Revista de Hematología

Rev Hematol Mex 2012;13(4):153-164

Artículo original

Alternativas terapéuticas a las transfusiones de sangre en pacientes graves

Manuel Blas Gallardo-García,* Fernando Gallardo-Pedrajas,** Maria José Cabra-Bellido,*** Pilar Sánchez-Gallegos,**** José Antonio Bondia-Navarro[1]

RESUMEN

Antecedentes: las anemias son las alteraciones hematológicas observadas con más frecuencia en pacientes graves ingresados a las unidades de cuidados intensivos. Las causas más frecuentes son las ferropénicas y las anemias por enfermedades crónicas. El tratamiento con hierro parenteral, con o sin eritropoyetina recombinante humana, como alternativa terapéutica a las transfusiones de sangre alogénicas, puede ser benéfico en estos pacientes y evitar las necesidades y complicaciones de las transfusiones sanguíneas.
Objetivo: evitar las transfusiones alogénicas de sangre y sus posibles complicaciones en pacientes graves y favorecer otras alternativas terapéuticas.
Pacientes y método: estudio retrospectivo efectuado en 167 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos; 150 de ellos recibieron tratamiento quirúrgico de su proceso de base (cáncer) y 17 pacientes sépticos, 11 de ellos intervenidos con urgencia debido al cuadro infeccioso grave (peritonitis, mediastinitis, celulitis, etc.) y 6 pacientes sépticos de causa médica (meningitis bacteriana por bacterias grampositivas y gramnegativas y hongos).
A todos los pacientes, a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, se les realizó hemograma completo (fórmula y recuento celular), sideremia, ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina (IST) e índices eritrocitarios clásicos y puntuación del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II). La muestra se desglosó en dos grupos: pacientes quirúrgicos (n = 150) y pacientes sépticos, médicos-quirúrgicos (n = 17; 6 y 11 respectivamente).
Resultados: se observó anemia (cifra de hemoglobina < 12.5 g/dL) en 60.4% de los pacientes, 89 pacientes quirúrgicos (89/150, 59.3%) y en 12 pacientes sépticos (12/17, 70.5%). En cuanto a severidad de la anemia en 18 pacientes fue grave (hemoglobina inferior a 10 g/dL y 83 pacientes con anemia moderada (cifra de hemoglobina entre 10 y 12.4 g/dL). En el grupo de pacientes quirúrgicos, junto con los hallazgos analíticos de la anemia, también se observaron bajas concentraciones de hierro (sideremia) y niveles bajos de saturación de transferrina (SAT%) y normales o altos de ferritina sérica. En los pacientes sépticos, junto con la anemia referida, se encontraron cifras bajas de hierro, de SAT% y concentraciones muy elevadas de ferritina sérica en relación con el grupo quirúrgico (p< 0.0001).
A cuatro pacientes (tres post operados y uno con patología séptica) se les transfundieron concentrados de hematíes, con cifras de hemoglobina media pre-transfusional de 8.7 g/dL, sin ningún tipo de complicaciones posteriores a la transfusión.
Se indicó tratamiento ferroterápico (200 mg de hierro en perfusión continua, durante 90 minutos) a nueve pacientes quirúrgicos anémicos (9/89:10.1%) con muy bajas concentraciones de ferritina (ferritina media plasmática de 16±7 ng/mL) y con bajos niveles de SAT% (<20 %) en 56.2% de los pacientes. Se observó mejoría de la cifra de hemoglobina después del tratamiento ferroterápico, del orden de 0.6 a 0.7 g/dL, y sin ningún tipo de complicaciones debidas al tratamiento.
En los pacientes sépticos, anémicos (12/17; 70.5%), con niveles bajos de SAT% (< 20 %) debido a concentraciones medias de ferritina sérica muy altas (476 ± 351 ng/mL) no se dio tratamiento ferroterápico.
Como otros hallazgos analizados, comentar las bajas concentraciones de hierro (<50 ng/dL) en los pacientes quirúrgicos (66.3%) y sépticos (75%), el déficit funcional de hierro (DFH: incapacidad para usar el hierro eficientemente para la eritropoyesis, a pesar de tener depósitos adecuados de hierro) en 19 y 66.7% de los pacientes quirúrgicos y sépticos, respectivamente y de anemia de tipo mixto (AF + AEC) en los pacientes anémicos intervenidos de su cáncer (26.9%) y en los pacientes sépticos (8.3%), de causa quirúrgica o médica.
El APACHE II, la edad media y la estancia media de los pacientes sépticos fue significativamente mayor (p<0.0001) que la del grupo de pacientes quirúrgicos.
Fallecieron cuatro pacientes, dos en el grupo quirúrgico y dos en el grupo séptico, cuyo APACHE II y estancia media hospitalaria fue superior a la de los supervivientes.
Conclusiones: las anemias son un problema muy común en los pacientes graves ingresados en las unidades de cuidados intensivos, que suelen ser hipoproliferativas de tipo ferropénico (AF) o anemia de pacientes críticos (APC), hematológicamente similar a las anemias de las enfermedades crónicas (AEC). Como alternativa terapéutica a las transfusiones alogénicas de sangre el tratamiento ferroterápico por vía parenteral (con o sin eritropoyetina humana recombinante) puede prevenir o reducir las complicaciones y requerimientos de transfusión de los pacientes anémicos graves; se considera una opción terapéutica válida y correcta.
Palabras clave: anemias, transfusiones de hematíes, hierro.

ABSTRACT

Background: Anemias are blood disorders most often seen in critically ill patients admitted to intensive care units. The most frequent causes are the type iron deficiency and anemia of chronic disease. Parenteral iron therapy, with / without recombinant human erythropoietin as a therapeutic alternative to allogeneic blood transfusions can be beneficial in these patients, avoiding the need and complications of blood transfusion.

Objective: To prevent allogeneic blood transfusions (TSA) and post-transfusion complications in critically ills patients admitted to the ICU and to promote other alternative therapies.

Patients and methods: We studied 167 patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU), 150 of them underwent surgical treatment of his basic pathologic process (cancer) and 17 septic patients, 11 of them were operated urgently due to infections severe (peritonitis, mediastinitis, cellulitis ...) and 6 patients with medical septic etiology (bacterial meningitis caused by Gram. (+), Gram. (-), fungi).

All patients were being admitted to the unit, we made complete blood count (formula and cell count), serum iron, ferritin, transferrin, transferrin saturation index (TSI) and red cell index and performed classical score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II).

The sample was split into two groups: surgical patients (n = 150) and septic patients (n = 17).

Results. Anemia (hemoglobin <12.5 g/dL) was found in 60.4% of all patients, 89 surgical patients (89/150, 59.3%) and 12 septic patients (12/17, 70.5%).The severity of anemia was 18 patients with severe anemia (hemoglobin < 10 g/dL and 83 patients with moderate anemia (hemoglobin between 10 and 12.4 g/ dL). In the group of surgical patients, along with laboratory findings of anemia, was observed also low iron levels (serum iron), transferrin, transferrin saturation (SAT %) and low, normal or high serum ferritin.

