

Revisión

Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso

M.^a Cortés-Berdonces¹, A. García Martín¹ y M. León Sanz²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. ²Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

Introducción: La anemia es la anomalía hematológica y analítica más frecuente entre los pacientes críticos y quirúrgicos. Habitualmente se trata con transfusión de sangre alogénica (TSA), la cuál está relacionada con aumento de la morbimortalidad, por lo que se plantea la búsqueda de alternativas para el tratamiento de la anemia grave.

Objetivos: Valorar la posible utilidad de la terapia con hierro intravenoso en pacientes con enfermedad crítica o quirúrgica que presentan anemia.

Métodos: Revisión de los trabajos publicados con hierro intravenoso en este tipo de pacientes. Búsqueda en la base de datos Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov) y búsqueda manual.

Resultado y discusión: El tratamiento con hierro intravenoso no es suficiente para tratar la anemia del paciente crítico. Su asociación a eritropoyetina sí puede tener un efecto sobre la tasa de transfusiones aunque no se ha demostrado que mejore la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria. En cirugía digestiva o traumatológica no hay evidencia que apoye el tratamiento sistemático pericirugía con hierro intravenoso, pudiendo encontrarse beneficio cuando se utiliza junto con eritropoyetina. La utilización de hierro intravenoso solo o asociado a EPO en el postoperatorio no ha demostrado ser útil para una corrección rápida de la anemia, disminuir la estancia hospitalaria ni disminuir la mortalidad.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:7-12)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5336

Palabras clave: Anemia. Hierro. Infusión intravenosa. Pacientes críticos. Cirugía.

ANEMIA IN CRITICALLY ILL AND SURGICAL PATIENT; TREATMENT WITH INTRAVENOUS IRON

Abstract

Background: Anemia is a common condition among surgical and critically ill patients and it is usually treated with allogenic blood transfusion (ABT). As ABT is associated with increased morbidity and mortality, alternative therapies for anemia in these patients are actively investigated.

Objectives: To assess the potential usefulness of intravenous iron therapy in critically-ill or surgical patients with anemia.

Methods: Review of published papers with intravenous iron in these patients. Bibliographical search on database Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Results and discussion: Treatment with intravenous iron is not sufficient to treat the anemia of critically ill patients. Its association with erythropoietin (EPO) may have an effect on the rate of ABT, but it has not been shown to improve morbidity, mortality or length of hospital stay. In gastrointestinal or trauma surgery there is no evidence to support the routine preoperative treatment with intravenous iron, although it may be beneficial when it is used with erythropoietin. Intravenous iron alone or in combination with EPO in the postoperative period has not been proved useful for rapid correction of anemia, reduction of hospital stay or mortality.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:7-12)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5336

Key words: Anemia. Iron. Intravenous infusions. Critical illness. Surgery.

Correspondencia: María Cortés-Berdonces.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario San Cecilio.
Avda. Dr. Oloriz, 16.
18012 Granada. España.
E-mail: mcberdonces@hotmail.com

Recibido: 7-VI-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Abreviaturas

TSA: Transfusión de sangre alogénica.
i.v.: Intravenoso.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.
Hb: Hemoglobina.
TNF: Factor de necrosis tumoral.
INF gamma: Interferón gamma.
IL1: Interleucina 1.
rHuEPO: Eritropoyetina humana recombinante.
Fe: Hierro.
sc: Subcutánea.

Introducción

La anemia es la anomalía hematológica y analítica más frecuente entre los pacientes críticos y quirúrgicos. Es frecuente que muchos de estos enfermos sean tratados con transfusión de sangre alogénica (TSA), pero ésta no está exenta de efectos secundarios. Por ese motivo, se buscan tratamientos alternativos que puedan prevenir y tratar la anemia en el paciente quirúrgico y en el enfermo crítico. Entre otras opciones, la administración de hierro intravenoso (i.v.) ha sido objeto de numerosos estudios recientes que merecen ser revisados.

En el estudio CRIT fue recogida una prevalencia de anemia al ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del 30%. La mitad de los pacientes que tenían una Hemoglobina (Hb) mayor de 12 g/dl al ingreso, presentaban a las 48 horas una Hb menor a 10 g/dl. Al alta, hasta un 90% de los pacientes críticos presentan anemia permaneciendo ésta durante el ingreso en el hospital¹. En un estudio español se detectó una prevalencia de anemia del 76% de los pacientes ingresados en UCI (Hb < 12 g/dl)². La prevalencia de anemia en cirugía es distinta según los estudios, por la definición de anemia y la variabilidad de procedimientos quirúrgicos, oscilando entre un 5% y un 75,8%³.

