

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**

FACULTAT DE MEDICINA
Departament de Cirurgia

**UTILITAT DEL FERRO ENDOVENÓS
PER AL TRACTAMENT DE L'ANÈMIA
EN CIRURGIA ORTOPÈDICA**



TESI DOCTORAL
Elvira Bisbe Vives
2015

DIRECTORS

Enric Càceres Palou
Joan Carles Montllau
Mercè Cladellas Capdevila

La Tesi Doctoral:

UTILITAT DEL FERRO ENDOVENÓS PER AL TRACTAMENT DE
L'ANÈMIA PERIQUIRÚRGICA EN CIRURGIA ORTOPÈDICA

Presentada per la doctoranda:

Elvira Bisbe Vives

Dirigida per:

E. Càceres Palou J. C. Montllau M. Cladellas Capdevila

Està realitzada sota el model de compendi de publicacions complint amb la normativa de la Universitat Autònoma de Barcelona per aquest tipus de tesi doctoral

Referències Bibliogràfiques dels articles inclosos:

Bisbe E, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. Br J Anaesth. 2011;107(3):477-8.

Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. Br J Anaesth 2014;113:402-9

Bisbe E, Tratamiento de la anemia en el «Patient Blood Management» desde una perspectiva económica Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015;62(Supl 1):80-85

“La felicitat no és fer el que un vol
sinó estimar el que un fa”

Jean Paul Sartre

A Juan Castaño Santa i
als meus pares

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi es la culminació d'anys de treball en el desenvolupament de tècniques per evitar la transfusió innecessària en el malat quirúrgic.

La “sang” ha estat la meva passió des de l'inici de la Residència en anestesiologia a l'Hospital de l'Esperança, sota l'entusiasme i recolzament incondicional del que era el meu cap, en Juan Castaño, per això es per ell el meu primer agraïment. També pel meu actual cap, el Dr. Fernando Escolano que sempre m'ha estimulat en el desenvolupament professional i m'ha permès créixer, fruit de la seva confiança infinita i enorme generositat. Gràcies Fernando.

Des del punt de vista de la professió, m'agradaria agrair en primer lloc als meus mestres de la facultat Autònoma de Barcelona i de manera especial al Dr. Miquel Vilardell que em va transmetre el gust de fer de metge, i de fer-ho sempre amb rigor i apassionada dedicació.

Dins de la meva especialitat no em caben tots els noms a qui hauria de agrair haver arribat on soc, però vull fer una menció especial els que han estat sempre els meus referents i amics, el Dr. Jorge Castillo, la Roser García- Guasch i la Professora Carmen Gomar, moltes gràcies per haver-me fet estimar aquesta especialitat.

A tots els meus amics i col·legues “bojos per l'estalvi de sang”, un camp que junts hem ajudat a desenvolupar. Sobre tot gràcies a Pilar Sierra, Coia Basora i Maria José Colomina, per la vostra dedicació incansable i la vostra amistat.

De fora de Catalunya:

“gracias a Manuel Muñoz, José Antonio García-Erce, Jorge Cuenca, Ramón Leal y Juanvi Llau, por enseñarme tanto, por vuestra pasión en este campo, pero sobre todo por las horas de apasionantes discusiones que me han hecho amar este tema y aprender tanto”.

“To Axel Hofmann, Hans Gombotz, Dufydd Thomas, Marcela Contreras, Philippe Van der linden, M Samama and many others, for helping me in

the learning of Patient Blood Management, for your enthusiastic dedication, I'm really very grateful. You are always my exemple”.

Els meus companys del Servei d'anestèsia del Parc de salut Mar tan adjunts, residents com caps clínics o de secció, perquè sense el vostre ajut jo no podria haver fet aquest treball. D'una manera especial al Ricardo López i al Xavier Santiveri per la vostra inestimable i no sempre suficientment agraïda ajuda. Als altres apassionats de aquest camp en el servei com sou el Luis Moltó, la Tania Villar, Raquel Arroyo i alguns que ja han marxat com Amalia Rojo, Rosario Armand, JA Lamsfus, per compartir la meva il·lusió i ajudar-me tant en els estudis, aquesta tesis es un tros vostre, “sobre todo tuya Luís”. Moltes gràcies.

Als directors d'aquest Tesi el Professor Enric Càceres, Joan Carles Montllau i a Mercè Cladellas. Gràcies per les hores dedicades, pels vostres consells i per ajudar-me a fer un millor treball.

Aquesta tesis es mèrit de moltes persones però des del punt de vista personal ho es sobretot de la meva família.

De tu Jordi, sempre discret però una sòlida roca. El meu desenvolupament professional es sobretot gràcies a tu, als teus sacrificis, per estar sempre allà on no arribo, per donar-me espai, per la teva generositat i paciència, per la teva visió crítica i la teva creativitat. No podria haver tingut millor company. Gràcies per compartir la vida amb mi i fer-me sempre costat, i també pel teu ajut professional en aquest projecte.

Els meus fills Laura i Marc, sou el millor que m'ha passat. Se que la meva passió per la feina i aquest projecte ens ha pres moltes hores d'estar junts i no us heu queixat mai. Gràcies per la vostra comprensió. Quan estic cansada i desanimada només us veig i el vostre somriure i alegria em càrrega les “piles” per continuar. Us estimo tan!

Un agraïment profund als meus pares, sense el vostre sacrifici jo no podria haver arribat aquí, us ho dec tot.

Mare, ets una lluitadora incansable, tot coratge i sacrifici, se que a ningú li fa tanta il·lusió aquesta tesi com a tu, però sense el teu exemple de que cal perseguir el somni fins al final, jo no l'hauria pogut fer. Gràcies mamà.

Pare, se que t'hauries sentit orgullós, has estat sempre el meu referent com a persona, amb una dedicació apassionada per la teva feina, família i la música, i uns valors sòlids com l'honestedat, la tolerància, l'esperit de sacrifici, la generositat, però sobretot pel teu amor incondicional i la gran dedicació als altres. Gràcies papà, espero haver après els teus valors i poder algun dia ser un exemple també pels meus fills.

Als meus germans perquè sempre em recolzeu, perquè sempre hi sou quan us necessito, pel vostre amor sincer.

Als meus amics i amigues, sou l'altre meu pilar. M'accepteu com soc, m'ajudeu quan defalleixo o em desanimo i per tan em doneu l'energia necessària per continuar treballant, gràcies Anna, Roser, Mercè, Nica, Lluís, Gemma, Josep Maria, Joaquin, Olga, Muntsa, Neus, Jordi, Carlos, Marc, Albert, Ricard....

Per acabar vull agrair a tots aquells pacients que han participat generosament als estudis que he fet i m'han ajudat a aportar el meu granet de sorra en aquest camp. Em comprometo a seguir treballant amb rigor i dedicació per avançar en el coneixement d'aquest tema.

A la Fundació IMIM i al Jordi Flores per l'ajut en la enquadernació d'aquest treball de tesi doctoral .