In septic patients, referred with anemia, we found low levels of iron, transferrin, SAT%, and very high serum ferritin levels in relation to the surgical group. (p <0.0001). Four patients received transfusion of packed red blood cells, with mean hemoglobin pre-transfusion of 8.7 g/dL, without any post-transfusion complications. Ferroterapic treatment was performed (200 mg of iron in continuous perfusion for 90 minutes) in 9 anemic surgical patients (9/89: 10.1%) with very low levels of ferritin (mean ferritin plasma 16 ± 7 ng / mL) and low SAT% (<20%) noting improvement in hemoglobin the order of 0.6 to 0.7 g/dL, without any complications to treatment.

No ferroterapic treatment was performed in anemic septic patients, with low SAT% (<20%) with mean ferritin levels very high (476 ± 351 ng / mL).

Other findings was the low iron levels in surgical patients (66.3%) and septic (75%), the presence of functional iron deficiency (FID) in 19% and 66.7 % of surgical and septic patients, respectively, and the presence of mixed type anemia (F.A + A.E.C) in anemic patients (26.9%) and septic patients groups (8.3%).

The APACHE II, the mean age and stay of septic patients was significantly higher (p<0.0001) than the group of surgical patients.

Four patients died, two in the surgical group and two in the septic group, who's APACHE II and mean hospital stay was greater than that of the survivors.

Conclusions: Anemia's are a very common problem in critically ills patients admitted to UCI´s, basically iron deficiency anemia (A.F) or anemia of critically ill patients (A.P.C), hematologically similar to the anemia of chronic disease (A.E.C). As a therapeutic alternative to allogeneic blood transfusions (TSA), ferroterapic treatment, (with / without recombinant human erythropoietin) can prevent or reduce the transfusion requirements in anemic patients admitted to the ICU, avoiding the needs and complications of red blood cells transfusion, considering this treatment a valid and correct therapeutic option.

Key words: Anemia. Red cell transfusions, Iron.

* Doctor en Medicina. Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga, España.

** Cirujano especialista en Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Regional Universitario de A Coruña.

*** Profesora titular de Cirugía. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología, Universidad de Málaga.

**** Profesor titular de Cirugía. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

[1] Departamento de Medicina de Familia. Hospital Regional Universitario de A Coruña.

Correspondencia: Dr. Manuel Blas Gallardo García. Servicio de Cuidados Intensivos. UCI. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Las palmeras del limonar 27-7º A. Málaga 29016 España. Correo electrónico: mbgallardogarcia@hotmail.com

Recibido: julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Gallardo-García MB, Gallardo-Pedrajas F, Cabra-Bellido MJ, Sánchez-Gallegos P, Bondia-Navarro JA. Alternativas terapéuticas a las transfusiones de sangre en pacientes graves. Rev Hematol Mex 2012;13(4):153-164.

www.nietoeditores.com.mx

Las anemias son un problema común en los pacientes graves ingresados a las unidades de cuidados intensivos y es la alteración hematológica que con más frecuencia se observa en estas unidades, que llega a manifestarse en 60% de los pacientes y, si se toma a valores inferiores a 10 g/dL de hemoglobina, se observa en 35% de los pacientes ingresados.

Las causas más frecuentes de estas anemias hipoproliferativas son las anemias ferropénicas (A.F) y las anemias por enfermedades crónicas (AEC), bien por procesos inflamatorios, tumorales o infecciosos.[1-10]

Estas observaciones llevaron a estudiar la prevalencia de anemia moderada (hemoglobina entre 10-12.4 g/dL) y anemia grave (hemoglobina <10 g/d), la valoración de las determinaciones analíticas del hemograma, hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de transferrina (IST), los índices eritrocitarios clásicos: volumen cor-

puscular medio (VCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), la puntuación del APACHE II a su ingreso y la estancia media en la unidad, en un grupo de pacientes quirúrgicos y de pacientes sépticos y valorar las indicaciones transfusionales ó bien utilizar otras opciones terapéuticas, como la administración de hierro por vía parenteral, para la corrección de estas anemias, evitando los problemas y complicaciones postransfusionales.

Pacientes y grupos: Se estudian 167 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Universitario "Carlos Haya", de Málaga, de los cuales, 161 pacientes fueron intervenidos, bien de forma programada de su proceso de base (cáncer n:150) y 11 pacientes intervenidos urgentemente por cuadro quirúrgico séptico (peritonitis, mediastinitis, celulitis,…) y 6 pacientes mas se estudiaron por procesos médicos sépticos graves (meningitis por Gram. (+), (-), hongos), (n:17).

La muestra se dividió en dos grupos:

Pacientes quirúrgicos , n: 150.

Pacientes sépticos, de etiología quirúrgica y/o medica, n: 17 (11/6 respectivamente).

Se excluyeron del estudio los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos ó hematológicos, con insuficiencia hepática, renal (aguda ó crónica agudizada), politraumatizados, embarazadas, con tratamiento anticoagulantes previos, con hemorragia activa con ó sin repercusión hemodinámica y en pacientes con desordenes malignos hematológicos.

Parámetros clínicos y analíticos: A todos los pacientes se les realizo a su ingreso en la unidad, hemograma completo (formula y recuento celular) y determinaciones de sideremia (hierro), ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina e índices eritrocitarios (VCM y CHCM) y se realizó la puntuación del APACHE ll. Se calculó la estancia media de los pacientes, las indicaciones y necesidades de transfusión de sangre y el número de pacientes transfundidos, se valoraron las complicaciones posteriores a la transfusión y las alternativas terapéuticas que ofrecen al tratamiento de las anemias de los pacientes graves ingresados en unidades de terapia intensiva.

El punto de corte de la hemoglobina y de los rangos normales de hierro, ferritina, transferrina, saturación de la misma (SAT%) e índices eritrocitarios (VCM y CHCM) utilizados en esta investigación son los valores de referencia del laboratorio de nuestro hospital.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS v 14.0. Las variables cuantitativas se expresan como el valor medio más menos la desviación estándar (media ± DE) de *n* valores o el error estándar de la media (media ± sem).

Las variables cualitativas se expresan en forma de frecuencia y de porcentajes de incidencias (%) de *n* valores.

Se utilizó la prueba de la χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher para el contraste de variables categóricas, la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas no relacionadas y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para las variables cuantitativas relacionadas.

En el caso de las variables cuantitativas se realizó comparación entre grupos con χ^2. En todos los casos se consideró la existencia de significación estadística cuando la *p* resultante del contraste de hipótesis fue inferior a 0.05.

Resultados: se analizaron 161 pacientes quirúrgicos graves ingresados a la unidad, de los que 150 ingresaron de forma programada luego de ser intervenidos quirúrgicamente de su proceso de base (cáncer) y 11 por una urgencia, por cuadro séptico quirúrgico y seis pacientes más por un cuadro séptico de origen médico (total 167 pacientes).

La muestra se desglosó en dos grupos:

1) Pacientes quirúrgicos n = 150.

