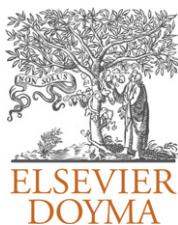




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



REVISIÓN

Actualización en anemia y terapia transfusional

Z. Madrazo-González^{a,c,*}, A. García-Barrasa^{a,c}, L. Rodríguez-Lorenzo^{b,c},
A. Rafecas-Renau^a y G. Alonso-Fernández^d

^a Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

^b Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

^c Miembro de la AWGE (Anemia Working Group), Grupo multidisciplinar para el estudio y manejo clínico de la anemia del paciente quirúrgico (AWGE.ORG), España

^d Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

Recibido el 14 de enero de 2010; aceptado el 29 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 18 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Anemia;
Transfusión;
Ferroterapia

Resumen La anemia representa una de las patologías más prevalentes en la población general y constituye una entidad extremadamente frecuente en pacientes médicos y quirúrgicos de todas las especialidades. Una correcta valoración de su impacto y de las posibilidades terapéuticas resulta crucial. La transfusión de sangre alogénica representa una medida eficaz en el manejo de la anemia, pero no está exenta de importantes complicaciones. Es responsabilidad del clínico conocer y sopesar todas las alternativas disponibles para el manejo global de la anemia. Transfusiones sanguíneas, agentes estimuladores de la eritropoyesis, ferroterapia (oral y endovenosa) y otras alternativas terapéuticas han de ser empleadas de forma racional y ajustándonos a la evidencia clínica disponible hasta la fecha. El presente artículo de revisión resume algunas características epidemiológicas de la anemia, su valoración clínica y las principales alternativas terapéuticas a la luz de los conocimientos actuales, con especial énfasis en el paciente crítico.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Anemia;
Transfusion;
Iron therapy

Anemia and transfusion therapy: an update

Abstract Anemia is one of the most prevalent diseases in the general population and is a very frequently found condition in medical and surgical patients in all medical specialties. A good evaluation of its clinical impact and its therapeutic possibilities is essential. Allogenic blood transfusion is a useful procedure in anemia management, although it has important adverse

* Autor para correspondencia.

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

effects. It is the responsibility of the clinician to know and to take into account all the available alternatives for the treatment of anemia. Blood transfusions, erythropoiesis-stimulating agents, iron therapy (oral and endovenous) and other therapeutic alternatives must be rationally used, in accordance with the currently available clinical evidence. This review article summarizes some epidemiological characteristics of anemia, its clinical evaluation and the main therapeutic possibilities based on the present knowledge, placing special emphasis on the critically ill patient.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Epidemiología general de la anemia

La anemia constituye una de las patologías o comorbilidades más prevalentes, especialmente en población de edad avanzada (17–63%)^{1,2}. La anemia, definida por la OMS como unos valores de Hb <13 g/dl en varones adultos 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 la estancia hospitalarios y deterioro de la calidad de vida¹. La anemia ferropénica, considerada la enfermedad más prevalente del mundo, afecta aproximadamente al 25–30% de la población³. La anemia por enfermedad crónica (AEC) constituye la forma más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados y críticos y representa un tercio de las causas de anemia en pacientes ancianos^{1,3,4}. La anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (secundaria al déficit de eritropoyetina (EPO), AEC, inhibidores de la eritropoyesis, carencias nutricionales y toxicidad urémica, entre otros factores) presenta una elevada prevalencia, proporcional al grado de disfunción renal^{2,5–7}. La anemia del paciente oncológico (prevalencia 14–77%) combina características de la AEC y de otros tipos de anemia: ferropénica, megaloblástica, mielosupresiva y hemolítica^{8,9}. Frecuentemente infradiagnosticada e infratratada, representa un factor pronóstico negativo, incide negativamente en la calidad de vida y puede dificultar la respuesta a la quimioterapia y radioterapia^{10,11}. Los pacientes ingresados en unidades de críticos constituyen una población con elevada prevalencia de anemia (40–70%) y requerimientos transfusionales, y responde a una etiología multifactorial^{12–16}. La transfusión de sangre alogénica (TSA) representa una medida extraordinariamente útil para el tratamiento de la anemia y la única opción viable para muchos pacientes, pero constituye un recurso limitado (a pesar de los 81 millones de unidades de sangre donadas cada año, según datos de la OMS) y no exento de importantes complicaciones asociadas^{9,15–20}.

Valoración general de la anemia

Los objetivos generales del tratamiento de la anemia son minimizar los síntomas y complicaciones sistémicas asociados a la hipoxia y mejorar la calidad de vida y supervivencia²¹. En condiciones fisiológicas la distribución de O₂ (proporcional al gasto cardíaco y contenido sanguíneo de O₂) es 4 veces superior al consumo, lo cual garantiza un aporte suficiente para satisfacer las necesida-