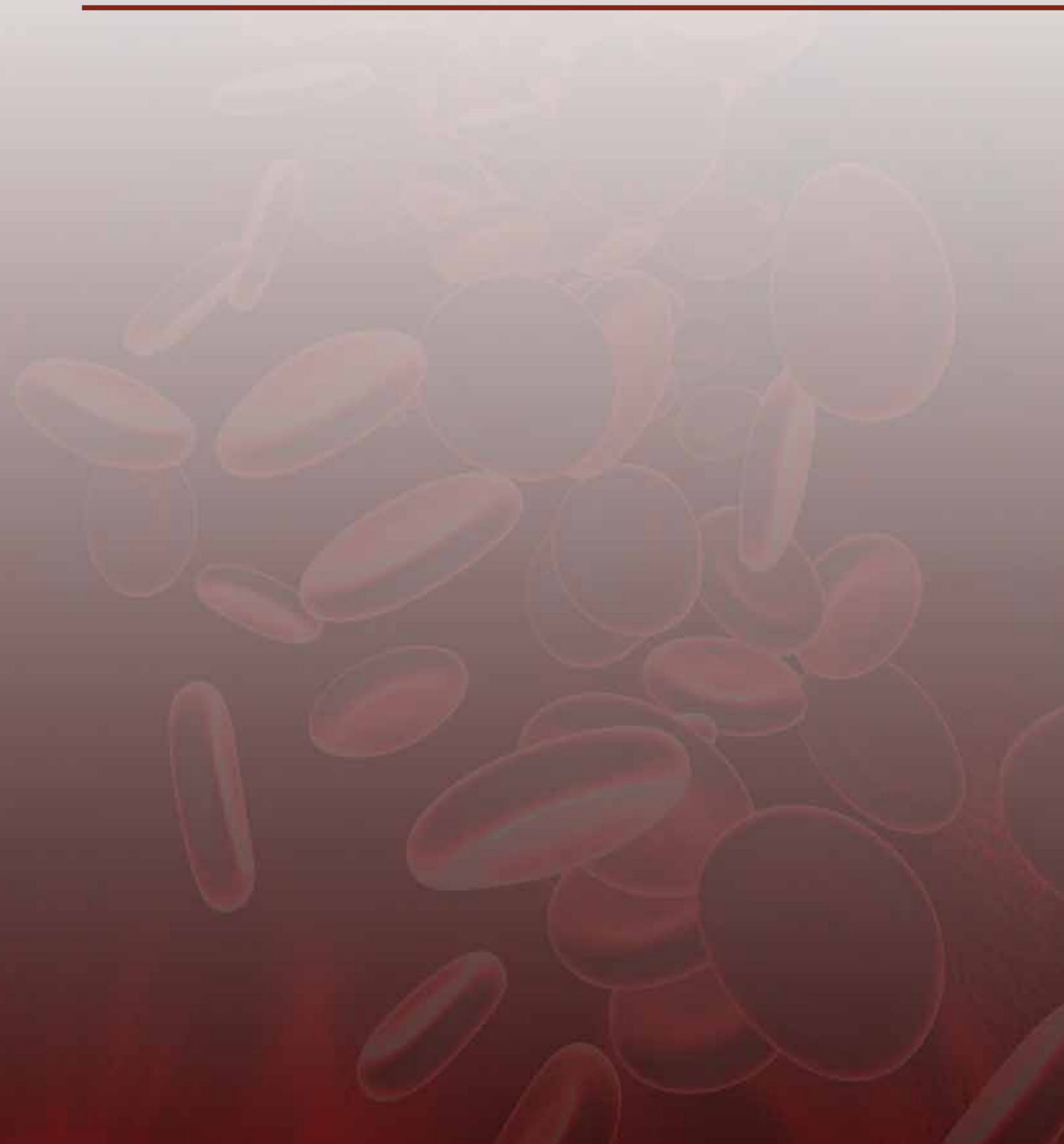
A Esther Roig per l'ajut en la correcció del català.

ÍNDEX

ÍNDEX.....	1
PREFACI	5
INTRODUCCIÓ	9
1. Anèmia i cirurgia ortopèdica major.....	9
1.1. L'anèmia preoperatòria com a factor de risc transfusional	9
1.2. L'anèmia preoperatòria com a factor de risc de morbimortalitat quirúrgica	12
1.3. L'anèmia postoperatòria. Qualitat de vida i capacitat d'esforç	13
1.4. L'optimització de la massa eritrocitària, el primer pilar del "patient blood management" (PBM).....	14
1.5. Prevalença d'anèmia preoperatòria i postoperatòria	16
1.6. Característiques de l'anèmia preoperatòria i postoperatòria	17
1.7. Eritropoesi i metabolisme del ferro	20
1.8. Fisiopatologia de l'anèmia per dèficit funcional de ferro	25
2. Tractament de l'anèmia periquirúrgica.....	28
2.1 Tractaments útils en el context quirúrgic	29
2.2 Preparats de ferro endovenós	31
2.3 Eficàcia del ferro endovenós en el tractament de l'anèmia preoperatòria ..	35
2.4 Eficàcia del ferro endovenós en el tractament de l'anèmia postoperatòria	38
2.5 Seguretat clínica del ferro endovenós	40
3. Consideracions econòmiques.....	42
HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS.....	47
4.1 Hipòtesis de treball.....	47
4.2 Objectius.....	47
MATERIAL I MÈTODE	51
Treball 1: "A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery" Br J Anaesth. 2011;107(3):477-8.	51

Treball 2: “Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty” Br J Anaesth 2014;113:402-9.IF	54
Treball 3: “ Tratamiento de la anemia en el “Patient Blood Management” desde una perspectiva económica” Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015;62(Supl 1):80-85	57
RESULTATS	61
Treball 1: “ A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery”	61
Treball 2: “Randomized trial comparing ferric carboxymaltose versus oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty”	63
Treball 3: “Tratamiento de la anemia en el “Patient blood Management” desde una perspectiva económica”	67
DISCUSSIÓ	73
LIMITACIONS.....	85
CONCLUSIONS FINALS	91
APLICABILITAT DELS RESULTATS.....	95
BIBLIOGRAFIA	99
CÒPIA DELS TREBALLS	107
ANNEXA	125

PREFACI



PREFACI

Encara que avui dia la sang al·logènica sigui més segura que mai, la transfusió sanguínia segueix generant riscos difícils d'eradicar, així com problemes de proveïment que presumiblement augmentaran en el futur per les demandes sanitàries creixents. A això cal afegir la preocupació per la seguretat en un tractament que té un gran component emocional per a la població, cosa que ha comportat un increment imparabile del seu cost per tal de fer-la més segura. Tot això fa que tant l'ús racional de la sang com la implementació de tècniques per minimitzar la transfusió hagin de ser una prioritat de l'assistència sanitària actual.

Hi ha evidència suficient que la transfusió de sang al·logènica s'associa a més mortalitat i pitjor evolució postoperatòria. L'anèmia preoperatòria, el sagnat periquirúrgic i una política de transfusió poc rigorosa són els principals factors de risc de transfusió. El "patient blood management" (PBM), que no té una traducció prou acurada en les llengües romàniques, consisteix en l'elaboració d'un pla personalitzat multimodal i multidisciplinari que té com a objectiu minimitzar la transfusió i millorar així l'evolució del pacient. Això es fa actuant sobre tres pilars, el primer se centra en l'estimulació de l'eritropoesi, el segon a minimitzar el sagnat i el tercer a millorar la tolerància a l'anèmia o reduir el llindar transfusional.

Avancem cap a una medicina més centrada en el pacient que no pas en la malaltia o el tractament. El PBM és una terapèutica ajustada a les característiques pròpies del malalt amb l'objectiu de millorar la seva evolució clínica, i en la qual els pacients han de participar en les decisions coneixent els riscos i els beneficis de la transfusió i les seves alternatives.

És, per tant, una estratègia clarament “triple aim”, ja que millora tant l’atenció del pacient com la seva salut i ho fa reduint els costos. Podem considerar que té un benefici addicional que és el de preservar la sang per a aquells pacients per als quals no tenim una altra alternativa.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha inclòs el terme "patient blood management" en la seva resolució WHA63.12 de 2010, com una directriu per promoure l’ús d'alternatives a la transfusió segons les necessitats, per tal de millorar els resultats clínics i la seguretat dels pacients.

El tractament de l’anèmia preoperatòria és una de les poques mesures preventives que podem aplicar per reduir la transfusió evitable i el tractament de l’anèmia postoperatòria pot suplir, en molts casos, la transfusió en pacients estables i millorar-ne la qualitat de vida, però cal demostrar quin és el tractament apropiat a cada tipus de cirurgia o pacient, i quina estratègia és la mes cost-efectiva.

INTRODUCCIÓ



INTRODUCCIÓ

1. Anèmia i cirurgia ortopèdica major

1.1. L'anèmia preoperatòria com a factor de risc transfusional

Les artroplasties de maluc i genoll són altament prevalents (1) i comporten un sagnat important que sovint supera el terç de la volèmia dels pacients. És per això que la cirurgia ortopèdica major és un dels serveis de més consum de concentrats d'hematies del Banc de Sang (mes del 7% de la reserva de concentrats d'hematies) (2).

L'envelliment de la població comporta que cada cop mes pacients requereixin una artroplàstia (3) i el que és més preocupant, més pacients hauran de patir una cirurgia de revisió de la pròtesi, que és una cirurgia molt més sagnant i que representa més consum de sang (4).

Hi ha una evidència creixent que la transfusió de sang al·logènica comporta una pitjor evolució postoperatòria i més mortalitat (5-8), sobretot a costa d'un increment de les infeccions postoperatòries (6, 9); és per això que, des de fa mes de dues dècades, en aquest tipus de cirurgia, s'han buscat alternatives a la transfusió al·logènica (10).

Quan s'analitzen quins són els factors determinants de més risc de transfusió en aquest context, és evident que el tipus de cirurgia és un factor important però que difícilment podem modificar, tot hi que en els darrers temps els avenços tècnics i l'especialització dels cirurgians

han escurçat el temps quirúrgic i han reduït clarament el sagnat en les artroplasties (11). També són importants les característiques del pacient; així, les dones tenen un risc significativament superior, tant perquè tenen menys massa corporal i, per tant, menys volèmia, com perquè segons el criteri de l'OMS, el seu nivell de normalitat de l'hemoglobina (Hb) és un g/dl per sota del dels homes. Alguns estudis clàssics, com l'OSTHEO en pròtesis de genoll i maluc, posen clarament de manifest que pel mateix nivell d'Hb, el risc de transfusió és consistentment superior en les dones (12).