2) Pacientes sépticos (quirúrgicos, médicos o ambos) n = 17.

Pacientes quirúrgicos: ingresaron 99 hombres y 51 mujeres, con edad media de 53 ± 14. La estancia media de los pacientes fue de 1.69 ± 1 días y su APACHE II medio fue de 9.90 ± 3.

Pacientes sépticos: ingresaron 14 hombres y 3 mujeres, con edad media de 50 ± 6. La estancia media fue de 5.24 ± 7 días y su APACHE II de 11.76 ± 6.

Los motivos de ingresos quirúrgicos y sépticos se señalan en los Cuadros 1 y 2

En el grupo de pacientes neuroquirúrgicos, los procesos tumorales fueron:

- meningioma (19), glioblastoma multiforme (15), astrocitomas (12), adenomas hipofisarios (5), neurinoma del acústico (5), tumores quísticos cerebrales (3), tumores cerebelosos (3), ependimoma ventricular (2), craneofaringioma (1), cordoma del clivus (1), metástasis cerebelosa de melanoma (1), otros (3).

En el grupo de pacientes de cirugía torácica, los procesos tumorales fueron:

Cuadro 1. Grupo de pacientes quirúrgicos (n = 150)

	n	*Cáncer*	*Otro padecimiento quirúrgico*
Neurocirugía	70	67	3
Cirugía torácica	50	48	2
Cirugía máxilo-facial	18	18	0
Cirugía cardiovascular	9	0	9
Otro tipo de cirugía	3	3	0
Total	150	136	14

- neumectomía derecha (2) e izquierda (2), lobectomías pulmonares con linfadenectomía mediastínica (34 pacientes: del LSD (14), LSI (10), LII (7), LID (3) por cáncer de pulmón. Timectomía por timoma (3), adenoma bronquial (2), carcinoide del LII (1), cáncer papilar, schwanoma, metástasis bronquial y tumor mesenquimal (4), otros (2).

En el grupo de pacientes de cirugía maxilofacial, los tumores fueron:

- cáncer del trígono, suelo de la boca y encías (7), cáncer de lengua (glosectomías) (6), cáncer de parótida derecha (1), ameloblastoma (1), otros (granulomas, osteotomías bi-maxilar y bi-mandibular) (3).

En el grupo de cirugía cardiovascular:

- cirugía vascular con puente aortobifemoral (3), endoprótesis aórtica-abdominal por aneurisma de aorta abdominal (2) y endarterectomía carotídea derecha (1).

Cirugía de válvula mitral (2) y de revascularización miocárdica (1).

En tres pacientes más se realizaron otros tipos de cirugía, como esófago-gastrectomía total por cáncer de esófago inferior, resección de cáncer de colon y resección de cáncer epidermoide del pie izquierdo y reconstrucción del mismo.

Grupo de pacientes sépticos: en número de 17 enfermos, 9 con infección del sistema nervioso central (meningitis por gérmenes gramnegativos y grampositivos, absceso cerebral, etc.), 3 con peritonitis aguda, 3 con celulitis odontógena y 2 pacientes por otros procesos infecciosos.

Los gérmenes responsables fueron: por gramnegativos en 5 pacientes (*E. coli, Klebsiella pneumonie, Haemophylus influence,* meningococo del grupo *C, Proteus mirabilis),* por grampositivos y anaerobios en 4 pacientes *(*neumococo, estreptococo, peptoestreptococo, *Streptococcus viridans),* hongos *(Cladophialosphora bantani)* en un paciente e infección con cultivos negativos en dos pacientes.

En el Cuadro 3 se reflejan las características demográficas y analíticas de los pacientes quirúrgicos y sépticos estudiados. El grado de severidad de la anemia (<10, 10 -12.4 g/dL de hemoglobina) junto con las determinaciones analíticas realizadas se refleja en el Cuadro 4.

Cuatro pacientes se transfundieron con concentrado de hematíes, con cifras de hemoglobina media pre--transfusional de 8.7 g/dL, tres del grupo quirúrgico y un

Cuadro 2. Grupo de pacientes sépticos (*n* = 17)

Sistema/localizacio	*n*	*Etiología n*	*Germen responsable*	*Respuesta Inflm Sistm*
Sistema nervioso central	9	Meningitis bacteriana/2	*Meningococo grupo C*	
		Meningitis x gram -	*Neumococos*	
		Postoperatoria/2	*E. Coli.*	
		Meningitis linfocitaria/1	*Klepsiella Pneumonie*	Si *
		Absceso cerebral/3		
			Neumococo	
			Cladophiafohora bantiani (micosis)	
		Empiemacerebral/1	*Proteus mirabilis*	
Digestivo	3	Apendicits retrocec		
		Dehisc sutura colon		
		Hernia incarcerda		
Maxilo-facial	3	Celulitis odontógena/3	*Estreptococo parasanguis+peptoestreptoc oco+lactococo*	
Torácica	1	Mediastinitis necrotizante	*Estreptococo viridans*	Si *
Otros	1	Epiglotitis aguda	*Hemofilus influenza*	

* Fallecidos.

Cuadro 3. Características demográficas y analíticas de los pacientes quirúrgicos sépticos

	Quirúrgico	*Sépticos*	*Rango normales*
Pacientes (n)	150	17	
Edad (años)	53 ± 14	50 ± 16	
Sexo (M/H)	51/99	3/14	
Hemoglobina g/dL	11.9 ±1.7 *	11.7 ± 1.6 *	12.5 -16.5 g/dL
Hierro	51 ± 37 *	39 ± 46 *	50 -150 µg/dL
Ferritina	202 ± 220 *	476 ± 351 *	30 -244 ng/mL
Transferrina	190 ± 47 *	153 ± 52 *	200 - 360 mg/dL
SAT%	22 ± 16 *	20 ± 23 *	20 – 50 %

En el grupo de pacientes sépticos, se observan las alteraciones analíticas mas severas y patológicas en las cifras de hemoglobina y del metabolismo del hierro, (hiposideremia, SAT% bajas, trastornos muy llamativos de la ferritina serica, con cifras muy altas, (p< 0.0001) y una mayor caída en la cifra de hemoglobina y transferrina (p< 0.0001) en relación al grupo quirúrgico.
Los pacientes sépticos presentaron unos niveles de ferritina mas elevado que la de los pacientes quirúrgicos (p<0.0001) (e.s).
El * indica diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Cuadro 4. Grado de severidad de la anemia (anemia grave, hemoglobina < 10 g/dL y moderada entre 10-12.4 g/dL) y determinaciones analíticas del metabolismo del hierro.