des tisulares, incluso bajo condiciones de anemia («reserva fisiológica»)^{22–24}. La cascada molecular del *factor inducible por hipoxia*, activada en respuesta a la hipoxia, coordina multitud de genes responsables de cambios adaptativos celulares y tisulares a la hipoxia²⁵. Las respuestas adaptativas a la anemia incluirán cambios centrales, regionales, microcirculatorios y celulares, con incremento de la extracción tisular de O₂^{15,21,22}. Habitualmente se emplea el valor de Hb como indicador tanto de la masa de hematíes como de la liberación de O₂, aunque existen pocos datos en humanos que definen un valor de Hb por debajo del cual, al menos en situaciones de anemia crónica, esté comprometida la liberación de oxígeno y se manifieste la hipoxia tisular^{26,27}. Basándonos en parámetros indirectos (saturación arterial de O₂, niveles de lactato) se considera el umbral transfusional (*transfusion trigger*) en pacientes normovolémicos sin patología cardiovascular en torno a 7 g/dl de Hb^{4,13,15,16,18,21–23,27}. El trabajo de investigación de Quintana et al (cuestionario en 84 UCI españolas) confirma el valor fundamentalmente orientativo de las cifras de Hb para el empleo de la TSA (tasa de TSA 20–40%), aunque la indicación parece unánime con valores de Hb <7 g/dl (10 g/dl en caso de cardiopatía)²⁸. Hébert et al⁴ comprobaron en 1999 (estudio TRICC, ensayo clínico randomizado (ECR) con 838 pacientes críticos con normovolemia) la equivalencia, en términos de complicaciones y mortalidad, de una estrategia transfusional restrictiva (umbral transfusional 7 g/dl, manteniendo cifras de Hb de 7–9 g/dl) frente a otra más liberal (umbral transfusional 10 g/dl, rango 10–12 g/dl), permitiendo la estrategia restrictiva una reducción del 54% del número de transfusiones (2,6 vs 5,6 concentrados de hematíes/paciente)^{13,15,18}; Los autores comprobaron, asimismo, un descenso en la mortalidad a 30 días con la estrategia restrictiva en el subgrupo de pacientes con un score APACHE-II ≤20 (8,7% vs 16,1%) y en enfermos <55 años (5,7% vs 13%)⁴. Los pacientes críticos con eventos isquémicos agudos y en fases iniciales de sepsis grave podrían representar excepciones notables a la seguridad de una estrategia transfusional restrictiva (umbral recomendado Hb <8–10 g/dl)^{16,29}. Por otra parte, el incremento de Hb y de O₂ disponible no siempre se asocian a un incremento paralelo del consumo tisular de O₂ y una reversión de los efectos deletéreos de la anemia^{20,23,26,27,30}. La explicación a tal fenómeno puede ser multifactorial (depleción de 2,3-bifosfoglicerato, rigidez de los hematíes almacenados, disfunción mitocondrial)²³. Investigaciones recientes cuestionan la validez de la Hb como indicador universal de TSA, sugiriendo otros parámetros de consumo y oxigenación tisular como posibles indicadores fisiológicos de TSA (saturación venosa mezclada, presión tisular de O₂ intracerebral, índice de extracción de oxígeno (*near-infrared*

spectroscopy), latencia de procesamiento del sistema nervioso central (*latencia P300*), pH de la mucosa gástrica, etc.)^{13,21,22,26,30}. A pesar de su empleo universal, no está claramente demostrado que la TSA mejore sistemáticamente la oxigenación tisular o el pronóstico de los pacientes anémicos^{23,27,29–31}. El estudio de Leal-Noval et al (prospectivo, 60 pacientes neurotraumáticos anémicos y estables) comprobó un incremento en la oxigenación tisular cerebral (presión parcial de oxígeno cerebral $P_{bt}O_2$) a las 6 h de la TSA (78% de los casos), más frecuente en los enfermos con menores $P_{bt}O_2$ basales³². El trabajo de Zygun et al (ECR, 30 pacientes con TCE grave) confirma un incremento de $P_{bt}O_2$ (57% de los casos) proporcional al incremento de Hb post-transfusional, más pronunciado en pacientes con índice lactato/piruvato >25, pero sin efecto sobre el metabolismo cerebral³³. Hasta la fecha, no disponemos de estudios que apoyen firmemente el empleo de la TSA en el tratamiento de la anemia en pacientes críticos hemodinámicamente estables sin evidencia de sangrado agudo, y los datos disponibles confirman que cifras de Hb de 7–9 g/dl son bien toleradas por la mayoría de pacientes críticos sin hemorragia aguda^{13,27,29}. Actualmente se recomienda valorar la utilización de TSA en función de parámetros fisiológicos, sin constituir el valor aislado de Hb un criterio exclusivo o suficiente^{23,31}. Napolitano et al publicaron recientemente una guía clínica sobre TSA especialmente orientada al paciente crítico y traumático²⁷. Los autores consideran claramente indicada la TSA en enfermos con evidencia de shock hemorrágico y potencialmente indicada ante sangrados agudos asociados a inestabilidad hemodinámica o insuficiente disponibilidad de oxígeno, recomendando una estrategia transfusional restrictiva (Hb <7 g/dl) en pacientes anémicos estables, con la posible excepción de enfermos con isquemia miocárdica (nivel 1 de recomendación). Sugieren asociar el valor de Hb al status hemodinámico, duración de la anemia y otros parámetros cardiopulmonares como indicadores de TSA (nivel 2 de recomendación); Finalmente, la guía recoje una serie de medidas encaminadas a reducir las necesidades de TSA: utilidad potencial de la eritropoyetina recombinante, reducción de extracciones sanguíneas (en número y volumen) y empleo de dispositivos de reinfusión de muestras sanguíneas y recuperación perioperatoria²⁷.