Etiología de la anemia del paciente crítico y quirúrgico

La anemia del paciente crítico y quirúrgico presenta una etiología multifactorial. Podemos considerar las pérdidas de sangre por cirugía, hemorragias, traumatismos, extracciones sanguíneas repetidas, etc. Por otra parte, hay una inhibición de la eritropoyesis por efecto de citoquinas proinflamatorias (TNF, IFN gamma e IL1), hipoperfusión de la médula ósea y alteración en la producción de eritropoyetina. La hemólisis también interviene, mediante un mecanismo inmunológico (reacción a transfusiones) o no inmunológico (sepsis, que da lugar a diseritropoyesis y alteración de la membrana del hematíe; hiperesplenismo, hipertensión portal, etc). Junto con la disminución absoluta de hematíes, pueden acontecer fenómenos de hemodilución, frecuentes en el fallo renal agudo, insuficiencia car-

diaca o tras la elevación de la volemia por excesiva administración de volumen, agravando el defecto celular. Puede haber también un déficit de folatos y vitamina B12, al igual que de cobre y zinc, aunque con menos frecuencia.

El déficit de hierro puede ser absoluto, por depleción de las reservas de hierro, o funcional, en el que pese a existir depósitos suficientes, éste mineral no se puede movilizar como sería necesario desde los macrófagos del sistema retículo endotelial a la médula ósea. Esto ocurre porque en la inflamación y en la sepsis se liberan citoquinas que aumentan la ferritina. Además la IL6 produce una elevación de la hepcidina, que inhibe la ferropoyetina 1, disminuyendo tanto la absorción intestinal de hierro como su liberación desde el macrófago y el hígado, quedando retenido y no disponible para la eritropoyesis.

Todos los factores enumerados pueden contribuir en la etiopatogenia de la anemia del paciente crítico y quirúrgico, aunque lo más frecuente son las pérdidas de sangre y la disminución de la eritropoyesis por mecanismos similares a la anemia de trastornos crónicos⁴. Los tests de laboratorio para investigar la deficiencia de hierro ayudan a establecer un correcto diagnóstico de la anemia y el estado deficitario de hierro (tabla I).

Tratamiento de la anemia

Se ha visto que la anemia moderada puede producir un efecto favorable en el paciente crítico al disminuir la viscosidad sanguínea y favorecer la microcirculación y la oxigenación celular. Sin embargo, la anemia grave ocasiona defectos en la oxigenación tisular, lo cual desempeña un papel importante en la patogenia del fallo multiorgánico y por tanto debe evitarse y/o tratarse. En pacientes quirúrgicos la anemia está relacionada con aumento de la morbimortalidad. Los posibles tratamientos son la transfusión de sangre alogénica y la estimulación de la eritropoyesis con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) y/o hierro intravenoso.

La TSA se utiliza para conseguir restaurar los niveles de hemoglobina de forma rápida y efectiva. Suele prescribirse cuando la hemoglobina desciende por debajo de un valor determinado según distintas estrategias. La estrategia transfusional liberal consiste en realizar TSA cuando la hemoglobina desciende por debajo de 10 g/dl, intentando mantener unos valores entre 10 y 12 g/dl. El incremento de las concentraciones de Hb mejoraría el aporte de oxígeno a los tejidos y así se optimizaría la función de los órganos⁵. Sin embargo, otros autores concluyen que una estrategia transfusional restrictiva resultaría al menos tan efectiva, si no superior, a una liberal en los pacientes críticos en normovolemia, optando por un umbral transfusional de 7 g/dl de Hb e intentando mantenerla entre 7 y 9 g/dl⁶.