Hemoglobina g/dL	*< 10 g / dL*	*10-12.4 g / dL*	*Rangos normales*
n pacientes quirúrgicos (%) (89 anémicos/59.3%)	16	73	
n Pacientes sépticos (%) (12 anémicos/70.5%)	2	10	
Hierro (µg/dL)	33 ± 23 *	49 ± 39 *	50 -150 µg/dL
Ferritina (ng/mL)	186 ± 238	235 ± 385	30 - 244 ng/ml
Transferrina mg/dL	177 ± 49 *	185 ± 56 *	200 - 360 mg/dL.
SAT%	15 ± 10 *	22 ± 18 *	20 – 50 %
VCM (fL)	87 ± 4 *	90 ± 6 *	80 - 98 fL
CHCM (pg)	34 ± 2	33 ± 1	30 – 35 pg

Las concentraciones de hierro, transferrina y saturación de la misma (SAT%) y los valores del VCM eran significativamente mayores en el estrato de hemoglobina de 10-12.4 g/dL que en los pacientes con hemoglobina <10 g/dL, (p<0.011), mientras que no aparecieron diferencias en las concentraciones de ferritina o en los valores de la CHCM en función del nivel de hemoglobina. Los valores muestran la media ± SD de cada grupo. Los asteriscos indican diferencias significativas entre los grupos analizados.
* p < 0.05 entre grupos.

paciente séptico. No hubo ninguna complicación posterior a la transfusión.

Los resultados de las variables analíticas de los pacientes oncológicos intervenidos, con anemia y tratamiento ferroterápico administrado, se refleja en los Cuadros 5 y 6 y Figura 1, donde también se exponen los hallazgos encontrados de sideremia, *"desaturación*" de la transferrina (menos de 20%), las ferropenias severas (ferritina sérica menor de 30 ng/mL), el déficit funcional de hierro (DFH = SAT % < 20% + ferritina > 100 ng/mL) y las anemias mixtas (AF + AEC), (SAT% < 20% + ferritina entre 30-100 ng/mL).

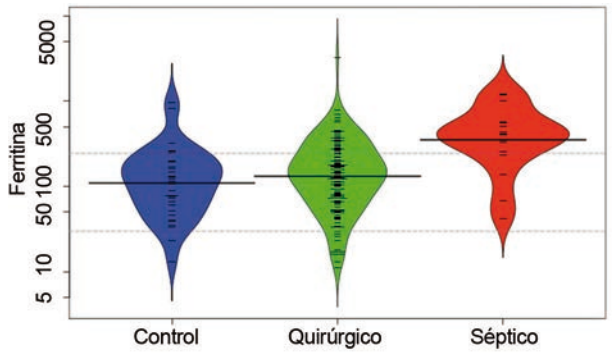
Cuadro 5. Pacientes oncológicos intervenidos (grupo quirúrgico) con anemia (n = 89/150). Tratamiento con hierro

Variables analíticas	*n (%)*	*Tratamiento con hierro*
Hierro < 50 ng/dL	59 (66.3%)	No
Desaturacion transferrina (SAT% < 20%).	50 (56.2%)	No
Ferropenias Ferritina < 30 ng/mL	9 (10.1%). Media ferritina:16 ± 7ng/mL	9 tratamiento con hierro (200 mg Fe en p.c).
Déficit funcional de hierro. SAT% < 20% + ferritina > 100 ng/mL.	17 (19%)	No
Anemia mixta. SAT% < 20% + ferritina 30 -100 ng/mL	24 (26.9%)	No

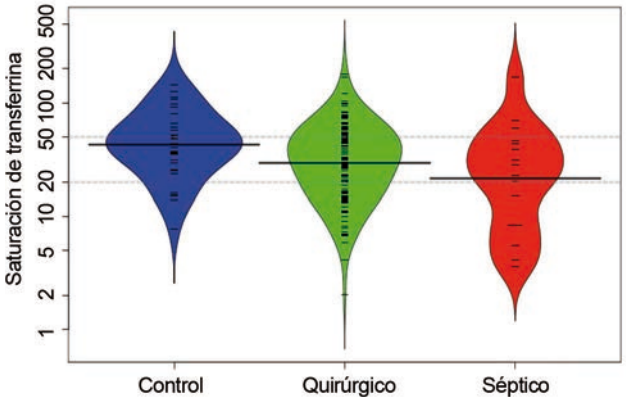
Cuadro 6. Pacientes sépticos, de origen quirúrgico o médico, con anemia (n = 12/17 pacientes). Tratamiento con hierro

Variables analíticas	*n (%)*	*Tratamiento con hierro*
Hierro < 50 ng/dL	9 (75%)	No
Desaturación transferrina (SAT% < 20%).	9 (75%)	No
Ferropenias. Ferritina < 30 ng/mL	0 pacientes (0%) Med ferritina: 476 ± 351	No
Déficit funcional de hierro. (SAT% < 20% + ferritina > 100 ng/mL).	8 (66.7%)	No
Anemia mixta. (SAT% < 20% + ferritina 30 -100 ng/mL).	1 (8.3%).	No

Se realizaron nueve tratamientos ferroterápicos con 200 mg de hierro por vía intravenosa en perfusión continua, pasados en 90 minutos, con mejoría de la cifra de hemoglobina entre 0.6 y 0.7 g/dL post-tratamiento ferroterápico.



Ferritina: En un grupo control. Valores normales.
Niveles normales/altos en los pacientes quirúrgicos y muy elevados, en los pacientes sépticos (e.s).



Saturación de transferrina (SAT %): en un grupo control: valores normales.
Niveles en los pacientes quirúrgicos y más llamativo y bajo, en los pacientes sépticos.

Figura 1. Concentraciones de ferritina y de saturación de transferrina (SAT%) en pacientes quirúrgicos y sépticos

La edad media, el APACHE II, las estancias medias de los pacientes quirúrgicos y sépticos y las transfusiones hemáticas realizadas se reflejan en el Cuadro 7.

Fallecieron cuatro pacientes, dos del grupo quirúrgico y dos pacientes sépticos, por cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, con hipoxemia resistente en dos pacientes y cuadro de respuesta inflamatoria sistémica y fracaso multisistémico (SRIS/FMS) en los otros dos.

DISCUSIÓN

La anemia es un problema común en los pacientes graves y es la alteración hematológica observada con más frecuencia en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Muchos de estos pacientes padecen anemia al ingreso a la unidad, que se mantiene e incluso agrava a lo largo de su estancia. [3,8,11-22, 42] El propio proceso que indica el ingreso a la unidad puede ser el desencadenante de la anemia (traumatismos, hemorragias digestivas masivas de cualquier causa, crisis hemolíticas graves, etc.) pero, incluso, pacientes graves sin estas condiciones patológicas, están amenazados de sufrir anemia.