Epidemiología de la anemia en el paciente crítico

La anemia de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos representa una entidad extremadamente prevalente (40–70%), constituyendo la alteración analítica más frecuente^{16,20,34}. En los enfermos críticos, la anemia presenta un origen multifactorial: AEC, hemorragia perioperatoria, extracciones frecuentes de analíticas, hemorragia digestiva, coagulopatía, técnicas extracorpóreas, déficits nutricionales y/o férricos, hemodilución, hemólisis, fármacos que interfieren con eritropoyesis (IECA)^{4,12,16,24,35}. La AEC representa probablemente la etiología más frecuente (hasta 50%), definida como una Hb <13 g/dl asociada a un proceso inflamatorio (evidencia clínica o biológica, como PCR >1–5 mg/l), con cifras de ferritina >100 µg/l e IST <16–20%^{16,34}. El déficit funcional de hierro (DFH), sustrato de la AEC, es consecuencia de la retención férrica en los depósitos biológicos (macrófagos del sistema

retículoendotelial) y la inhibición de su absorción intestinal (degradación y *downregulation* del transportador intestinal ferroportina-1 y *upregulation* de DMT-1 e incremento de ferritina), reduciendo su disponibilidad para la eritropoyesis medular^{16,36,37}. En la AEC coexiste una inhibición de la proliferación de precursores eritroides y de la síntesis y respuesta medular a la eritropoyetina endógena y stem cell factor^{36,37}. La hormona hepcidina y otras citoquinas proinflamatorias (TNF α , IFN γ , IL-1), activamente sintetizadas en procesos inflamatorios, infecciosos, traumáticos y neoplásicos, se consideran los agentes efectores responsables de la AEC^{16,34,36,37}. El DFH es también responsable de una alteración de la respuesta inmune en pacientes críticos, contribuyendo a una mayor duración de la respuesta inflamatoria, estancia y peor pronóstico^{34,38}. Las posibilidades terapéuticas en la anemia del paciente crítico (analizadas con detalle más adelante) pueden agruparse en: TSA; Tratamiento farmacológico (estimuladores eritropoyéticos, ferroterapia, antifibrinolíticos/hemostáticos); programas de donación autóloga y/o reinfusión sanguínea; criterios transfusionales restrictivos e individualizados²⁴.

Complicaciones asociadas a la TSA

La TSA representa una medida rápida y eficaz para restablecer los valores fisiológicos de Hb e incrementar así la capacidad transportadora de O₂, especialmente útil en el contexto de anemia grave y/o hemorragia activa, pero no está exenta de importantes complicaciones: transmisión de enfermedades infecciosas (por imposibilidad de detección viral, «periodos ventana» o nuevas infecciones emergentes), riesgo de reacciones de tipo inmune (alérgicas, hemolíticas, etc.), reacciones no inmunes (error transfusional, sobrecarga férrica, etc.), complicaciones cardiopulmonares y tromboembólicas, infecciones y otras complicaciones postoperatorias, prolongación de la estancia y mortalidad hospitalarias, recurrencia neoplásica, leucoencefalopatía posterior reversible, etc^{12,13,17–20,30,39–41}. Las complicaciones y efectos adversos potenciales asociados a la TSA deben sopesarse con los conocidos incrementos en morbilidad secundarios a la anemia^{23,42}. Múltiples trabajos han sugerido un incremento de mortalidad asociado a TSA⁴². Varios estudios observacionales multicéntricos evidencian (evidencia 2a) una asociación entre TSA e incremento de la morbilidad secundaria (dosis-dependiente) en pacientes críticos^{13,20,23}. El estudio ABC (146 UCI europeas, N=3.534 casos) reveló un incremento de la estancia y del porcentaje de disfunción multiorgánica y mortalidad en pacientes receptores de TSA (mortalidad 23 vs 17%, p=0,002)¹². El estudio CRIT (284 UCI en EE.UU., N=4.892 casos) confirmó un incremento en la estancia y mortalidad en pacientes críticos que recibieron TSA (riesgo ajustado de mortalidad 1,65, p<0,001)³¹. Sin embargo, otros trabajos cuestionan el incremento de mortalidad asociada a TSA en pacientes críticos, como el estudio SOAP (198 UCI europeas, N=3147 casos), donde el análisis multivariante no demostró una asociación entre TSA y peor pronóstico (RR 0,89, p=0,159)⁴². El reciente metaanálisis de Marik et al¹⁵ (45 estudios con 272.596 pacientes) confirma la TSA como factor predictor independiente de mortalidad (OR 1,7), infección nosocomial y distress respiratorio agudo en enfermos de riesgo. Asimismo,

el estudio retrospectivo de Khorana et al⁹ (multicéntrico, N=504.208 pacientes hospitalizados por enfermedad neoplásica) confirmó incrementos significativos de los riesgos de tromboembolismo venoso, arterial y mortalidad hospitalaria (OR 1,3) en pacientes receptores de TSA.

Complicaciones infecciosas asociadas a la TSA

El riesgo de transmisión sanguínea de patógenos ha disminuido drásticamente en las últimas décadas con la introducción de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos y otros métodos de screening^{18,19,41,43,44}. Los microorganismos potencialmente transmisibles a través de TSA incluyen: virus como VHB (riesgo estimado 1:350.000), VHC (riesgo 1:1.800.000–10.880.000), VIH (riesgo 1:2.300.000–4.300.000), VHA, parvovirus B19, VLTH 1-2, CMV, VEB, West Nile Virus, simian foamy virus, virus del dengue, enterovirus, coronavirus y priones^{19,41,43,45}; bacterias como treponema pallidum y otros géneros (staphylococcus, pseudomonas, yersinia, borrelia, serratia y enterobacter); protozoos (géneros leishmania, trypanosoma, plasmodium, toxoplasma, babesia). La incidencia de sepsis clínica secundaria a TSA se estima en 1:250.000 transfusiones, constituyendo el 14% de todas las muertes atribuidas a TSA en EE.UU.⁴¹. Asimismo, persiste el riesgo potencial de transmisión sanguínea de virus aún desconocidos, virus en expansión geográfica (chikungunya virus, St.Louis encephalitis virus, etc.) y nuevas variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob^{18,19,22,44}.