La TSA puede desencadenar una serie de efectos adversos que dan lugar a un aumento de la morbimortalidad en pacientes críticos. Los mecanismos princi-

Tabla I

| | <i>Déficit funcional Anemia T. Crónicos</i> | <i>Déficit absoluto de hierro</i> | <i>Anemia de origen mixto</i> |
|--------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Hierro | Descendido | Descendido | Descendido |
| Ferritina | Aumentada | Descendida | Normal |
| Transferrina | Descendida o N | Aumentada | Descendida |
| IST | Descendido | Descendido | Descendido |
| R. Soluble Transf. | Normal | Aumentado | Aumentado o N |
| PCR | Aumentada | Normal | Aumentada |
| Eritropoyetina | N o ligera elevada | Aumentada | Aumentada o N |

Anemia T. Crónicos: Anemia Trastornos Crónicos; N: Normal; IST: Índice de Saturación Transferrina; R. Soluble Transf.: Receptor Soluble de la Transferrina; PCR: Proteína C Reactiva.

pales son por efecto inmunomodulador, producción de daño pulmonar agudo, sobrecarga circulatoria y alteraciones de la microcirculación. Por ello, se ha intentado encontrar una alternativa segura para el tratamiento de la anemia del paciente crítico y quirúrgico que facilite una rápida recuperación de la anemia grave. En este contexto se iniciaron estudios con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) y/o hierro intravenoso.

Como ya hemos comentado, los pacientes críticos y quirúrgicos presentan una eritropoyesis disminuida, por lo que se ha evaluado la efectividad de la administración de rHuEPO como alternativa a la TSA. La eritropoyetina recombinante, idéntica a la eritropoyetina humana endógena, actúa sobre los progenitores de la médula ósea como un factor de crecimiento y aumenta los valores de hemoglobina y hematocrito. Al estimular la eritropoyesis se incrementan las necesidades de hierro, por lo que aunque no haya una deficiencia de este, es conveniente darlo junto con la EPO para evitar un déficit funcional de hierro. La epoetina alfa y darbopoetina alfa se han usado de forma amplia para el tratamiento de la anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer, pero hay una experiencia limitada en pacientes críticos y quirúrgicos. Los efectos adversos de la rHuEPO, recogidos en la ficha técnica por la Agencia Española de Medicamentos, incluyen aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos, pero ocurre tras meses o años de tratamiento subcutáneo en pacientes con insuficiencia renal crónica (1/10.000 casos por persona y año). Otros efectos adversos son aumento de la tensión arterial o empeoramiento de hipertensión preexistente, fenómenos trombóticos arteriales y venosos, y efectos de menor transcendencia clínica como síntomas gripales, cefaleas, artralgias, mialgias y fiebre, especialmente al comienzo del tratamiento. Las complicaciones tromboembólicas descritas en los ensayos clínicos realizados en pacientes críticos y quirúrgicos fueron sobre todo trombosis venosa profunda, que fue más frecuente entre los pacientes que recibían rHuEPO sin profilaxis antitrombótica, no encontrándose diferencias entre los que sí la recibían⁷.

Existen distintas formulaciones de hierro intravenoso, hierro dextrano de alto y bajo peso molecular, hierro gluconato y hierro sacarosa. En España están comercializados los dos últimos. Se emplean para el tratamiento de la anemia crónica por déficit de hierro, utilizando una dosis calculada en función del peso, hemoglobina actual y la deseada en g/dl:

Déficit de Fe (mg) = peso (kg) x [(Hb deseada – Hb actual) x 2,4] sumando 500 mg para recuperar los depósitos.

Efectos adversos del hierro intravenoso

Los efectos secundarios clásicos producidos por los preparados de hierro parenteral son cefaleas, urticaria, dolor torácico, lumbalgia, sabor metálico, artromialgias, temblor, náuseas y vómitos, diarrea, epigastralgia, edemas periféricos, hipotensión y bradicardia, más propios del hierro dextrano que del hierro sacarosa utilizado actualmente.

Hay estudios que asocian el hierro con la infección. El hierro elemental es un factor de crecimiento para las bacterias y muchas de ellas expresan proteínas transportadoras que compiten con la transferrina. No está claramente demostrado, sin embargo, que haya un incremento significativo en el riesgo de infecciones con la administración de hierro intravenoso. Así, por ejemplo, en un estudio de Vychytil en pacientes en diálisis peritoneal, no se demostró un aumento de peritonitis en los pacientes que recibían tratamiento con hierro intravenoso comparado con los que no lo tenían⁸. El estudio EPIBACDIAL, realizado en 988 pacientes con fallo renal crónico en hemodiálisis, no observó relación entre la administración de hierro y bacteriemia⁹. Sin embargo, en una revisión de este estudio se encontró un aumento de la incidencia de bacteriemia en pacientes a los que se les administró altas dosis de hierro intravenoso, con elevada frecuencia y con rHuEPO¹⁰. En los estudios realizados hasta el momento los autores concluyen que debe emplearse con prudencia en pacientes con infección aguda y sobre todo en sépticos, lo cual no

es infrecuente en los ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.