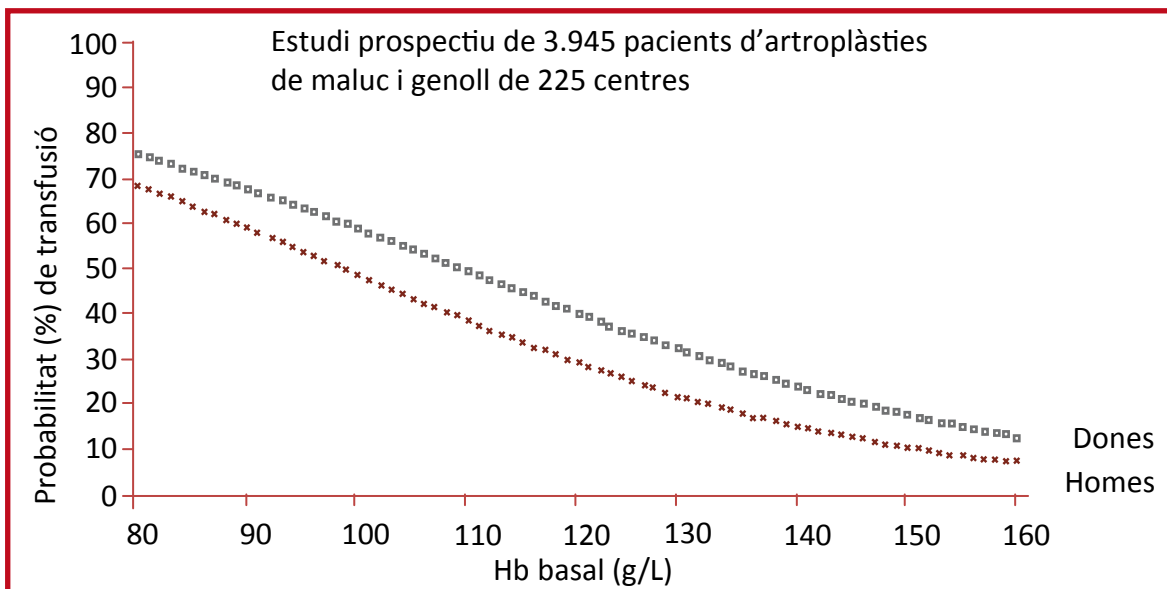


Figura 1: Risc de transfusió d'acord amb l'Hb preoperatòria i el sexe. Adaptat de Rosencher i col. (12)

La figura de l'estudi OSTHEO mostra que la corba de transfusió en relació amb el nivell d'Hb en les dones va paral·lela amb un 10% més de risc que la dels homes.

La competència hemostàtica és clarament un factor afavoridor del sagnat i, per tant, de la transfusió, però normalment s'intenta corregir qualsevol trastorn abans de la cirurgia i es retiren o reverteixen els fàrmacs anticoagulants. No obstant això, cada cop més, els pacients amb risc cardiovascular o tromboembòlic porten antiagregants plaquetaris i algunes guies aconsellen no retirar-los del tot o mantenir una aspirina de 100 mg (13). Això pot significar assumir un risc una mica més alt de sagnat (14).

Un factor de risc de transfusió clar és la comorbiditat del pacient, ja que, si els mecanismes de compensació de l'anèmia estan compromesos, el llindar transfusional que utilitzem és més alt. De fet, la major part de les guies aconsellen que en els pacients amb cardiopatia, especialment isquèmica, o els pacients neurològics, el llindar de transfusió estigui al voltant de 9 g/dl d'Hb (10).

No obstant això, el factor més important de risc transfusional és *l'hemoglobina preoperatoria* o l'anèmia, ja que és un dels factors que més influeix i un dels pocs que podem objectivar i modificar. A la corba de la Figura 1 es pot observar que la caiguda de l'Hb d'un g/dl suposa un increment d'un 50% del risc de transfusió. En un estudi clàssic en pròtesis de maluc i genoll (15), els pacients amb un nivell d'Hb preoperatori entre 11 i 13 g/dl multiplicaven per 2,4 el risc de transfusió respecte als que anaven a la cirurgia de pròtesi per sobre de 13 g/dl, però els que arribaven amb nivells inferiors a 11 g/dl tenien 14 vegades més risc de ser transfosos.

La majoria d'experts coincideixen en la necessitat d'arribar sense anèmia a la cirurgia (16) o amb nivells d'Hb per sobre de 13 g/dl, per tal de disminuir el risc de transfusió a la cirurgia ortopèdica (15, 17) major.

Factors que condicionen el risc transfusional:

- 1- Tipus d'intervenció quirúrgica i experiència de l'equip quirúrgic
- 2- Sexe
- 3- Massa corporal
- 4- Hemoglobina preoperatòria o anèmia
- 5- Competència hemostàtica (trastorns d'hemostàsia adquirits o congènits, fàrmacs anticoagulants, antiagregants plaquetaris, antidepressius, etc.)
- 6- Comorbiditat, especialment cardiovascular i respiratòria

1.2. L'anèmia preoperatòria com a factor de risc de morbimortalitat quirúrgica

En els darrers anys s'ha vist que l'anèmia preoperatòria, fins i tot moderada, és *per se* un factor independent de morbimortalitat quirúrgica. En un estudi unicèntric canadenc en cirurgia major no cardíaca es va posar de manifest que l'anèmia preoperatòria multiplicava per 5 la mortalitat postoperatòria. Després d'ajustar segons els diferents factors confusionals, l'anèmia preoperatòria continuava incrementant de manera independent la mortalitat als 30 dies amb una OR 2,4 (18).

Mes tard, el 2011, una àmplia revisió de 227.000 pacients també de cirurgia no cardíaca publicada al *Lancet*, confirmava els resultats i tant l'anèmia lleu, com la moderada o greu, eren un factor de risc independent

de mortalitat i morbiditat postoperatòria als 30 i 90 dies (19). Es postulava que una de les raons principals és que l'anèmia és un factor associat a la comorbiditat i un indicador de gravetat.

En algunes malalties, com en la insuficiència cardíaca refractària, la correcció de l'anèmia i la ferropènia aconsegueix millorar la capacitat funcional i reduir els ingressos hospitalaris per descompensacions (20).

En el nostre context és clar és que el tractament de l'anèmia preoperatòria redueix de manera significativa la transfusió i per això també pot reduir la morbiditat relacionada amb aquesta (21, 22), al marge de que en alguns casos el corregir l'anèmia pugui millorar la patologia de base del pacient.

1.3. L'anèmia postoperatòria. Qualitat de vida i capacitat d'esforç

La primera conseqüència d'una anèmia aguda greu en el postoperatori és la transfusió per tal d'evitar la hipoxèmia tissular i les seves complicacions. No obstant això, l'evidència científica actual mostra que un lílindar transfusional restrictiu (Hb 7-8 g/dl) en pacients estables, no augmenta la morbiditat ni la mortalitat, ni tan sols en pacients ancians amb risc cardiovascular (10, 23, 24). Això ha propiciat que molts pacients quedin amb una anèmia postoperatòria significativa acompanyada en major o menor grau de ferropènia. Tots dos factors poden condicionar, presumiblement, la rehabilitació precoç i la reincorporació d'aquests pacients a la seva activitat habitual (7, 25). La influència, però, del nivell d'Hb en la capacitat d'esforç o la qualitat de vida no està ben establerta.

Així, en l'estudi de Vuille-Lessary i col. (26), de 300 artroplasties de maluc i genoll no van trobar diferències significatives entre el nivell d'Hb en el postoperatori immediat i la recuperació funcional i la qualitat de vida, en els pacients amb anèmia moderada. En canvi, Conlon i col. (27), en pròtesis de maluc en pacients ancians, van trobar una correlació positiva entre els nivells d'Hb a l'alta i la qualitat de vida als 2 mesos. Queda per establir si el tractament de l'anèmia postoperatòria amb ferro endovenós podria millorar més precoçment l'anèmia i la capacitat d'esforç o la qualitat de vida.

1.4. L'optimització de la massa eritrocitària, el primer pilar del "patient blood management" (PBM)

El "patient blood management" consisteix en l'elaboració d'un pla personalitzat multimodal i multidisciplinari basat en la mesura que es pugui en l'evidència, que té com a objectiu minimitzar la transfusió i millorar així l'evolució del pacient (28). Això es fa actuant sobre tres pilars: el primer se centra en l'estimulació de l'eritropoesi per optimitzar la massa eritrocitària; el segon a minimitzar el sagnat perquirúrgic, i el tercer a millorar la tolerància a l'anèmia i/o reduir el llindar transfusional. Es pot fer en tres moments del procediment quirúrgic, al preoperatori, l'intraoperatori o el postoperatori (Figura 2).