Complicaciones no infecciosas asociadas a la TSA

Las complicaciones no infecciosas representan el grupo de efectos adversos más frecuente tras TSA⁴¹. Entre las reacciones inmunes destacan: reacciones hemolíticas, reacciones febris, reacciones alérgicas, púrpura postransfusional, efecto injerto contra huésped, aloinmunización, efectos TRALI y TRIM⁴¹. Respecto a las complicaciones no inmunes, destacan el error transfusional, sobrecarga férrica, desequilibrios metabólicos y efecto TACO⁴¹. El error en la administración de componentes sanguíneos encabeza el ranking de complicaciones no infecciosas asociadas a TSA⁴⁶. El informe SHOT (*Serious Hazards Of Transfusion*), en su 12.º informe anual (2008), registró un 45% de eventos (477 casos) relacionados con errores transfusionales, seguido en orden de frecuencia por la reacción alérgica aguda (29%), los eventos relacionados con Ig anti-D (13%) y las reacciones hemolíticas (5%)^{41,46}. La tasa de errores transfusionales se situaría en torno a 16,8 por 100.000 componentes, con una incidencia de transfusión ABO incompatible en torno a 1:40.000^{43,46}. Las reacciones alérgicas postransfusionales poseen una prevalencia extremadamente variable (1–3% en formas urticariformes y 1:20.000–50.000 en las formas anafilactoides), con un amplio rango de síntomas y signos asociados^{19,41,43,47}. El resto de mecanismos no infecciosos por los cuales la TSA incrementa las complicaciones y mortalidad son diversos, pero destacaríamos la producción de lesión pulmonar aguda (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*), el efecto inmunosupresor (TRIM, *transfusion-related immunomodulation*), la sobrecarga circulatoria (TACO, *transfusion-associated circulatory overload*) y alteraciones de la microcirculación, aunque no siempre es posible individualizar la contribución

particular de cada uno de ellos^{16,18,41,47}. El efecto TRALI constituye un efecto adverso grave de etiología incierta y representa uno de los principales responsables de la iatrogenia postransfusional^{43,48}. Frecuentemente infradiagnosticado, actualmente se considera la complicación más frecuente y grave asociada a TSA, representando la principal causa de muerte relacionada con TSA en EE.UU. (seguida de las reacciones hemolíticas y sepsis)^{21,48}. Se caracteriza por lesión pulmonar aguda asociada a edema pulmonar bilateral no cardiogénico, hipoxemia, disnea, taquipnea, cianosis, hipotensión y fiebre¹⁶; aparece en las primeras horas después de una TSA, pudiendo considerarse una forma particular de síndrome de distress respiratorio agudo^{43,48}. Anticuerpos antiHLA y antigranulocitos, lípidos reactivos y citocinas del donante (especialmente, donantes femeninas) frente a leucocitos del receptor han sido propuestos como agentes etiológicos, estimulando la liberación de oxidases, mediadores inflamatorios y complemento, alterando la permeabilidad e integridad de la microcirculación pulmonar y desencadenando el efecto TRALI^{19,43}. Su incidencia se estima en 1:4.000–1:8.000 transfusiones, con una mortalidad global asociada del 5–25%; precisa tratamiento conservador (oxígeno, fluidoterapia endovenosa) y, ocasionalmente, ventilación mecánica y otras maniobras invasivas^{19,43}. El efecto TRIM constituye un estado de inmunosupresión vinculado a la TSA que se asocia (estudios observacionales) a un mayor incidencia de neumonía, infección urinaria, mediastinitis, sepsis, infección postoperatoria, reactivación de virus latentes y, tras cirugía oncológica, a un aumento de la recurrencia neoplásica. Las sustancias vasoactivas liberadas por los leucocitos y linfocitos transfundidos podrían ser responsables de este efecto inmunomodulador, asociado a una infraregulación de la inmunidad celular (disfunción de células *natural killer*, células T y células presentadoras de抗ígenos, etc.) y una suprarregulación de la inmunidad humorla (IL4, IL5, IL6, IL10)^{16,18,19}. Aunque no existen datos concluyentes de una reducción de las tasas de infección, complicaciones, mortalidad o recurrencia neoplásica con la depleción de leucocitos en las TSA (con la salvaguarda de cirugía cardiaca, donde se ha documentado una reducción en la mortalidad a corto plazo), la leucodeplección universal (práctica eliminación de los leucocitos en los componentes sanguíneos alogénicos mediante filtros específicos) ha sido implantada en la Unión Europea (desde 2002 en nuestro país)^{18,19,21,23,49}. Un tiempo de almacenamiento prolongado de las bolsas de concentrados de hematíes («lesión por almacenamiento») podría implicar el deterioro morfológico (alteración de la membrana y pérdida de elasticidad y capacidad de deformación) y funcional (disminución de 2,3-bifosfoglicerato, óxido nítrico y ATP) de los eritrocitos, con cambios deletéreos en su vida media y afinidad por el oxígeno y capacidad para favorecer la vasoconstricción, lesión endotelial, isquemia tisular y, presumiblemente, la infección^{15,18,23,43,50}. Varios estudios observacionales evidencian una asociación entre TSA almacenada >2–3 semanas y la aparición de complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y/o mortalidad a corto/largo plazo⁵⁰. Múltiples sustancias presentan concentraciones elevadas en las bolsas de hematíes almacenadas (histamina, proteína eosinofílica catiónica, mieloperoxidasa, lípidos, etc.), y pueden actuar como reguladores inmunes y contribuir al desarrollo de inmunosupresión, efecto TRALI y lesión tisular⁵¹. La

sobrecarga circulatoria secundaria a TSA o TACO es secundaria a una alteración del gradiente hidrostático alveolocapilar por sobrecarga de volumen, con una incidencia estimada del 1–11% y un amplio espectro de síntomas, resultando especialmente vulnerables aquellos pacientes con patología cardiopulmonar, insuficiencia renal y niños^{16,41}.