El hierro biológicamente activo tiene un papel en la inflamación y en el estrés oxidativo y se ha relacionado con la aceleración de la arteriosclerosis en pacientes en diálisis por insuficiencia renal crónica¹¹. Hay muy poca evidencia de que la administración de hierro iv produzca efectos adversos en la supervivencia en estos pacientes en diálisis y no hay estudios de este tipo en otras poblaciones de pacientes, por lo que no podemos extrapolar estas conclusiones a pacientes críticos y quirúrgicos.

El riesgo de sobrecarga de hierro y acúmulo en los tejidos es alto cuando el paciente presenta una ferritina mayor de 600 ng/ml, y se ha visto que no existe eficacia terapéutica cuando la ferritina es superior a 500 ng/ml, por lo que no estaría recomendada su utilización¹¹.

Tratamiento en el paciente crítico

Se ha estudiado tanto el papel del hierro intravenoso como el de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia del paciente crítico. En 1999 Corwin et al. realizaron un estudio en 160 pacientes críticos con hematocrito menor del 38% y sin deficiencia de hierro, para evaluar rHuEPO frente a placebo en el tratamiento del déficit funcional de hierro. Encontraron una disminución significativa de las tasas de TSA cuando se usaba EPO 300 UI/kg/día subcutánea (sc)¹². Posteriormente, los mismos autores realizan un ensayo clínico aleatorizado con 1.302 pacientes divididos en dos grupos, uno tratado con 40.000 UI/semana EPO sc y otro con placebo, hallando resultados similares con un descenso en las tasas de transfusión, pero sin cambios en la morbimortalidad¹³. Otros autores obtuvieron el mismo efecto positivo sobre los parámetros hematológicos en estudios posteriores, aunque tampoco demostraron beneficios en cuanto a morbi-mortalidad^{14,15}. En todos los casos la terapia con EPO se suplementó con hierro bien por vía oral o intravenosa.

En otro ensayo clínico se evaluó la respuesta eritropoyética y las necesidades transfusionales de 36 pacientes de UCI aleatorizados a recibir tratamiento con ácido fólico 1 mg diario, ácido fólico más 29 mg de hierro sacarosa intravenoso diario durante 14 días, o lo anterior más epoetina alfa (300 UI/kg) subcutánea los días 1, 3, 5, 7 y 9 del ingreso. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con ácido fólico y éste más hierro intravenoso. Los parámetros analíticos demostraron un aumento de la eritropoyesis en los pacientes tratados con ácido fólico + hierro intravenoso + EPO, aunque esto no se tradujo en una reducción de las necesidades transfusionales ni una mejoría de los valores de Hb al alta en ninguno de los tres grupos¹⁶. No hay estudios diseñados para comparar directamente la utilización de hierro intravenoso frente a placebo en anemia del paciente crítico.

Por tanto, con los datos actuales, no parece que el tratamiento con hierro intravenoso sea suficiente para tratar la anemia del paciente crítico. Su asociación con eritropoyetina sí puede tener un efecto aunque no se ha demostrado que mejore la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria. Serían necesarios estudios de coste-efectividad. Actualmente el tratamiento con eritropoyetina no tiene indicación aprobada en pacientes críticos.

Tratamiento en el paciente quirúrgico

1. *Tratamiento de la anemia preoperatoria y prevención de la postoperatoria:* La anemia perioperatoria está relacionada con un aumento de la mortalidad y la morbilidad en pacientes quirúrgicos³. La anemia en el preoperatorio es uno de los factores más importantes para predecir la necesidad de realizar TSA durante la cirugía junto con la edad y las pérdidas de sangre durante la intervención. Existen estudios en cirugía traumatológica y en cirugía digestiva sobre el tratamiento de la anemia precirugía y la prevención de ésta en pacientes no anémicos.