El PBM és una recomanació de l'Organització Mundial de la Salut des del 2010 per als pacients de cirurgia programada per tal de millorar els resultats clínics i la seguretat dels pacients (29).

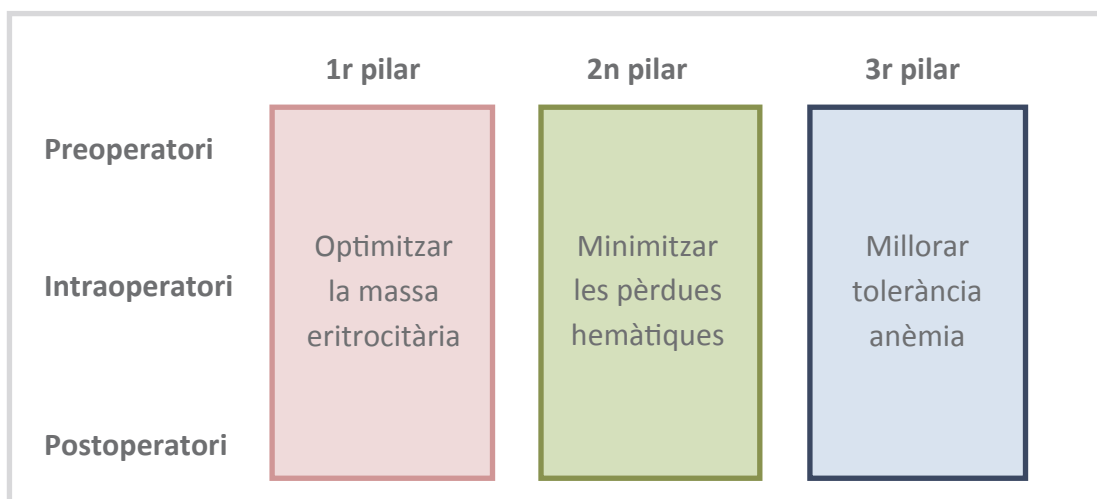


Figura 2: Tres pilars del “patient blood management”

El tractament de l’anèmia preoperatoria i postoperatoria forma part del primer pilar del PBM d’optimitzar la massa eritrocitària però, tot i que es pot actuar en les tres fases del perioperatori, el tractament de l’anèmia preoperatoria suposa la millor oportunitat per poder optimitzar l’Hb, d’acord amb la previsió de pèrdua hemàtica de la cirurgia i a les característiques del pacient. És, per tant, una de les poques mesures profilàctiques de la transfusió.

Per a l’optimització de l’anèmia preoperatoria en els pacients de risc transfusional es requereix una bona organització i una programació quirúrgica amb temps suficient per poder-la diagnosticar i tractar. En les guies de consens de NATA (Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis) per a la detecció, avaluació i tractament de l’anèmia (16), la primera recomanació és disposar d’una determinació d’Hb almenys 28 dies abans del procediment i la segona

recomanació és que cap pacient arribi a la cirurgia programada amb anèmia.

La visita preoperatòria té com a objectiu fonamental valorar els riscos del pacient enfront de l'anestèsia i la cirurgia per, si és possible, minimitzar-los. Per això, l'optimització de l'Hb o el tractament de l'anèmia s'ha de posar en marxa a la visita preanestèsica, almenys un mes abans de la intervenció i, per això, cal la col·laboració del cirurgià. D'aquesta manera tots els pacients anèmics poden ser referits a l'hematòleg per al diagnòstic o tractament, si cal, encara que una gran part poden ser optimitzats pel mateix anestesiològ. Aquest circuit redueix costos (visites dels pacients) i millora la inclusió de pacients en el programa. És el moment ideal per decidir quina estratègia seguir, ja que l'anestesiològ coneixerà el tipus d'intervenció, l'estat de salut del pacient, l'anàlisi preoperatòria i el temps de què disposa per millorar-lo (30, 31).

1.5. Prevalença d'anèmia preoperatòria i postoperatòria

En cirurgia ortopèdica major la prevalença d'anèmia preoperatòria és entre un 10-20%, d'acord amb els criteris de l'OMS (Homes amb Hb < 13 g/dl i dones Hb < 12 g/dl) (32, 33). Hi ha, però, diversos estudis que mostren que els pacients d'artroplàstia de maluc i genoll amb Hb preoperatòria < 13 g/dl tenen 4 vegades més risc de rebre una transfusió que aquells que l'Hb és per sobre (15, 17). Està en discussió si en una dona d'edat avançada el seu valor de normalitat de l'Hb sigui 12 g/dl. Com hem vist en el treball de Rosencher (12) la dona amb igualtat de valor d'Hb té mes risc de transfusió, perquè té menys massa corporal (34).

En un estudi que vam fer al nostre centre sobre prevalença i característiques de l'anèmia en cirurgia ortopèdica major, vam observar que l'edat mitjana dels pacients era de 70 anys i que quasi el 70% eren dones (32). Sembla evident que, tot i que d'acord amb la definició d'anèmia una dona amb Hb entre 12 i 13 g/dl no està anèmica, sí que té un risc significativament superior de TSA; per això hi ha consens entre els experts que el valor de tall d'Hb per a les artroplasties de maluc i genoll sigui almenys de 13 g/dl (10, 35).

D'altra banda, la majoria de pacients de cirurgia ortopèdica major desenvolupen anèmia postoperatòria i aquesta és la principal causa de transfusió (33). L'estudi observacional multicèntric PREPARE que inclou 1.534 pacients d'artroplasties d'extremitat inferior (36) mostra que la prevalença d'anèmia preoperatòria és del 14%, però el 86% dels que en el preoperatori no tenien anèmia la tenen el dia després de la cirurgia. La caiguda d'Hb és d'una mitjana de 3-4 g/dl per a les artroplasties primàries. No troben diferències, quant a prevalença d'anèmia postoperatòria, entre la pròtesi de maluc i la de genoll.

1.6. Característiques de l'anèmia preoperatòria i postoperatòria

Pocs estudis mostren les característiques de l'anèmia preoperatòria. En la revisió sistemàtica de Spahn en cirurgia ortopèdica major (33) només tres estudis permetien distingir els pacients amb anèmia ferropènica (AF) i anèmia de procés crònic (APC), però els paràmetres utilitzats per al diagnòstic van ser diferents, per tant les incidències no són comparables.

D'acord amb aquest treballs, l'AF oscil·lava entre un 23-70% dels pacients anèmics.

En un treball epidemiològic que vam fer en pacients de cirurgia ortopèdica major (COT) (32) un terç tenia una ferritina sèrica baixa, però si teníem en compte que, en cas d'inflamació, el valor de tall de la ferritina havia de ser més alt (70-100 mg/dL), podríem dir que quasi el 50% tenia anèmia ferropènica i un 30% anèmia de procés crònic (Taula 1). La prevalença de dèficit de vitamina B12 va ser bastant alta, encara que en la majoria de casos de forma subclínica. No obstant això, el dèficit d'hematínics té molta importància, ja que nivells subòptims de vitamina B12 i àcid fòlic poden limitar la resposta eritropoiètica al tractament o limitar la recuperació de l'anèmia postoperatòria (37).

Un estudi recent sobre les característiques de l'anèmia en COT (21) mostra que, quan s'utilitza el sistema de Thomas-plot per fer el diagnòstic diferencial d'anèmies (38), es detecta un 70% d'APC davant d'un 19% d'AF silents i un 9% de ferropènies absolutes. En canvi, amb els mateixos pacients, si s'utilitza l'algoritme de NATA basat en la ferritina i la saturació de transferrina, només el 31% són APC; el 18,7%, AF pures, i un 12,5%, APC amb ferropènia. Quasi un 30% són altres tipus d'anèmia, on s'inclouen les d'origen desconegut, renal, mielodisplàsia, etc.

Taula 1: Tipus d'anèmia a cirurgia ortopèdica major (32)

TIPUS D'ANÈMIA	n (%)
Dèficit d'hematínics o nutrients	20/65 (30,7)
Només dèficit de ferro	11/65 (16, 9)
Només dèficit de folats	1/65 (1, 5)
Només dèficit de vitamina B12	4/65 (6, 1)
Dèficit de ferro i folats i/o vitamina B12	3/65 (4, 6)
APC sense dèficit de nutrients	20/65 (30,7)
Insuficiència renal	2/65 (3, 1)
APC	12/65 (18, 4)
APC i IRC	6/65 (9, 3)
APC i dèficit de nutrients	9/65 (13,8)
APC i/o dèficit de folats i/o B12	7/65 (10, 7)
IRC i/o dèficit de folats i/o B12	2/65 (3,1)
Anèmia de causa desconeguda	16/65 (24,6)

APC anèmia de procés crònic, IRC insuficiència renal crònica.