En el proceso inflamatorio (cáncer, cirugía, infecciones graves, agresiones, etc.), la distribución del hierro está alterada, con disminución del hierro sérico y aumento del hierro almacenado. Esta alteración del metabolismo del hierro juega un papel central en el inicio de la anemia. Lo común es que el proceso inflamatorio o de agresión se asocie con baja concentración de hierro sérico, altas concentraciones de ferritina (la proteína responsable del almacenamiento del hierro) y baja concentración de la transferrina (la principal glucoproteína transportadora de

Cuadro 7. APACHE II y estancias medias de los pacientes quirúrgicos y sépticos

	n	*Edad media*	*APACHE II*	*Estancia media*	*Transfusiones n %*
Quirúrgicos	150	53 ± 14	9,90 ± 3	1.69 ± 1	3 (2%) *
Sépticos	17	50 ± 16	11.76 ± 6	5.24 ± 7	1 (5.9%) *

El APACHE II y la estancia media de los pacientes sépticos es significativamente mayor (p< 0.0001) que la de los pacientes quirúrgicos. Se transfundieron con concentrados de hematíes a 4 pacientes, con cifras de hemoglobina media pretransfusional de 8,7 g/dL, tres pacientes del grupo quirúrgico y un paciente séptico.
* En el postoperatorio de cirugía torácica (3) y en un enfermo séptico, con mediastinitis necrotizante por estreptococo viridans, intervenido quirúrgicamente.

hierro). Esta reacción de nuestro organismo está dirigida a "detener" a las bacterias y huéspedes patógenos del hierro nutricional que requieren para su desarrollo biológico. En los pacientes con cuadro de sepsis grave en sus distintas manifestaciones clínicas también está alterado el metabolismo del hierro relacionado con el estado inflamatorio.[3, 4, 6-9, 13, 20, 23, 37, 42]

La causa de las anemias de los pacientes graves es multifactorial y sumamente compleja. Distintos factores contribuyen a la aparición de estas anemias.[1,2,8,9,18,23]

1. Extracciones reiteradas con fines diagnósticos. En 1986, la cuantía de las muestras de sangre para las pruebas de laboratorio era de 65 mL/día/ paciente. En 1996, esta cuantía era de 62 mL/día/ paciente. En el año 2003 la media para muestras analíticas era de 40 mL/día, incluidas las muestras para cultivos bacteriológicos. Se tiende a disminuir dichas muestras por los avances técnicos, de equipamientos y metodológicos. Hoy en día, con las nuevas técnicas de laboratorio y con necesidad de poca cantidad de sangre para la analítica y de los procedimientos de monitorización de los pacientes, han disminuido bastante las cifras de extracciones, tanto en su número como en el volumen de la muestra de sangre extraída. Existen sistemas cerrados de extracción de muestras, donde no se desecha sangre y se minimizan las pérdidas hemáticas. Por ello puede decirse que la muestra de sangre no tiene mayor repercusión en la anemia y los requerimientos de transfusiones hemáticas en los pacientes graves con estancias prolongadas.[13,16,18]
2. Sangrado oculto por el tubo digestivo como primera causa de ingreso hospitalario o como complicación durante la estancia en la unidad (úlcera de estrés, gastritis hemorrágicas, erosiones-lesiones agudas por SNG, etc.). Hoy en día, esta patología ha disminuido mucho gracias a los fármacos antiulcerosos de eficacia comprobada, como antiácidos, omeprazol, etc.
3. Pérdidas sanguíneas tras los procedimientos quirúrgicos. La técnica quirúrgica cada día es más cuidadosa de la hemostasia y hay cirugía mínimamente sangrante, como por ejemplo la laparoscópica. En la actualidad también las técnicas anestésicas consiguen muy buenos balances y equilibrios hidroelectrolíticos y de política transfusional.
4. Alteración en el metabolismo del hierro: en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se origina en los pacientes graves, se elevan las concentraciones de ferritina sérica, con disminución de la transferrina y saturación de la misma y de la concentración plasmática de hierro. La absorción intestinal del hierro se reduce y el hierro es secuestrado en los macrófagos del SRE.[10,17,25,38,41]
5. Eritropoyesis ineficaz, con deficiencia de ácido fólico, vitamina B-12 y descenso de las concentraciones de eritropoyetina, que es el mayor regulador humoral de la formación de hematíes. La insuficiencia de la respuesta eritropoyética puede deberse a:[18]
   - Inhibición directa de la eritropoyesis por mediadores proinflamatorios circulantes, las citocinas, por ejemplo, interleucinas: IL-1β, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a), el factor de crecimiento ß, interferón gamma (IFN-g), y quizá la IL-8, que también inhiben la producción de hematíes por la médula ósea y, consecuentemente, favorece la anemia.[13, 25,38]
   - Disminución de la oferta de hierro para la eritropoyesis.[13]
   - Inapropiados (bajos) concentraciones séricas de eritropoyetina (EPO). El riñón es el principal órgano productor de eritropoyetina, pero el hígado también la produce. Durante la eritropoyesis actúa en la médula ósea provocando la diferenciación final a hematíes. La anemia, la hipoxia y la disminución del contenido arterial de oxígeno son los mayores estímulos para la producción de eritropoyetina.[1,11,13,17,25]
   - La inflamación y la infección son causas conocidas de resistencia a la eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con rHuEPO.[18]
   - Defectuosa respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina, con limitada reticulocitosis en respuesta a la anemia.[1]
   - Las elevadas concentraciones de citocinas proinflamatorias comentados que suprimen el estímulo de la hipoxemia tisular. Esto, junto con la limitación de la producción de eritropoyetina endógena y a las alteraciones en el metabolismo del hierro, contribuyen a la anemia.[2,10,13,17, 23, 25, 26, 39, 41]
   - Las citocinas asociadas con la inflamación son producidas por una gran variedad de células, pero

las fuentes más importantes de estas moléculas son los macrófagos y los monocitos en los lugares inflamatorios. Muchas citocinas pueden regular la producción de otras citocinas y de receptores de citocinas (por ejemplo, el factor de necrosis tumoral alfa es el estimulador mayor de la producción de IL-1 en los pacientes con artritis reumatoide). La hipoferremiase produce más por el secuestro de hierro en los macrófagos reticuloendoteliales en respuesta a las citocinas asociadas con la inflamación. Las medidas de las citocinas plasmáticas son muy difíciles de obtener debido a su corta vida media en el plasma y a la coexistencia de factores bloqueadores. También son determinaciones caras, con una limitada oferta y con ausencia de estandarización y homologación analítica por los laboratorios.[45]

6. Hiperplasia histiocítica con eritrofagocitosis. Los procesos hemofagocíticos coexisten incluso en 67% de los enfermos que fallecen en estas unidades. La sepsis y las propias transfusiones sanguíneas son dos factores que actúan sinérgicamente para desatar este proceso. Su relevancia clínica es discutible pero, sin duda, en cierta medida afecta a los procesos hemopoyéticos medulares. Durante el proceso de la inflamación realizado por los macrófagos reticuloendoteliales, que conduce a disminución de la vida media del hematíe, junto con un daño anticipado a los hematíes, y que está mediado por citocinas, por radicales libres de oxígeno (superóxido) y de oxido nítrico (NO), también aumenta la eritrofagocitosis.[26,27]
7. Acción de la hormona hepática hepcidina en las anemias. Es la hormona reguladora del hierro, que inhibe la absorción intestinal de este elemento y la excreción del mismo por los macrófagos reticuloendoteliales, por inhibición de la ferroportina-1.[41]
8. La anemia es común en los síndromes sépticos y es una "anemia de activación inmunitaria".[2,11]
9. Otros factores que contribuyen a las anemias en los pacientes quirúrgicos graves son los tratamientos quimioterápicos (oncológicos), los procesos médicos crónicos, las coagulopatías, las hemólisis asociadas con patógenos, el hipoadrenalismo, el déficit de folatos y de vitamina B-12 y las deficiencias nutricionales.[2,17,43]
10. Las causas más frecuentes de anemia en los pacientes quirúrgicos son las anemias ferropénicas y las anemias por enfermedades crónicas, muy similar o igual a las anemias "agudas por inflamación" o a las anemias de los pacientes críticos.[5,10,15,17,42]

¿Deben tratarse las anemias de los pacientes graves ingresados en estas unidades?