Alternativas a la TSA

La recuperación de las cifras de Hb por medios distintos a la TSA contribuiría a la mejoría clínica del paciente y a la reducción de complicaciones y mortalidad, evitando transfusiones innecesarias en muchos casos^{4,16–18,20,28}. La administración de hierro (oral o parenteral) y agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) representan las 2 medidas farmacológicas más empleadas como alternativas eficaces a la TSA^{5,16,52}. Asimismo, los programas de donación autóloga preoperatoria y el empleo de fármacos antifibrinolíticos y hemostáticos han conseguido reducir eficazmente la necesidad de TSA en múltiples disciplinas quirúrgicas (en asociación con ESA y/o ferroterapia adyuvantes)⁵³.

Agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA)

La EPO humana es un polipéptido de 165 aminoácidos sintetizado principalmente en las células peritubulares del intersticio renal en respuesta al descenso del hematocrito, hipoxemia y/o incremento en la afinidad de la Hb por el O₂. La expresión génica de la EPO está regulada por multitud de factores de transcripción, entre los que destaca la vía del factor inducible por hipoxia, activada en respuesta a la hipoxia^{25,54}. La EPO constituye la principal hormona reguladora de la eritropoyesis medular^{3,55}. Distintos tipos de EPO exógena recombinante (rHuEPO), darbepoetina alfa y metoxi polietilenglicol epoetina beta (CERA o *activador continuo del receptor de la EPO*) constituyen los principales agentes eritropoyéticos (ESA) disponibles en el mercado⁵⁴. La administración de rHuEPO, iniciada a principios de la década de los 90, ha demostrado firmemente su eficacia en el tratamiento de la anemia en pacientes nefrológicos, oncológicos, hematológicos, hepatopatías, AEC, anemia asociada al tratamiento del SIDA, anemia del prematuro y en cirugía mayor electiva ortopédica, cardiovascular, digestiva y ginecológica (en programas de donación autóloga o perioperatoria)^{2,5,7,17,53,56–58}. Tras su administración (subcutánea o endovenosa), los ESA imitan los efectos de la EPO endógena y estimulan la eritropoyesis al inhibir la apoptosis de los precursores eritroides y promover su proliferación y maduración^{5,17}. La respuesta clínica (73–96%) se manifiesta en un incremento de los reticulocitos en 3–10 días y de hematíes en 1–2 semanas¹⁷. La intensidad de la respuesta dependerá de la dosis de ESA, enfermedades inflamatorias y/o sistémicas concomitantes y de la disponibilidad de otros sustratos indispensables para la eritropoyesis (hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico)¹⁷. Sin embargo, su uso resulta caro y no está exento de importantes riesgos (HTA, tromboembolismos, hipercaliemia, cefalea, aplasia de células rojas, reacciones cutáneas, síntomas gripales, posibilidad de progresión tumoral y reducción de supervivencia en pacientes neoplásicos (en programas de ESA con Hb target >12 g/dl), exacerbación de la retinopatía diabética, etc.), precisando un ajuste minucioso de la dosis¹⁴. En

España disponemos actualmente de 6 tipos de ESA: epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoetina zeta, darbepoetina alfa y CERA, con diferencias en su composición, afinidad por receptores y vida media^{5,7,54,57}. Se están investigando formas de presentación alternativas de EPO, como vía inhalada e intramuscular⁵⁴. Nuevas y complejas modificaciones de la molécula de EPO, terapia génica y proteínas de fusión, estabilizadores del factor inducible por hipoxia y sustancias miméticas (como Hematide®) representan futuras líneas de investigación y tratamiento en estimulación eritropoyética^{5,7,54}. A pesar de una disminución cualitativa y cuantitativa de la eritropoyesis en pacientes críticos, la médula ósea puede responder a la administración de ESA¹⁶. Sin embargo, los datos disponibles sobre la utilidad de los ESA en pacientes críticos resultan contradictorios⁷. Los primeros ECR sobre el uso de ESA en pacientes críticos (Corwin et al [2002], Silver et al [2006]) demostraron una disminución significativa de las necesidades transfusionales en pacientes tratados con ESA, sin diferencias en términos de morbilidad y mortalidad^{16,59,60}. Corwin et al¹⁴ comprobaron recientemente en un ensayo clínico multicéntrico con 1.460 pacientes críticos que la administración de epoetina alfa (40.000 UI/semana, asociada a hierro) no reducía las necesidades transfusionales ni la mortalidad, excepto en el subgrupo de pacientes traumáticos que recibieron ESA (riesgo ajustado de mortalidad a los 140 días de 0,4). El metaanálisis de Zarychanski et al³⁵ sobre el uso de rHuEPO en 3.326 pacientes críticos (epoetina alfa, mayoritariamente a dosis de 40.000 UI/semana) evidenció una pequeña reducción en el número de transfusiones respecto al grupo control (ahorro <0,5 unidades/paciente), sin impacto sobre la mortalidad, estancia hospitalaria, tiempo en UCI o necesidad de ventilación mecánica, por lo que los autores no recomiendan el uso rutinario de ESA en pacientes críticos. Es posible que una cuidadosa selección de los pacientes y un uso juicioso de los tratamientos coadyuvantes consiga optimizar el tratamiento con ESA en pacientes críticos (aún sin indicación técnica)¹⁶. Las guías EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) y SEOM (*Sociedad Española de Oncología Médica*) sobre el uso de ESA en la anemia en pacientes neoplásicos confirman su eficacia en el incremento de Hb, reducción de necesidades transfusionales (hasta un 50%) y mejora de la calidad de vida, aunque sin datos consistentes que confirmen una ventaja en términos de supervivencia, control local del tumor, tiempo de progresión o intervalo libre de enfermedad⁵². Por otra parte, varios estudios y revisiones recientes (ensayos BEST, ENHANCE, Amgen 2000-0161) evidencian un incremento significativo de tromboembolismo venoso, progresión tumoral locorregional y mortalidad cardiovascular en pacientes afectos de distintas neoplasias en tratamiento con ESA con Hb diana ≥12 g/dl, por lo que diversas autoridades sanitarias recomiendan prudencia respecto a su uso y aconsejan monitorizar la Hb para ajustar con precisión la dosis de ESA que permite evitar la TSA^{52,57,58}. Las recomendaciones (año 2007) de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y *American Society of Hematology* (ASH) sobre el uso de ESA en pacientes oncológicos con anemia asociada al tratamiento quimioterápico incluyen iniciar el tratamiento con ESA subcutáneo ante valores de Hb ≤10 g/dl, monitorizar los depósitos de hierro y administrar suplementos férricos, planteando 12 gr/dl como valor diana de hemoglobina⁸. Todas