D'altra banda, l'anèmia postoperatòria es produeix sobretot per sagnat, el que suposa una pèrdua de 150-200 mg de ferro per cada g/dl d'Hb perdut (39). Així, si l'Hb disminueix uns 3-4 g/dl (el que equival a unes pèrdues sanguínies de 1.800-2.000 ml), les necessitats de ferro per reposar serien de 500-600 mg. A aquesta anèmia s'hi afegeix un bloqueig de disponibilitat del ferro degut a la resposta inflamatòria associada a l'agressió quirúrgica, el que per si mateix pot desenvolupar anèmia de procés inflamatori o agreujar l'anèmia per sagnat (39, 40).

1.7. Eritropoesi i metabolisme del ferro

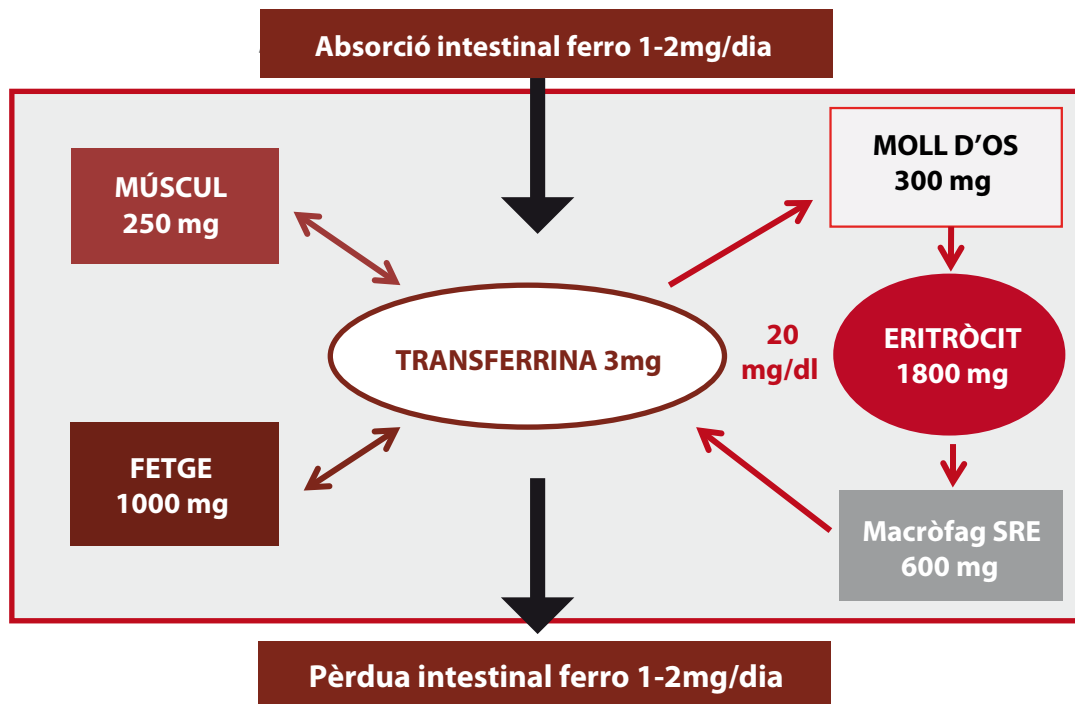
L'eritropoesi és un procés de renovació continu dels eritròcits. Es produeixen gairebé 3 milions d'hematies per segon i per a això es requereixen nivells adequats de minerals, com el ferro, i vitamines com la B12 i l'àcid fòlic. L'eritropoetina (EPO) és la principal hormona reguladora que actua promovent la proliferació, la supervivència i la diferenciació dels eritròcits, però hi ha d'altres factors que modulen l'eritropoesi, com són les citocines proinflamàtores (39).

Homeòstasi del ferro (vegeu l'annex 40)

La major part del ferro en el cos es distribueix dins d'hemoglobina dels glòbuls vermells (70%) i, aproximadament, el 10% està present en la mioglobina de les fibres musculars i en forma d'enzims i citocroms, en d'altres teixits. El ferro restant s'emmagatzema en el fetge i en els macròfags del sistema reticuloendotelial (SRE).

El cos absorbeix diàriament només 1-2 mg de ferro provinent de la dieta per equilibrar les pèrdues del ferro que es produeix per les cèl·lules despreses de la pell, la mucosa intestinal, la menstruació, o per pèrdues sanguínies. La principal font de ferro per a l'eritropoesi (20-30 mg/dia) és la rotació interna de ferro provinent dels eritròcits vells fagocitats pel SRE (Figura 3).

Figura 3: Homeòstasi del ferro



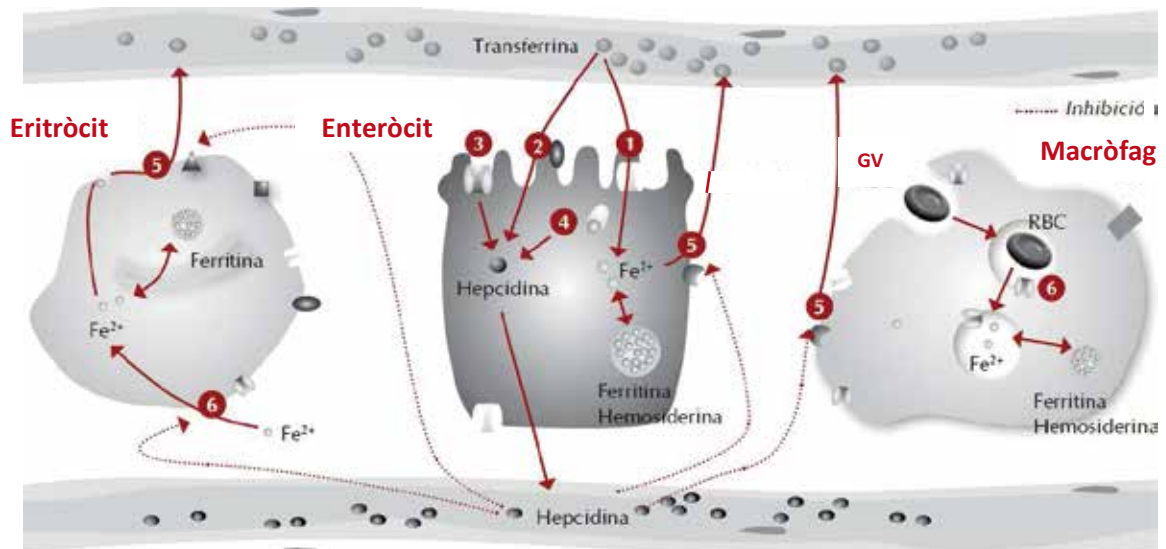
D'altra banda, al cos no hi ha mitjans eficaços d'excreció de ferro i, per tant, la regulació de l'absorció de ferro de la dieta al duodè juga un paper crític en la seva homeòstasi. Això és extremament important perquè el ferro és essencial per al metabolisme aeròbic i la respiració cel·lular, mentre que la sobrecàrrega de ferro és altament tòxica i pot conduir a la mort cel·lular a través de la formació de radicals lliures i la peroxidació lipídica, per tant, l'homeòstasi del ferro requereix una regulació estricta.

Pràcticament tot el ferro de la dieta s'absorbeix a la part apical dels enteròcits del duodè. El ferro *no hem* de la dieta està en forma fèrrica (Fe^{3+}) que s'ha de reduir en Fe^{2+} per ser transportat a través de l'epiteli ajudat pel *transportador de metalls divalents 1* (DMT1) que també transporta altres metalls, com el coure, el cobalt o el zinc. El ferro *hem* (origen animal) s'absorbeix a l'enteròcit per un mecanisme diferent a través d'un receptor *hem* encara no identificat. Un cop interioritzat en

l'enteròcit, el ferro s'allibera i després o bé s'emmagatzema o és transportat fora de l'enteròcit a través de la membrana basal, per mecanismes similars al ferro iònic. La *ferroportina 1* (IREG1) és l'únic transportador de ferro identificat fins ara que actua també en els macròfags i hepatòcits. El ferro ferrós, una vegada transportat a través de la membrana basal per la *ferroportina 1*, és oxidat de nou per una proteïna multioxidasa anomenada hefastina abans d'unir-se a la transferrina del plasma (Figura 4).

El ferro, un cop alliberat a la circulació, s'uneix a la molècula de transferrina i és transportat als llocs d'ús i d'emmagatzematge. La transferrina té dos llocs d'unió que s'uneixen a un àtom de ferro cadascun. Aproximadament un 30-40% d'aquests llocs estan ocupats en condicions fisiològiques. Unit a transferrina, el ferro entra a les seves cèl·lules objectiu, principalment les eritroides, però també a les cèl·lules hepàtiques o els macròfags i ho fa a través de la interacció amb receptors específics de la transferrina (TfR1). Una expressió de TfR1 alta en els precursors eritroides assegura la captació de ferro en aquest compartiment.