a) *Cirugía Digestiva:* Dos ensayos clínicos aleatorizados, realizados en pacientes con carcinoma gastrointestinal que iban a ser intervenidos, evaluaron la utilidad del hierro iv frente a hierro iv más EPO para evitar la anemia postoperatoria y reducir las necesidades transfusionales. En el primero de ellos 5 pacientes recibieron rHuEPO 200 UI/kg/día junto con pirofosfato férrico intravenoso 40 mg/día, 7 días antes de la intervención y en los 14 días postoperatorios, y otros 5 pacientes sólo recibieron pirofosfato férrico intravenoso en la misma dosis. Se midieron la concentración de Hb y el recuento celular tras la cirugía. Se observó mejoría de estos parámetros en el grupo que recibió rHuEPO. La conclusión es que la utilización de rHuEPO antes y después de la operación previene la anemia postoperatoria, de este modo se podría reducir la necesidad de TSA, no encontrándose el mismo beneficio cuando se utiliza hierro intravenoso solo. No obstante, conviene precisar que la necesidad de TSA no fue medida específicamente¹⁷. En el segundo ensayo, 31 pacientes con anemia leve recibieron rHuEPO subcutánea (300 UI/kg al día) más hierro sacarosa intravenoso (100 mg/día) y 32 pacientes recibieron placebo más hierro intravenoso (misma dosis), durante al menos siete días antes y siete después de la operación. Los pacientes tratados con eritropoyetina recibieron menos transfusiones (intraoperatorias: 29% vs 59,3%; postoperatorias: 3,2% vs 28%) y la hemoglobina, hematocrito y recuento reticulocitario tras la cirugía fueron mayores en los tratados con EPO más hierro intravenoso que en los tratados sólo con hierro. Por tanto, los autores concluyen que los pacientes con cáncer gastrointestinal y anemia leve se benefician del tratamiento perioperatorio con eritropoyetina más hierro en lo que respecta al estímulo de la eritropoyesis y reducción del número de transfusiones sanguíneas¹⁸. En 2009 se publicó un ensayo clí-

nico aleatorizado, con 60 pacientes, 18 de ellos con anemia, con cáncer colo-rectal que iban a ser sometidos a cirugía. Treinta y cuatro pacientes recibieron hierro sacarosa 600 mg iv en dos dosis separadas al menos 24 horas, 14 días antes de la cirugía, y los 26 restantes recibieron placebo. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al cambio en la Hb, ni en el número de transfusiones recibidas. Tampoco se encontraron diferencias cuando se seleccionaba el subgrupo de pacientes que presentaban anemia previa a la cirugía, aunque los autores reconocen que el análisis por subgrupos no tiene buena potencia estadística por tener un número pequeño de pacientes¹⁹. Por tanto, no hay evidencia en cirugía digestiva que apoye el tratamiento previo con hierro intravenoso para disminuir las TSA y evitar la anemia tras la operación, encontrándose beneficio cuando se utiliza junto con eritropoyetina.

b) *Cirugía Traumatológica*: Resultados similares se han obtenido en cirugía traumatológica. En 2004 se publicaron los resultados de un estudio cuasi-experimental en el que se trató preoperatoriamente a un grupo de 23 pacientes ancianos con fractura de cadera con hierro sacarosa intravenoso, comparándolo con 104 pacientes de las mismas características que no recibieron tratamiento. En este estudio se observó una menor tasa de TSA en el grupo tratado (39,1% vs 56,7%) y una mayor hemoglobina a las 48 horas de la cirugía (10,2 vs 9,6 g/dl) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Tampoco hubo diferencias significativas en la estancia media hospitalaria²⁰. El mismo grupo encontró resultados similares en un estudio posterior en el que también se hallaron diferencias en la tasa de TSA sin llegar a ser significativas²¹. En un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente se compararon resultados entre un grupo de 100 pacientes sin anemia con fractura de cadera tratados con Fe iv desde el ingreso frente a un segundo grupo de 100 pacientes que recibieron tratamiento convencional; no hubo diferencias en el porcentaje de transfusiones ni en el número de concentrados de hematíes, tampoco entre los objetivos secundarios que incluían morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria²². Por otro lado se ha visto en pacientes anémicos con fractura de cadera, tratados con un protocolo de transfusión restrictivo (< 8 g/dl) y hierro intravenoso en el perioperatorio, la administración preoperatoria de EPO se asoció con mayor reducción de la tasa de TSA que la encontrada en los que no recibían eritropoyetina (60% vs 42%, p = 0,013), sin observar aumento de las complicaciones postoperatorias ni de la tasa de mortalidad a 30 días con la administración de rHuEPO²³.

Por tanto, al igual que en el caso de la cirugía digestiva parece que no existe un beneficio del tratamiento con hierro intravenoso perioperatorio para reducir la tasa de TSA, encontrándose éste cuando se realiza el tratamiento junto con EPO.