Tabla 1 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
Ferrocolinato	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

estas sociedades científicas desaconsejan el uso de ESA en pacientes neoplásicos anémicos sin tratamiento quimioterápico concomitante⁸. De forma similar, varios estudios (CHOIR, CREATE) evidencian un incremento de complicaciones cardiovasculares y mortalidad global en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con ESA con valores diana de Hb >12 g/dl^{5,7}. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) recomienda el uso de ESA en el tratamiento de la anemia sintomática del paciente nefrológico (y neoplásico) para alcanzar y mantener un nivel máximo de Hb de 12 g/dl⁵⁷.

Ferroterapia oral

La administración de suplementos orales de hierro constituye el método menos invasivo de reposición de los depósitos férricos¹⁷. Las distintas sales ferrosas disponibles en el mercado (**tabla 1**) presentan mínimas diferencias respecto a su absorción (tasa 10–15%) y contienen cantidades variables de hierro elemental. La principal desventaja del hierro oral reside en la elevada frecuencia de efectos adversos gastrointestinales (10–40%, en forma de dolor abdominal, pirosis, náuseas/vómitos, estreñimiento o diarrea), con tasas de incumplimiento terapéutico >10–20%^{61–63}. La eficacia del tratamiento depende de su tasa de absorción, condicionada por la cantidad, posología, estado de los depósitos biológicos, actividad eritropoyética y factores intraluminales que interfieran en su absorción³. La absorción oral de hierro representa un proceso que frecuentemente no puede compensar las pérdidas continuas⁶³. Debido al efecto de la hormona hepcidina (regulador clave del metabolismo férrico), la absorción intestinal y la movilización de los depósitos de hierro desde los macrófagos del sistema reticuloendotelial se encuentran profundamente inhibidas en caso de AEC, justificando la ineeficacia de la ferroterapia oral en su tratamiento y la necesidad de recurrir en numerosas ocasiones a vías alternativas de administración (hierro parenteral), asociado o no a ESA^{3,6,63}. El tratamiento con hierro oral (2–3 mg/kg/d o 50–400 mg/d) incrementa las cifras de Hb a partir de la 1.^a–2.^a semana de tratamiento, normalizando las cifras de Hb en 1–4 meses. Es necesario prolongar su administración varios meses (3–6 meses) para llenar los depósitos biológicos. El hierro endovenoso, por el contrario, permite una respuesta medular y una repleción más rápida de los depósitos (1–2 semanas)⁶³.

Hierro parenteral

Desde 1998 el hierro parenteral se ha convertido en un pilar básico del tratamiento de los pacientes con insuficiencia