Figura 4: Regulació del metabolisme del ferro (adaptació de Muñoz (39))



1, Receptor transferrina 1; 2, Receptor transferrina 2; 3 hefastina (HFE); 4, hemojuvelina (HJV); 5 ferroportina; 6 Transportador metalls divalents (DTM-1)

Hi ha també en el sèrum humà una forma truncada de receptor de la transferrina. La concentració sèrica d'aquesta forma soluble del receptor de transferrina (Rstf) (concentració normal: 1,2-3,0 mg/dl, depenent del mètode d'avaluació utilitzat) és proporcional a la quantitat total de receptor de transferrina de superfície. L'augment de les concentracions *Rstf* indiquen dèficit de ferro, fins i tot en l'anèmia de procés crònic, o bé una activitat eritropoiètica augmentada.

El fetge és el principal òrgan d'emmagatzematge de ferro en forma de ferritina o hemosiderina. Tot el ferro unit a la transferrina, ja sigui de la dieta o provinent dels macròfags, entra a l'hepatòcit també per la DTM-1. En situacions de sobrecarrega fèrrica, on hi ha ferro no unit a la transferrina, també pot entrar a dins l'hepatòcit per la mateixa via.

La regulació de l'homeòstasi del ferro depèn principalment de la *hepcidina*, una proteïna hepàtica de 25 aminoàcids amb propietats antiinflamatòries. Els nivells de ferro del fetge, la inflamació, la hipòxia, i l'anèmia augmenten els nivells d'hepcidina en sang i aquesta interacciona amb les vellositats dels enteròcits per regular la taxa d'absorció de ferro, mitjançant el control de l'expressió de *ferroportina* en les seves membranes basals. L'hepcidina s'uneix a la ferroportina de la superfície cel·lular desencadenant la seva degradació en els lisosomes. En eliminar ferroportina de la membrana plasmàtica tanca el transport de ferro tant dels enteròcits, bloquejant l'absorció intestinal de ferro, com dels macròfags i el fetge, reduint la disponibilitat de ferro de les reserves i del sistema de reciclatge.

Efecte de la inflamació en l'homeòstasi del ferro

L'activació de la resposta immune i inflamatòria altera l'homeòstasi del ferro. Bàsicament es produeix perquè l'augment de citocines pro-inflamatòries com l'IL6 augmenta els nivells d'hepcidina en els enteròcits, produint la inhibició de l'absorció de ferro, i també en els macròfags, inhibint la recirculació de ferro. A més, altres citocines (TNF α , IL-1, IL-6, IL-10) augmenten la síntesi de ferritina i, per tant, l'emmagatzematge de ferro. Tot això porta a una disminució del ferro sèric i un ús restringit de ferro per a l'eritropoesi, el que condueix cap a una anèmia lleu a moderada.

1.8. Fisiopatologia de l'anèmia per dèficit funcional de ferro

Hi ha almenys tres mecanismes que contribueixen al desenvolupament de l'anèmia per procés crònic (APC) (41):

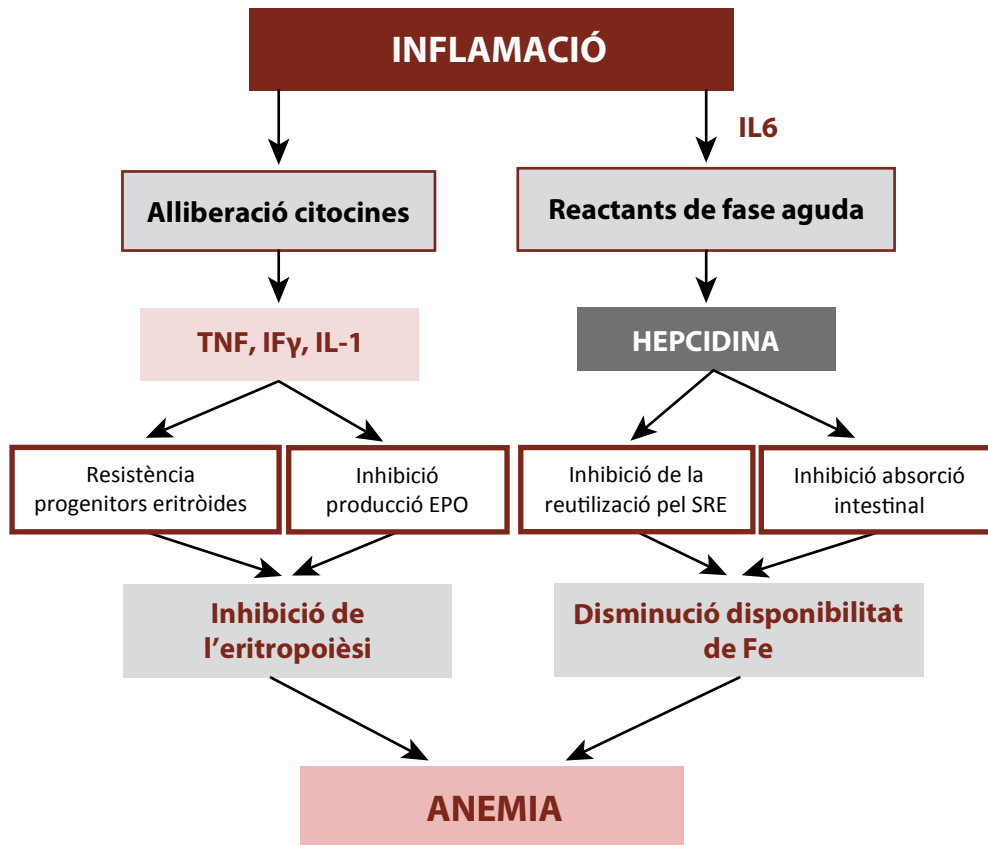
- Els trastorns induïts per la inflamació sobre l'homeòstasi del ferro (disminuint la disponibilitat de ferro)
- L'impacte negatiu de les citocines ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-1) sobre la proliferació i diferenciació de les cèl·lules progenitores eritroides e induint l'apoptosi
- La disminució de la secreció d'EPO endògena i un deteriorament de la resposta de les cèl·lules progenitores eritroides a l'EPO.

La fisiopatologia de l'anèmia inflamatòria aguda (AIA), per exemple després d'un trauma o cirurgia, és una mica diferent. En ella intervenen principalment la IL-6 i IL-8 amb la contribució transitòria de $TNF\alpha$, IL-1 en algunes cirurgies viscerals (còlon o cardíaca), mentre que d' $IFN\gamma$ els nivells plasmàtics són indetectable o dins del rang normal. Per tant, els dos principals mecanismes implicats en el desenvolupament de l'anèmia postoperatòria són la pèrdua de sang i el bloqueig de l'eritropoesi a causa de la disminució de la disponibilitat de ferro, mentre que els nivells d'EPO són normals o quasi normals (40, 42).

L'anèmia associada a la inflamació crònica o aguda sol ser lleu o moderada i els eritròcits poden no mostrar cap alteració pròpia de la deficiència de ferro. Però l'etiologia subjacent de dèficit funcional de ferro és evident ja que els macròfags segresten ferro en comptes de reciclar-lo, l'absorció de ferro intestinal està interrompuda i els precursors eritroides responen

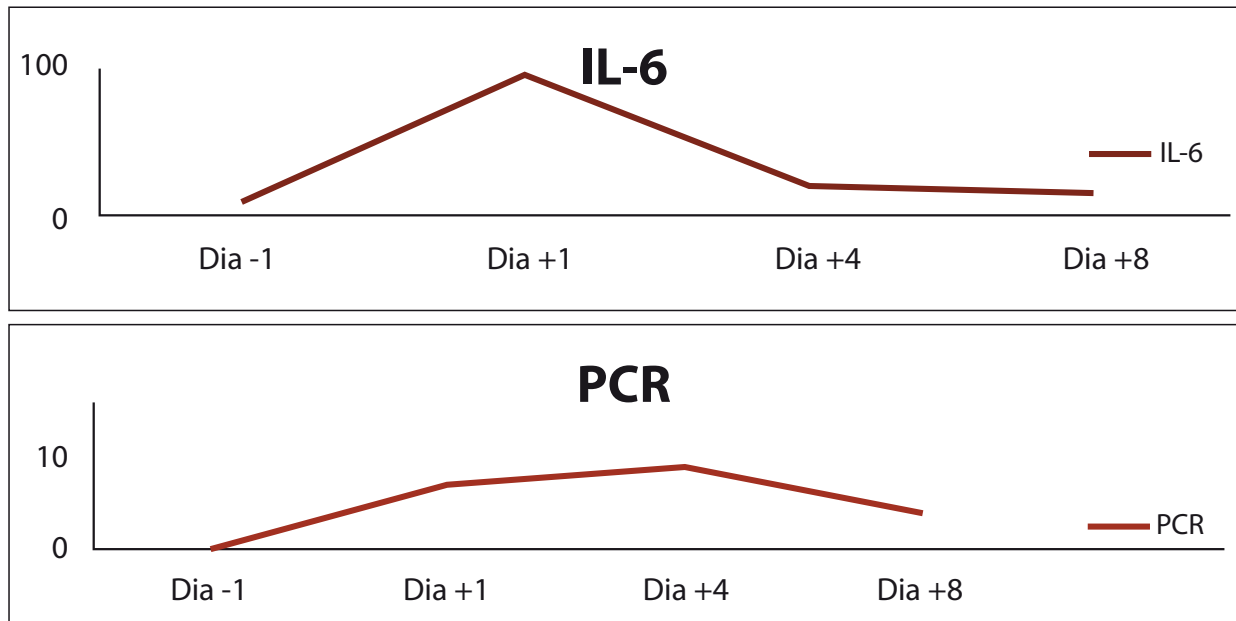
ràpidament quan disposen de ferro unit a la transferrina, sobretot per l'administració de preparacions de ferro per via intravenosa.