Nosotros entendemos que **sí** y por varios motivos:

1. La situación de anemia es mortal *per se*. La anemia es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad. Esta situación clínica incrementa el gasto cardiaco para poder mantener la liberación de oxígeno sistémico a las células y los tejidos.[14,27, 44,46]
2. La anemia es un marcador de pobre pronóstico en las condiciones de la enfermedad de base (cáncer, infecciones severas, enfermedad renal o hepática crónica, insuficiencia cardiaca, EPOC, etc.) y la valoración del hematócrito de entrada en los pacientes ingresados en estas unidades es un parámetro de gravedad objetivo en el sistema de puntuación de APACHE II.
3. La anemia de los pacientes graves ocasiona defectos en la oxigenación de los tejidos (hipoxia) que desempeñan un papel importante en la patogenia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de la insuficiencia multiorgánica (FMS), como causa de muerte en estos pacientes y, por tanto, debe evitarse o tratarse.
4. La consecuencia fisiopatológica de la anemia es la reducción en la capacidad de transportar oxígeno por la sangre, con inadecuada oxigenación de las células y los tejidos y eventual isquemia de los órganos (vasoconstricción por hipoxia).

¿Cuáles son las alternativas u opciones terapéuticas que pueden utilizarse en estos pacientes anémicos ingresados en las unidades de cuidados intensivos?

El tratamiento de las anemias ferropénicas, por enfermedades crónicas, por anemias hipoproliferativas o de otro tipo, se basa en:

1. Tratamiento de las enfermedades subyacentes como tratamiento prioritario, si es posible.
2. Transfusiones sanguíneas.
3. Suplementos de hierro.
4. Agentes eritropoyéticos (epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina alfa).

La transfusión de sangre es un tratamiento para corregir, a corto término, las anemias que ponen en peligro de muerte al paciente.[10]

La finalidad de la transfusión sanguínea no debe ser el transporte de oxígeno, sino el consumo de éste, con el fin de mantener la oxigenación celular. Es más importante mantener la perfusión tisular y el consumo de oxígeno, que el transporte o la distribución del mismo que puede restaurarse o mejorar con la administración de fluidos o con transfusiones sanguíneas.[23,26,30]

Existen riesgos transfusionales de tipo hemolíticos agudos (1/250,000-1/1,000,000 de unidades transfundidas (U) y reacciones hemolíticas retardadas (1/1,000 unidades) junto con los riesgos de trasmisión de infecciones postransfusionales (hepatitis A: frecuencia estimada: 1/1,000,000 de unidades; hepatitis B: 1/30,000 U; hepatitis C: 1/30-250,000 U; VIH: 1/200-2,600,000 U; parvovirus B-19: 1/100,000 U; contaminaciones bacterianas: 1/500,000 U; infecciones por CMV, priones, etc. Estos, son hechos a tener en cuenta.

También las alteraciones inmunológicas expresadas en lesión pulmonar aguda postransfusional (TRALI): 1/5,000 U, que ocurre en las primeras horas (1-6 horas) después de la transfusión, con fiebre, disnea, hipoxemia, hipotensión arterial, edema pulmonar bilateral y necesidad de ventilación mecánica asistida y que para algunos autores es la tercera causa de muerte relacionada con la transfusión[23] y la inmunodepresión relacionada con transfusiones (TRIM)[2,10,36] deben tenerse en cuenta.

TAGVHD: (transfusions associated graft vs. host disease). Reacción del injerto contra huésped.

TACO: (transfusions associated circulatory overload), síndrome de sobrecarga de volumen postranfusional. Se da entre 8 a 11% en pacientes ancianos, operados y graves.

Así, pues, resulta aconsejable reducir el número de transfusiones, como estrategia de salud, manteniendo un planteamiento restrictivo de las transfusiones sanguíneas. La mayor parte de los estudios indica que transfundir con hemoglobina mayor de 9 -10 g/dL no implica mejoría alguna; incluso, podría ser perjudicial en determinados subgrupos (menores de 55 años, con APACHE II < 20).

El riesgo-beneficio hace aceptable la transfusión si la hemoglobina está por debajo de 7 g/dL, este dintel es seguro, incluso en pacientes cardiópatas, excepto quizá en casos de cardiopatía isquémica aguda (infarto agudo de miocardio o angina inestable).

Entre 7-9 g/dL no existe un acuerdo generalizado para transfundir. En estos casos es indispensable individualizar en función de la situación clínica del paciente. La anemia se tolera bien, lo que se tolera mal es la hipovolemia, puesto que existen numerosos mecanismos de adaptación a la situación de anemia y hay numerosas publicaciones de supervivencia sin secuelas (politraumatizados, traumatismos hepáticos, testigos de Jehová, etc.), con hemoglobinas muy bajas, del orden de 3-4 g /dL de hemoglobina.

La experiencia clínica con pacientes que llegan en choque hipovolémico o exangües y que pueden recuperarse y estabilizarse confirma, en lo prioritario, el tratamiento para la corrección de la hipovolemia aguda.[3,21,30]

En nuestro estudio también se observó que los pacientes más anémicos (hemoglobina <10 g/dL) tenían alteraciones del metabolismo del hierro más significativas, con cifras de hierro sérico muy bajas y patológicas (inferiores a 50 μg/dL), lo mismo que las concentraciones de transferrina sérica y la saturación de la misma (SAT%), (inferior a 200 mg/dL y 20%, respectivamente), cifras que también están alteradas y bajas en los pacientes con hemoglobina entre 10 y 12.4 g/dL. ($p < 0.011$). (Cuadros 3 y 4)

A pocos pacientes se les hicieron transfusiones, a cuatro pacientes de los 167 estudiados (2.4%) que estaban dentro del grupo de pacientes quirúrgicos anémicos graves (16) y sépticos (2) con hemoglobina media pre-transfusional de 8.7 g/dL.

Esta cifra de pacientes transfundidos es baja, comparada con las cifras que aportan otros autores, sobre todo si la estancia media es mayor de una semana. Esto se explica por la baja estancia media de los pacientes estudiados (estancia media de 1.69 días ± 1 de los pacientes quirúrgicos), la edad media, inferior a 55 años y su APACHE II de ingreso, inferior a 20. (Cuadro 7) También al seguimiento de una política restrictiva de transfusiones alogénicas de sangre que seguimos en la unidad y la posibilidad de utilizar otras alternativas terapéuticas.