renal crónica en programas de sustitución renal⁶. Comparada con la ferroterapia oral, la asociación de ESA y hierro endovenoso resulta superior en términos de corrección de la anemia de origen renal, neoplásica, AEC y perioperatoria, y permite retrasar y reducir las dosis de ESA (hasta un 30–70%)^{6,7,17}. Esta interdependencia sinérgica se basa en el requerimiento de unos depósitos férricos adecuados a fin de mantener la saturación de transferrina necesaria para una eritropoyesis hiperestimulada por los ESA. Su óptimo perfil de seguridad (prevalencia de efectos adversos graves de 2,2–5 casos/millón de dosis) y su contrastada eficacia confieren a las actuales formulaciones de hierro parenteral un enorme potencial como arma terapéutica en medicina transfusional, constituyendo una alternativa a la TSA sumamente útil^{17,62}. Globalmente, el hierro endovenoso es más efectivo, predecible, mejor tolerado y mejora más rápidamente la calidad de vida en comparación con los suplementos ferrosos orales⁷. El DFH, característico de la AEC, responde satisfactoriamente a la administración de hierro parenteral⁶³. Existen distintas formulaciones de hierro parenteral disponibles en el mercado (**tabla 2**), con diferencias en sus características físico-químicas y regímenes de dosificación. Algunas presentaciones posibilitan la administración de hierro endovenoso a altas dosis (200–1.000 mg/dosis) o en monodosis (*total dose infusion*), simplificando su posología (reducción del número de dosis y estancia) y acelerando así la restauración de los depósitos férricos y la eritropoyesis^{62,63}. Actualmente se consideran indicaciones de hierro endovenoso: intolerancia, incumplimiento, ineeficacia o imposibilidad de ferroterapia oral, enfermedades malabsortivas o inflamatorias intestinales, DFH y la necesidad de reposición férrica inmediata para una eritropoyesis eficaz (anemia perioperatoria, tratamiento concomitante con ESA, programas de donación autóloga, anemia asociada a neoplasias y quimioterapia, pacientes en programas de tratamiento renal sustitutorio y anemia asociada al embarazo o puerperio)^{6,56,62,63}. Los pacientes críticos presentan un DFH difícilmente corregible con ferroterapia oral. La eritropoyesis inadecuada y la alteración inmunitaria asociadas al DFH pueden beneficiarse de la administración de hierro parenteral, contribuyendo así a un descenso de las necesidades transfusionales y a una potencial reducción de la estancia, parámetros inflamatorios y morbilidad mortalidad (aunque su relación riesgo/beneficio no está claramente definida)¹⁶. El estudio de Van Iperen et al evidenció una tendencia a la reducción de las necesidades transfusionales, respuesta inflamatoria y mortalidad en pacientes críticos con anemia que recibieron hierro sacarosa endovenoso (solo o asociado a ESA)⁶⁴. Georgopoulos

Tabla 2 Preparados de hierro parenteral

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

et al comprobaron un descenso en el porcentaje de transfusiones (y en el número de concentrados empleados) en un grupo de enfermos críticos mediante la administración de hierro endovenoso asociado a ESA (efecto dosis de ESA-dependiente), aunque sin efecto en la estancia en UCI ni en la mortalidad⁶⁵. El trabajo de revisión de Muñoz et al propone una dosis de 50 mg/d (100 mg/d en caso de pacientes sangrantes y/o estimulados por ESA) para cubrir las necesidades eritropoyéticas en pacientes críticos¹⁶.

Otras alternativas

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la AEC han posibilitado el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas¹⁷. El uso de antagonistas de la hepcidina o de mediadores inflamatorios, así como hormonas y citocinas que estimulen la eritropoyesis, constituyen posibles e interesantes estrategias futuras en el tratamiento de la anemia^{3,54}. En el contexto de las especialidades quirúrgicas, aparte de los programas de donación autóloga y sistemas *cell-savers*, disponemos de sustancias antifibrinolíticas y hemostáticas para el manejo de la hemorragia perioperatoria y reducción de las necesidades transfusionales, como aprotinina, desmopresina, ácido ϵ -aminocaproico y ácido tranexámico, con eficacia demostrada en cirugía cardiaca, digestiva y ortopédica, entre otras^{17,18,24}. La aprotinina ejerce un efecto antifibrinolítico basado en la inhibición de enzimas clave de la fibrinolisis y de la cascada inflamatoria^{17,66}. A pesar de haber demostrado su eficacia en cirugía cardiaca y otras especialidades quirúrgicas, su comercialización ha sido suspendida a raíz de un ECR multicéntrico que evidenció un incremento de la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que recibieron aprotinina⁶⁷. La desmopresina, análogo de la hormona antidiurética, ejerce su efecto hemostático incrementando tanto las concentraciones plasmáticas de factor VIII y de Von Willebrand como la adhesión plaquetaria¹⁷. Su posible beneficio en el paciente crítico no está aún esclarecido²⁴. Ácido ϵ -aminocaproico y ácido tranexámico poseen acción antifibrinolítica al inhibir tanto la plasmina como la activación del plasminógeno (el ácido tranexámico posee una acción más prolongada y 6–10 veces más potente), con eficacia demostrada en la reducción de pérdidas hemorrágicas y necesidades transfusionales en disciplinas quirúrgicas^{17,68}. El estudio CRASH-2 (ECR multicéntrico), actualmente en curso, evaluará el efecto del ácido tranexámico en pacientes traumáticos con (o riesgo de) hemorragia significativa en términos de mortalidad y necesidades transfusionales²⁴.

Finalmente, las soluciones artificiales transportadoras de oxígeno (emulsiones de fluorocarbonados y soluciones de Hb artificial) representan prometedoras líneas de investigación en terapia de sustitución sanguínea, aunque los entusiastas resultados iniciales han sido frenados por recientes estudios que suscitan dudas sobre su seguridad, efectos adversos y eficacia clínica^{17,18,47,69}.

Conclusiones

La anemia representa una entidad extremadamente frecuente en pacientes de todas las disciplinas (especialmente, pacientes críticos), precisando un abordaje multidisciplinar y un uso racional e individualizado de los recursos terapéuticos disponibles. La transfusión de sangre alogénica representa una medida rápida y eficaz en su corrección, aunque no exenta de importantes complicaciones y controversias. La TSA debe indicarse de forma individualizada en función de parámetros fisiológicos, no solo ante cifras bajas de Hb. La aplicación de alternativas farmacológicas (ESA, ferroterapia y antifibrinolíticos/hemostáticos), reducción (en número y volumen) de las determinaciones analíticas, programas de donación autóloga y reinfusión sanguínea y el empleo de estrategias transfusionales restrictivas puede conseguir una reducción significativa de la demanda de transfusiones sanguíneas y contribuir a un uso más racional, seguro y eficiente de la TSA.