Figura 5: Fisiopatologia de l'anèmia inflamatòria



En un estudi en el nostre centre en pacients d'artroplasties de maluc i genoll, l'endemà de cirurgia hi havia un pic d'interleucina 6 que es normalitzava al quart dia. En canvi, la proteïna C reactiva feia el seu pic màxim al quart dia i després anava disminuint. En els paràmetres de metabolisme del ferro, s'observa que l'endemà de la cirurgia la saturació de transferrina cau i la ferritina va en augment fins a l'alta, mostrant un patró de dèficit funcional de ferro o d'anèmia inflamatòria (42) (vegeu Figura 6 i Taula 2).

Figura 6: Evolució dels paràmetres inflamatoris postoperatoris en artroplasties



Taula 2: Evolució del metabolisme del Fe al postoperatori de les artroplasties(42)

PARÀMETRES	DIA -1	DIA+1	DIA+4	DIA+8
Ferro sèric (mg/dl)	74±51	32±15	39±12	61±16
Transferrina (mg/dl)	255±33	194±55	181±40	214±48
Sat. Transferrina (%)	21±16	12±2	15±5	21±8
Ferritina (µg/dL)	95±72	185±154	210±164	300±190
Índex Reticulòcits (%)	1,8±1,1	1,7±1,0	1,8±0,7	3,1±1,5

En negreta els valors anòmals

2. Tractament de l'anèmia periquirúrgica

El tractament de l'anèmia preoperatòria i postoperatòria forma part del primer pilar del PBM. L'objectiu primordial en aquest context és optimitzar l'Hb per evitar la transfusió i millorar així l'evolució i la recuperació funcional del pacient.

Els pacients amb anèmia preoperatòria important de causa desconeguda es remeten a l'especialista (hematòleg, digestòleg, nefròleg...) que en farà el diagnòstic i decidirà el tractament. Però la majoria de pacients tenen a la visita preoperatòria una anèmia moderada o de causa coneguda, per tant l'abordatge terapèutic en aquest context és distingir si hi ha dèficit de ferro absolut o funcional, per iniciar el tractament amb ferro, o bé és una APC, renal o de causa desconeguda de l'ancià i s'haurien de tractar amb eritropoetina i ferro.

Hi ha diferents paràmetres analítics per clarificar de manera senzilla la causa de l'anèmia i poder decidir l'abordatge terapèutic més idoni. Alguns autors proposen seguir l'esquema de Thomas, que requereix la determinació del contingut d'Hb reticulocitària, el receptor soluble de la transferrina i la ferritina (38). Aquest mètode no és accessible a tot tipus de centres i és molt més costós, però l'avantatge és que és molt més precís per distingir la ferropènia de l'anèmia de procés crònic o mixta. La majoria d'algoritmes en aquest context simplifiquen molt el diagnòstic i tractament. El que nosaltres fem servir és el que actualment recomana la SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación) (31) i es basa en sis paràmetres analítics habituals que en cirurgia ortopèdica major estarien més que justificats: l'hemograma, la ferritina, la saturació de transferrina, els nivells plasmàtics de vitamina B12, l'àcid fòlic i la proteïna

C reactiva; encara que normalment en l'anàlisi preoperatori també s'inclou la creatinina o la taxa de filtrat glomerular. L'objectiu és distingir quins pacients requereixen ferro oral o endovenós, eritropoetina o tots dos, sense oblidar que cal també corregir els dèficits d'altres nutrients, com el fòlic i la vitamina B12, perquè l'eritropoesi no es vegi limitada. En aquest context, molts dels pacients són d'edat avançada i molts d'ells estan inflamats (40%), ja sigui per la causa de l'artropatia o bé perquè tenen alguna comorbiditat (43).

2.1 Tractaments útils en el context quirúrgic

Dins de les opcions terapèutiques disponibles més habituals per tractar l'anèmia hi haurà l'aportació de nutrients essencials, de manera predominant el ferro; i/o els agents estimuladors de l'eritropoesi (AEE), com l'eritropoetina recombinant humana. Encara que hi ha d'altres tractaments coadjuvants com són la vitamina D, la nandrolona o bé alguns d'experimentals, com els anticossos monoclonals contra hepcidina.

Prop del 50% d'anèmies preoperatories tenen un dèficit de ferro absolut o funcional i es poden tractar amb ferro, sigui oral o intravenós (32). Si l'anèmia és de procés crònic, renal, mielodisplàsia o anèmia de causa desconeguda de l'ancià pot resultar molt útil l'eritropoetina, sempre que es garanteixi la disponibilitat de ferro (43).

En el context quirúrgic, l'any 1999 es va aprovar l'ús d'eritropoetina humana recombinant (rHuEPO) a cirurgia ortopèdica major, després de diversos assajos clínics que mostraven que resultava eficaç a l'hora de

millorar l'Hb o corregir l'anèmia preoperatòria i reduir així la transfusió (44). Estudis multicèntrics i meta- anàlisis posteriors confirmaven l'eficàcia d'aquesta indicació (45), el que fa que sigui una de les poques alternatives a la transfusió amb un grau de recomanació d'evidència 1A, en el *Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la transfusión de sangre alogénica* (10). Cal remarcar que era igual d'eficaç amb pacients ancians que amb joves (46), però en canvi la rHuEPO era més cost-efectiva per al tractament perquirúrgic de l'anèmia en pròtesis primàries de genoll i maluc que com a coadjuvant de l'autodonació predipòsit (47).

Segons la fitxa tècnica aprovada per l'*Agencia Española del Medicamento* tot pacient que s'opera de cirurgia ortopèdica major amb Hb < 13 g/dl pot rebre una dosi setmanal d'epoetina α , des d'un mes abans de la cirurgia fins al dia de l'operació amb un total de 4 dosis de 40.000 UI subcutànies, acompanyat sempre de ferro i havent descartat que el pacient tingui dèficit de nutrients.

El problema és que aquesta pauta tracta tots els pacients igual, independentment del tipus i del grau d'anèmia, i la seva massa corporal. D'altra banda no tots els pacients responen igual, ja que poden tenir un dèficit funcional de ferro i el tractament amb rHuEPO i ferro oral resulta menys efectiu i molt més car, a més d'augmentar el risc tromboembòlic, com confirma un estudi recent publicat per So- Osman i col·laboradors (48).

En un abordatge personalitzat, com planteja el PBM, cal distingir si l'anèmia és per dèficit de ferro i, per tant, es pot beneficiar d'aquest tractament, o bé pot necessitar rHuEPO. També és important, en ambdós casos, garantir l'aportació de ferro utilitzant la forma intravenosa en els

casos d'inflamació, malabsorció intestinal o manca de temps. Això millora l'eficàcia i ens permet reduir les dosis de rHuEPO (35).

Tanmateix, és clar que quan s'esgoten les reserves de ferro al cos l'administració de ferroteràpia és necessària, encara que la via d'administració òptima segueix sent controvertida. El ferro oral pot ser adequat, en algunes situacions clíniques, ja que pot corregir l'anèmia en l'absència d'inflamació i sagnat actiu. Però les dosis entre 100-200 mg via oral generen efectes adversos en més d'un 30% dels pacients i condicionen la falta de compliment del tractament. També hi ha una limitada absorció si el pacient està prenent tetraciclins, inhibidors de la bomba de protons, cafè i te o be té sobrecreixement bacterià o infecció per *Helicobacter pylori*.

Malgrat que hi hagi formulacions de ferro intravenós que tenen molts anys, com el ferro dextrà o gluconat, aquestes s'associaven a efectes adversos greus, incloent-hi alguna mort, especialment amb el ferro dextrà d'alt pes molecular produïdes per reaccions anafilàctiques. Per tant, el seu ús era molt limitat i restringit. L'aparició i la comercialització d'altres formulacions molt més segures, com el ferro sacarosa a començaments de la dècada del 2000, va fer que molts investigadors provessin aquest ferro per a aquesta indicació (49, 50).