También, y no es desdeñable esta consideración desde el punto de vista de la salud pública, se mejora la disponibilidad del banco de sangre hospitalario y de la política de los donantes y de las donaciones sanguíneas, pues la sangre es un bien escaso y limitado de la sociedad humana, de difícil obtención, gestión y con problemas por la falta de donantes.[10,42,46]

Otra causa para la disminución de las transfusiones sanguíneas es su costo, que ha aumentado estos años por la mejora de la seguridad. La leudodepleción universal, las pruebas de reacción de cadena de la polimerasa para el virus de la hepatitis C, los test para el virus

linfotrófico de células T humanas y la distracción de los primeros pocos mililitros de la sangre del donante para reducir la contaminación bacteriana, son medidas introducidas últimamente en los bancos hematológicos. En Inglaterra, el precio de los concentrados de hematíes en el año 2005 fue de 120 libras esterlinas por unidad[29] y de 300-400 dólares en Estados Unidos. El costo económico de otras alternativas terapéuticas (rHuEPO, -3 dosis: 1,200 dólares, suplementos de hierro, etc.) también puede ser superior al de las transfusiones hemáticas. Las transfusiones sanguíneas han provocado avances en la seguridad de la trasmisión de infecciones (y carestía de las mismas) y, por eso, ahora las complicaciones posteriores a la transfusión son básicamente las producidas por el daño pulmonar agudo (TRALI: daño pulmonar agudo postransfusional), TRIM: inmunodepresión relacionada con las transfusiones), TAGVHD (enfermedad de injerto contra huésped), TACO (transfusiones relacionadas con la sobrecarga de volumen), las reacciones hemolíticas agudas o crónicas retardadas y las complicaciones infecciosas referidas.[29,32]

La impresión que se tiene en la práctica clínica cotidiana es que las transfusiones se realizan con concentraciones de hemoglobina relativamente altas, a pesar de la proliferación de las guías médicas hospitalarias de uso clínico.

Así, siguiendo las recomendaciones del grupo canadiense en Cuidados Intensivos donde realizaron un estudio que comparó la estrategia transfusional restrictiva (hemoglobina inferior a 7 g/dL) o liberal (hemoglobina inferior a 10 g/dL) en los pacientes graves, llegaron a la siguiente conclusión: la estrategia restrictiva fue sumamente efectiva y superior a la estrategia transfusional liberal en los pacientes menores de 55 años y sin enfermedad cardiaca. Estos pacientes tenían menor grado de mortalidad y menos complicaciones.[18,23,31]

En un estudio prospectivo europeo efectuado en 3,534 pacientes de varias unidades de cuidados intensivos (estudio multicéntrico) se encontró que la cifra media de hemoglobina que indicaba la transfusión era de 8.4 g/dL, con una mortalidad mayor en pacientes transfundidos en la unidad de cuidados intensivos (18.5 *versus* 10.1%) o en el hospital (29 *versus* 15%). En el análisis multivariado se observó que la transfusión de hematíes se asociaba de forma independiente con la mortalidad de esos enfermos.[14] En el documento de consenso elaborado en Sevilla (2006) acerca de las alternativas a las transfusiones sanguíneas, también está en línea de investigación propugnada por el estudio canadiense, estadounidense y europeo.

En nuestra opinión y si es necesario transfundir, la mejor estrategia para ello puede ser la de transfundir lo menos posible, transfundir lo mejor posible, transfundir al menor costo posible y transfundir con el menor riesgo posible, con el objetivo utópico de conseguir eliminar las transfusiones innecesarias y no justificadas.

Ante el dilema que plantean los pacientes quirúrgicos graves, anémicos, con defectos o con mala oxigenación tisular, circunstancia favorecedora del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y del fracaso multisistémico (FMS) y los posibles problemas derivados de la transfusión que puede originar la administración de concentrados hemáticos (distress respiratorio, trastornos inmunorregulatorios, infecciones nosocomiales, sobrecarga de volumen, edema agudo de pulmón, etc.), la posibilidad de evitar esta situación y tratar estas anemias con otras alternativas terapéuticas (suplementos de hierro, agentes eritropoyéticos, etc.), sin exponer a los pacientes a los riesgos de la anemia grave, a la vez que se promueve la recuperación clínica más rápida y la rehabilitación funcional de los pacientes, nos parece una alternativa terapéutica correcta.

Los autores hemos realizado tratamiento ferroterápico con 200 mg de hierro en perfusión continua en nueve pacientes oncológicos, anémicos, (89/9:10.1%), intervenidos quirúrgicamente de su proceso de base y con ferropenias muy severas (ferritina media de 16 ± 7 ng/mL), con mejoría de sus cifras de hemoglobina entre 0.6-0.7 g/dL. Esto sugiere que el hierro administrado se ha utilizado para la formación de hemoglobina y mejoría de sus cifras de hematíes, y evolución clínica con disminución de la anemia, y sin ningún problema posterior al tratamiento con hierro.

En los pacientes sépticos anémicos con una manifiesta desaturación de transferrina (SAT < 20%,) en 75%, pero con cifras muy elevadas de ferritina sérica (ferritina media de 476 ± 351 ng/mL). (Cuadros 5 y 6 y Figura 1) no se realizó ningún tratamiento con hierro.

Actualmente existe discusión y controversia en la literatura científica sobre la indicación ó no de la administración de hierro i.v en perfusión continua en los pacientes anémicos, sépticos y graves y cuanto hierro a administrar, si se indica dicho procedimiento.

Los autores consideran que en los pacientes sépticos con SAT% bajas y altas concentraciones de ferritina sérica puede

estar indicado el tratamiento ferroterápico con el objetivo de aumentar la SAT% (aunque también se incrementen las concentraciones plasmáticas de ferritina, pues cuando se corrija el proceso séptico bajarán las de ferritina y subirán las de transferrina sérica) y se tendrán mejores cifras de hemoglobina, del recuento de hematíes y de disminución de la anemia y mejor evolución clínica del paciente, sin necesidad de transfundirle sangre, pero entendemos que, hoy en día, aún se necesitan más estudios clínicos al respecto, para definir mejor dicha opción terapéutica.

El tratamiento ferroterápico también puede estar indicado en pacientes quirúrgicos anémicos graves, sobre todo en ancianos cardiópatas o de tipo respiratorios crónicos, en un intento por evitar los problemas de la transfusión (distress respiratorio, sobrecarga de volumen, edema agudo de pulmón, lesiones inmunológicas pulmonares, infecciones nosocomiales, etc.) y poder mejorar su cuadro anémico, favorecer la oxigenación tisular y la rehabilitación funcional clínica y postoperatoria.

La alternativa terapéutica que proponemos para las anemias de los pacientes graves ingresados a estas unidades es el tratamiento ferroterápico por vía parenteral (200 mg de hierro intravenosos diluido en 250 cc en solución fisiológica y pasados en 90 minutos dos veces por semana), con valoración previa de la saturación de transferrina (SAT%) y de las concentraciones de ferritina sérica. Se observó mejoría en las concentraciones de hemoglobina de estos pacientes, con el propósito de evitar las necesidades y las complicaciones de las transfusiones sanguíneas en los pacientes graves ingresados a la unidad de cuidados intensivos.

