *Med Clin (Barc)*. 2004;122:231-6.
  172. Cushner FD. Transfusion avoidance in orthopedic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(4 Suppl):29S-30S.
  173. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:2319-31.
  174. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 1: in mayor surgery. *Drug Saf*. 2008;31:217-30.
  175. Oka K, Tsuda H, Kamikaseda K, Nakamura R, Fukui M, Nouzuka Y, et al. Meningiomas and hemorrhagic diathesis. *J Neurosurg*. 1988;69:356-60.
  176. Martin-Hirsch PL, Kitchener H. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD001421.
  177. Oertli D, Laffer U, Haberthuer F, Kreuter U, Harder F. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer. *Br J Surg*. 1994;81:856-9.
  178. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J, Overvest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol*. 2006;38:174-87.
  179. Spahn DR, Kocian R. Artificial O2 carriers: status in 2005. *Curr Pharm Des*. 2005;11:4099-114.
  180. Remy B, Deby-Dupont G, Lamy M. Red blood cell substitutes: fluorocarbon emulsions and haemoglobin solutions. *Br Med Bull*. 1999;55:277-98.
  181. Spahn DR, Waschke KF, Standl T, Motsch J, Van Huynegem L, Welte M, et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of a European phase 3 study. *Anesthesiology*. 2002;97:1338-49.
  182. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;299:2304-12.
  183. Jahr JS, Mackenzie C, Pearce LB, Pitman A, Greenburg AG. HBOC-201 as an alternative to blood transfusion: efficacy and safety evaluation in a multicenter phase III trial in elective orthopedic surgery. *J Trauma*. 2008;64:1484-1497.
  184. Levy JH, Goodnough LT, Greilich PE, Parr GV, Stewart RW, Gratz I, et al. Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogeneic red blood cell transfusion after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:35-42.
  185. Jahr JS, Moallempour M, Lim JC. HBOC-201, hemoglobin glutamer-250 (bovine), Hemopure (Biopure Corporation). *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8:1425-33.