Conflictivo de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics*. 2008;8:1–8.
2. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1501–10.
3. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*. 2008;112:219–30.
4. 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. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med*. 1999;340:409–17.

5. Fishbane S. Anemia in chronic kidney disease: status of new therapies. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18:112–5.
6. Coyne DW. A comprehensive vision for intravenous iron therapy. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:S14–20.
7. Novak JE, Szczecz LA. Triumph and tragedy: anemia management in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:580–8.
8. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2008;26:132–49.
9. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168:2377–81.
10. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist.* 2002;7:492–508.
11. Blohmer JU, Dunst J, Harrison L, Johnston P, Khayat D, Ludwig H, et al. Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology.* 2005;68:S12–21.
12. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002;288:1499–507.
13. Corwin HL, Shorr AF. Red blood cell transfusion in the critically ill: when is it time to say enough? *Crit Care Med.* 2009;37:2114–6.
14. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2007;357:965–76.
15. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36:1–8.
16. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2007;31:388–98.
17. Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, Fernández Mondéjar E, et al. Documento "Sevilla" de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clin (Barc).* 2006;127:S3–20.
18. Park KW, Chandhok D. Transfusion-associated complications. *Int Anesthesiol Clin.* 2004;42:11–26.
19. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med.* 2003;31:S678–86.
20. Leal-Noval SR, Muñoz M, Campanario A. Transfusión en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2004;28:464–9.
21. Liumbro G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus.* 2009;7:49–64.
22. Madjdpor C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med.* 2006;34:S102–8.
23. Pape A, Stein P, Horn O, Habler O. Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfus.* 2009;7:250–8.
24. 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.
25. Ratcliffe PJ. HIF-1 and HIF-2: working alone or together in hypoxia? *J Clin Invest.* 2007;117:862–5.
26. Gramm J, Smith S, Gamelli RL, Dries DJ. Effect of transfusion on oxygen transport in critically ill patients. *Shock.* 1996;5:190–3.
27. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma.* 2009;67:1439–42.
28. Quintana M, Sánchez M, Leal-Noval SR, García A. Resultados de una encuesta nacional sobre hábito transfusional en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2009;33:8–15.
29. Hébert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC transfusion in the critically ill. *Chest.* 2007;131:1583–90.
30. García-Erce JA, Gomollón F, Muñoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4686–94.
31. 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.
32. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, Marin-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballos A, et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive Care Med.* 2006;32:1733–40.
33. Zygou DA, Nortje J, Hutchinson PJ, Timofeev I, Menon DK, Gupta AK. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37:1074–8.
34. Muñoz M, Romero A, Morales M, Campos A, García-Erce JA, Ramírez G. Iron metabolism, inflammation and anemia in critically ill patients. A cross-sectional study. *Nutr Hosp.* 2005;XX:115–20.
35. Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, Ferguson DA. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2007;177:725–34.
36. Skikne BS. Serum transferring receptor. *Am J Hematol.* 2008;83:872–5.
37. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011–23.
38. Bellamy MC, Gednaey JA. Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet.* 1998;352:1903.
39. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg.* 2009;208:931–7.
40. Sadjadi J, Cureton EL, Twomey P, Victorino GP. Transfusion, not just injury severity, leads to posttrauma infection: a matched cohort study. *Am Surg.* 2009;75:307–12.
41. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg.* 2009;108:759–69.
42. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? *Anesthesiology.* 2008;108:31–9.
43. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood.* 2009;113:3406–17.
44. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, Weber-Schehl M, Brixner V, Busch MP. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion.* 2008;48:1558–66.
45. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med.* 2006;355:1303–5.
46. Taylor C, Cohen H, Mold D, Jones H, Asher D, Cawley C, et al. On behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2008 Annual SHOT Report (2009).
47. Katz EA. Blood transfusion: friend or foe. *AACN Adv Crit Care.* 2009;20:155–63.
48. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med.* 2008;36:3080–4.

49. Lange MM, van Hilt JA, van de Watering LM, Bijnen BA, Roumen RM, Putter H, et al. Leucocyte depletion of perioperative blood transfusion does not affect long-term survival and recurrence in patients with gastrointestinal cancer. *Br J Surg.* 2009;96:734–40.
50. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:1229–39.
51. Nielsen HJ, Reimert CM, Pedersen AN, Brünner N, Edvardsen L, Dybkjaer E, et al. Time-dependent, spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. *Transfusion.* 1996;36:960–5.
52. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 2007;43:258–70.
53. Michaeli B, Ravussin P, Chassot PG. Autologous blood pre-donation and perioperative use of erythropoietin. *Rev Med Suisse.* 2006;2:2662–4.
54. del Vecchio L, Locatelli F. New erythropoiesis-stimulating agents: how innovative are they? *Contrib Nephrol.* 2008;161:255–60.
55. Rossert J, Eckardt KU. Erythropoietin receptors: their role beyond erythropoiesis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2005;20:1025–8.
56. Gasché 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.
57. Epoetinas: nuevas recomendaciones de uso (ref:2008/10,junio). *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2008;32:95–6.
58. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1532–42.
59. 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.
60. 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.
61. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:454–8.
62. Kulnigg S, Stoïnov S, Simanenkov V, Dudař LV, Karnafel W, García 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.
63. Rozen-Zvi B, Gaftor-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gaftor U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:897–906.
64. 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.
65. Georgopoulos D, Matamos D, Routsi C, Michalopoulos A, Margina N, Dimopoulos G, et al. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study. *Crit Care.* 2005;9:R508–15.
66. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth.* 2004;93:842–58.
67. Ferguson 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.
68. 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.
69. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free haemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;299:2304–12.