CONCLUSIONES

Las anemias son frecuentes en pacientes graves y son la alteración hematológica más significativa observada en las unidades de cuidados intensivos, básicamente de tipo ferropénica y por enfermedades crónicas. Las alternativas terapéuticas son: la transfusión de concentrados hemáticos o aportar nuevas estrategias que permitan prevenir o reducir los requerimientos y las complicaciones de la transfusión y el tratamiento ferroterápico. Esta última alternativa es la que consideramos más adecuada para el tratamiento de las anemias de los pacientes graves ingresados en estas unidades.

Conflicto de interés.
Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. DeAngelo A, Bell D, Quinn M, Ebert Long D, Ouellette D. Erythropoietin response in critically ill mechanically ventilated patients: A prospective observational study. Crit Care 2005;9(3):R172-R176.
2. Raghavan M, Marik P. Anaemia, allogenic blood transfusion and immunomodulation in the critically ill. Chest 2005;127:295-307.
3. Ouellete D. The impact of anaemia in patients with respiratory failure. Chest 2005;128:576-582.
4. Piagnerelli M, Vincent JL. Role of iron in anaemia critically ill patients: it's time to investigate. Critical Care 2004;8:306-307.
5. Pieracci F, Barie P. Diagnosis and management of iron-related anaemia's in critical illness. Crit Care Med 2006;34(7):1-8.
6. Bellamy MC, Gedney JA. Unrecognized iron deficiency in critical illness. Lancet 1998;352:1903.
7. Patteril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, Murdoch SD, Bellamy M. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. Anaesth Intensive Care 2001;29(5):473-478.
8. Darveau M, Denault A, Blais N, Notebaert E. Bench-to-bedside review: Iron metabolism in critically patients. Critical Care 2004;8(5):356-362.
9. Lapointe M. Iron supplementation in the intensive care unit: when, how much, and by what route? Critical Care 2004;8(2):S37-S41.
10. Weiss G, Goodnough L. Anaemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352(10):1011-1023.
11. Van Iperen CH, Gaillard C, Kraaijenhagen R, Braam B, Marx J, Van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. Crit Care Med 2000;28(8): 2773 -2778.
12. Eckardt KU. Anaemia in critical illness. Wien Klin Wochenschr 2001;15:84-89.
13. Von Ahsen, Muller N, Serhe C, Frei S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anaemia of medical intensive care patients. Crit Care Med 2001;29(9):S141-S150.
14. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, et al. Anaemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002;288(12):1499-1507.
15. Corwin H, Gettinger A, Pearl R, Fink M, Levy M, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. JAMA 2002;288(22):2827-2835.
16. Ba VN, Bota DP, Melot C, Mscibiosta V, Vincent JL. Time course oh haemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. Crit Care Med 2003;31(2):406-410.
17. Scharte M, Fink M. Red blood cell physiology in critical illness. Crit Care Med 2003;31(12):S651-S657.
18. Singh J, Wax R. Anaemia in the critically ill patient: An examination of the rationale for recombinant erythropoietin. Critical Care 2004;5:1.
19. Walsh T, Lee R, MacIver C, Garrioch M, Mackirdy, Binning A, et al. Anaemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. Intensive Care Med 2006;32:100-109.
20. Corwin H, Krantz S. Anaemia of the critically ill. "Acute" anaemia of chronic disease. Crit Care Med 2001;29(9):S199-200.

21. Rana R, Afessa B, Keegan M, Keegan M, Whalen F, Nuttal G, et al. Evidence-based red cell transfusion in the critically ill: Quality improvement using computerized physician order entry. Crit Care Med 2006;34(7):1892-1897.
22. Shorr A, Jackson W. Transfusion practice in the ICU. Chest 2005;127:702-705.
23. Rudis M, Jacobi J, Hassan E, Dasta J. Managing anaemia in the critically ill patient. Pharmacotherapy 2004;24(2):229-247.
24. Brock JH. Benefits and dangers of iron during infection. Clinical Nutrition&Metabolic Car 1999;2(6):507-510.
25. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. Clinical Chemistry 2003;49(10):1573-1578.
26. Shander A. Anaemia in the critically ill. Crit Care Clin 2004;20(2):159-178.
27. Means R. Hepcidin and cytokines in anaemia. Haematology 2004;9:357-362.
28. Josephson D. Blood Transfusions may increase the risk of death in critically ill patients. BMJ 2002;325:735.
29. Copplestone A. Changes in blood supplies, regulations, and transfusion practice. BMJ 2005;330:268-269.
30. Gallardo García M, Navarro Piñero A, Buendía Pérez E, Oliva Muñoz H, De la Fuente Perucho A, Muñoz López A. Valoración diagnóstica y terapéutica de los traumatismos hepáticos. Rev Esp Enf Digest 1991;79:105-111.
31. Hebert P, Wells G, Blajchman M, Marshall J, Martin C, Pagharello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusions requirements in critical care. N Engl J Med 1999;340(6):409-417.
32. Shorr A, Jackson W, Kelly K, Min Fu, Marin H. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. Chest 2005;127:1722-1728.
33. Auerbach M, Ballard H, Tront R, Mac Ilwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anaemia: A multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22(7):1301-1307.
34. Andrews N. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341(26):1986-1995.
35. Spahn D, Casutt M. Eliminating blood transfusions. Anaesthesiology 2000;93 (1):242-255.
36. Vamvakas E, Blajchman M. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? Blood 2001;97:1180-1195.
37. Gallardo F, Gallardo MB, Ramírez D, Atencia J, Fernández S, Lebron M. Alteraciones inmunológicas en pacientes anémicos. Inmunologia 2008;27:55-62.
38. Spivak JL. Iron and the anaemia of chronic disease. Oncology 2002;16(9-10): 25-33.
39. Fleming R, Bacon B. Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 2005; 352(17):1741-1744.
40. Fitzsimons EJ, Brock JH. The anaemia of chronic disease. BMJ 2001;322:811-812.
41. Andrews N. Anaemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. J Clin Invest 2004;113:1251-1253.
42. Gallardo F, Gallardo MB, Cabra MJ, Ramírez G, Barón JJ, Prieto MA. Alteraciones del metabolismo del hierro y anemia en pacientes críticos. ANEMIA 2009;2(3):97-102.
43. Gallardo F, Gallardo MB, Cabra MJ, Curiel E, Arias MD, Muñoz A, y col. Nutrición y anemias en pacientes graves. Nutr Hosp 2010;25(1):99-106.
44. John M, Hoerning S, Doehner W, Okonko D, UIT C, Anker S. Anaemia and inflammation in COPD. Chest 2005;127:825-829.
45. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. N Engl J Med 1999;340(6):448-454.
46. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. Med Intensiva 2007;31(7):388-398.
47. Cortés-Berdonces M, García Martín A, León Sanz M. Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso. Nutr Hosp 2012;27(1):7-12.