2. *Tratamiento de la anemia postoperatoria*: Centrándonos en el tratamiento de la anemia secundaria a la cirugía, no existen guías en la literatura sobre el uso

de hierro para ésta. La utilización de hierro vía oral no consigue una mejor corrección de la anemia, ni disminuir la estancia hospitalaria, ni mejorar la mortalidad a un año^{24,25}. En cuanto al hierro iv y la eritropoyetina, en un ensayo clínico doble ciego con 38 pacientes de cirugía cardíaca o traumatológica aleatorizados a tres grupos, control, hierro iv solo (200 mg fe sacarosa los días 1, 2 y 3) o hierro iv más rHuEPO (600 UI/kg el día 1 y 3 del postoperatorio), ni el tratamiento precoz con hierro iv ni en combinación con EPO aceleró la recuperación de la anemia postoperatoria²⁶. Los resultados coinciden con otro ensayo clínico de similar diseño realizado en pacientes de cirugía cardíaca²⁷.

Conclusión

La anemia es común entre los pacientes críticos y quirúrgicos, sobre todo por déficit absoluto y funcional de hierro junto con otras causas menos frecuentes. La transfusión de sangre alogénica está relacionada con aumento de la morbimortalidad, por lo que se plantea la búsqueda de alternativas para el tratamiento de la anemia grave. El tratamiento con hierro intravenoso no es suficiente para tratar la anemia del paciente crítico, en el que además existe un descenso en la eritropoyesis. Su asociación a eritropoyetina sí puede tener un efecto sobre la tasa de transfusiones sanguíneas aunque no se ha demostrado que mejore la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria. Además, actualmente el tratamiento con eritropoyetina no tiene indicación aprobada en pacientes críticos. En cirugía digestiva o traumatológica no hay evidencia que apoye el tratamiento sistémico pericirugía con hierro intravenoso para disminuir las TSA y evitar la anemia tras la operación, pudiendo encontrarse beneficio cuando se utiliza junto con eritropoyetina. La utilización de hierro intravenoso solo o asociado a EPO en el postoperatorio no ha demostrado ser útil para una corrección rápida de la anemia, disminuir la estancia hospitalaria ni disminuir la mortalidad.

Referencias

1. 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 (1): 39-52.
2. Muñoz M, Romero A, Morales M, Campos A, García-Erce JA y Ramírez G. Metabolismo del hierro, inflamación y anemia en pacientes en estado crítico: Un estudio transversal. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2): 115-20.
3. 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): 58-69.
4. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2007; 31 (7): 388-98.
5. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288 (12): 1499-507.

6. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340 (6): 409-17.
7. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *New Engl J Med* 2007; 357: 965-76.
8. Vychytil A, Haag-Weber M. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: S71-8.
9. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-76.
10. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 57: 457-61.
11. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (Suppl. 2): 99-106.
12. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, doubled blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27: 2346-50.
13. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2827-35.
14. Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, Michalopoulos A, Maggina N, Dimopoulos G et al. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study. *Crit Care* 2005; 9: R508-15.
15. Silver M, Corwin MJ, Bazan A, Gettinger A, Enny C, Corwin HL. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 2310-6.
16. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 2773-8.
17. 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 (1): 29-33.
18. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros M, Konstadoulakis MM et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer prospective randomized double-blind study. *Ann Surg* 2003; 237 (3): 417-21.
19. Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009; 96 (10): 1122-8.
20. Cuenca J, García JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego FJ. Seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la anemia aguda por fractura trocantérea de cadera en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2004; 123 (8): 281-5.
21. 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 (5): 342-7.
22. Serrano-Trenas JA, Font Ugalde P, Muñoz Cabello L, Castro Chofles L, Serrano Lázaro P, Carpintero Benítez P. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: a single-center randomized controlled trial. *Transfusion* 2011; 51 (1): 97-104.
23. García-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, Martínez AA, Herrera A, Muñoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. *Vox Sang* 2009; 97 (3): 260-7.
24. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92 (2): 265-69.
25. Zaubner NP, Zaubner AG, Gordon FJ, Tillis AC, Leeds HC, Berman E et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267 (4): 525-7.
26. Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirt I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anesth* 2006; 53 (1): 11-9.
27. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yazigi AG, Haddad FA, Hayek GM et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18 (1): 59-63.