2.2 Preparats de ferro endovenós

Tots els ferros intravenosos consten d'un nucli de ferro (Fe^{3+}) rodejat d'una capa de carbohidrats que l'estabilitza. Les diferències en la mida del

nucli i les característiques i pes molecular de l'embolcall de carbohidrats, determina les característiques farmacològiques i les diferències biològiques entre els diferents complexos de ferro, com l'aclariment després de la injecció, l'alliberament de ferro in vitro, la dosi màxima tolerada i la velocitat d'infusió (51).

Una vegada injectat, el complex ferro-carbohidrat és captat pels macròfags dels SRE, on és metabolitzat i el ferro és alliberat unint-se a la transferrina del plasma, mentre que els carbohidrats són eliminats pel fetge. Els diferents preparats de ferro parenteral presenten, en funció del carbohidrat utilitzat i els seus diferents pesos molecular (PM), una vida mitjana diferent ja que el PM té una relació inversa amb la seva velocitat de degradació. Aquest és un aspecte important perquè condiciona la dosi que es pot administrar en una sola vegada. En els compostos de baix pes molecular hi ha el perill que es pugui alliberar el Fe del complex amb excessiva rapidesa i que sobrepassi la capacitat d'unió a la transferrina. Això podria donar lloc a reaccions per ferro lliure (anafilactoides). No obstant això, no s'han de confondre amb les reaccions d'hipersensibilitat greus o anafilàctiques, que produeixen el ferro dextrà i que estan mediades per anticossos IgE.

Els complexos es poden classificar en: làbil o robust (variabilitat cinètica), i com a feble o fort (variabilitat termodinàmica). Hi ha bàsicament cinc complexos de ferro intravenós disponibles, com són el ferro dextrà, el gluconat, el sacarosa, el carboximaltosa i l'isomaltosa. Encara que a Espanya només disposem del sacarosa, el carboximaltosa i l'isomaltosa.

Taula 2: Preparats de ferro parenteral disponibles

Nom comercial	FERINJECT®	VENOFER®	MONOFERRO®	COSMOFER®
Carbohidrat	Carboximaltosa	Sacarosa	Isomaltosa	Dextrà de baix PM
Tipus de complex	Tipus I Sòlid i fort	Tipus II Semi sòlid i fort	Tipus I Sòlid i fort	Tipus I Sòlid i fort
Dòsi única màxima	1.000 mg	200 mg	20 mg/kg	20 mg/kg
Temps administració	15 min	30 min	30-60 min	4-6 h
Dòsi màx./Setmana	1000 mg	600 mg	20mg/kg	20 mg/kg
Presentacions (vials)	2 i 10 ml 20 mg/ml	5 ml 100 mg/ml	1, 2, 5 y 10 ml 50 mg/ml	2 ml 50 mg/ml

El *ferro sacarosa* és una molècula relativament estable. La seva bona tolerància clínica es deu al fet que la seva estructura molecular és molt semblant a la ferritina. És captat ràpidament pel sistema reticuloendotelial, cosa que li confereix poca histotoxicitat. Al cap de pocs minuts d'administrar-lo està disponible a la medul·la òssia i, per tant, el seu inici d'acció és ràpid (5 minuts), però prolongat (acció màxima del 95% als 15-30 dies). La seva eliminació renal és escassa. No obstant això, una administració massa ràpida (> 4 mg Fe³/min) o una dosi total > 7 mg Fe³/kg pot produir toxicitat per ferro lliure. L'administració de dosis no superiors a 200 mg són segures i la dosi màxima recomanada és de 600 mg per setmana. No es requereix dosi de prova i, normalment,

s'administra diluït en 100 ml de solució salina durant uns 30 minuts per evitar la hipotensió.

El *ferro dextrà* és un ferro de tipus I, molt robust. L'estabilitat del complex amb dextrà permet l'alliberament lent del ferro del complex (diverses setmanes), el que permet donar altes dosis de ferro en una sola administració, però el risc de reaccions adverses greus, fins i tot algunes morts per anafilaxi, en limita molt la utilització, sobretot l'ús del ferro dextrà d'alt pes molecular, i és molt més segur el ferro dextrà de baix pes molecular. Un altre inconvenient és que cal una administració lenta, entre 1-2 h, segons la fitxa tècnica.

El *ferro carboximaltosa* que està comercialitzat a Espanya des del 2009 és també un complex estable d'alt pes molecular, cosa que permet l'administració de dosis úniques elevades (fins a 1.000 mg) sense causar reacció anafilàctica com els dextrans, ni anafilactoide per ferro lliure. A més, la seva cinètica de degradació i la seva prolongada vida mitjana permet la transferència parcial del ferro complex carboximaltosa a la transferrina (2-3%), abans de ser introduït en les cèl·lules del reticuloendotelial, el que fa que estigui disponible immediatament per a l'eritropoesi.

Un avantatge addicional és que es pot administrar amb bolus o la dosi total en uns 15 minuts.

Finalment, el *ferro isomaltosido* s'ha comercialitzat recentment a Espanya. Encara hi ha poca experiència, però sembla que l'administració de dosis úniques és una mica més alta i és també ben tolerada.

2.3 Eficàcia del ferro endovenós en el tractament de l'anèmia preoperatòria

En l'anèmia ferropènica, l'absorció intestinal de ferro està augmentada i per tant l'administració oral pot corregir-la, però es necessita un mínim de tres setmanes per augmentar un g/dl l'Hb, sempre que la causa de l'anèmia estigui solucionada, i uns quants mesos per corregir la ferropènia. En l'anèmia per procés inflamatori agut o crònic, l'absorció intestinal de ferro està bloquejada i també la disponibilitat del ferro provinent dels macròfags del sistema reticuloendotelial, en aquest cas el ferro oral poques vegades corregeix l'anèmia. Per tant, en presència d'inflamació, quan l'absorció intestinal està compromesa o quan disposem de poc temps per corregir l'anèmia, el ferro intravenós emergeix com una alternativa per tractar l'anèmia preoperatòria (51, 52).

L'aparició de formulacions de ferro intravenós més segures i ben tolerades com el ferro sacarosa comercialitzat a Espanya l'any 2002, va propiciar el desenvolupament d'estudis en diferents contextos que demostraven l'eficàcia del ferro IV en el tractament de l'anèmia ferropènica també en situacions d'inflamació, com és el cas del pacient amb insuficiència renal crònica (53), càncer (54) o malaltia inflamatòria intestinal (55) o l'anèmia de l'embaràs (56, 57). De la mateixa manera, es va utilitzar com a coadjuvant del tractament amb eritropoetina i/o en la predonació de sang autòloga (58-60), on sovint es desenvolupa un dèficit funcional de ferro, ja que produeixen un augment significatiu de la demanda dels dipòsits que poden superar la capacitat d'alliberar-lo del sistema reticuloendotelial.

En el context de tractament de l'anèmia preoperatòria amb dèficit absolut o funcional de ferro en pacients programats per a cirurgia ortopèdica, el 2005 vam publicar un treball preliminar que mostrava que l'administració de ferro (600-1.200 mg durant 2-3 setmanes abans de la cirurgia) augmentava els nivells d'hemoglobina una mitjana de 1,8 g/dL (49), tant administrat sol com amb rHuEPO, en els pacients amb anèmia de procés crònic.

Posteriorment, en un estudi observacional, prospectiu multicèntric en diferents tipus de pacients quirúrgics (histerectomies radicals, càncer colorectal i artroplasties de maluc i genoll) amb anèmia ferropènica preoperatòria, vam confirmar l'eficàcia del ferro intravenós (ferro sacarosa) en corregir l'anèmia amb un increment mig de l'Hb preoperatòria de quasi 2 punts (61).

Taula 3: Característiques dels pacients amb anèmia per dèficit de ferro tractats amb ferro (modificat de Muñoz i col. (61))

	TOTS	Càncer colorectal	Histerectomia radical	Artroplasties EEII
Pacients (n)	84	30	33	21
Sexe (D/H)	56/26	8/22*	33/0	17/4
Edat (anys)	60 ± 14	67 ± 10	45 ± 5*	72 ± 8
Pes (Kg)	72 ± 12	74 ± 9	68 ± 16	76 ± 7
Ferritina (ng/mL)	18 ± 20	15 ± 10	12 ± 14	33 ± 31*
Hb Basal (g/dL)	10.1 ± 1.3	10.1 ± 1.2	9.7 ± 1.2	10.7 ± 1.1
Tipus anèmia (n,%)				
• ADF	57 (68)	17 (57)	28 (85)*	12 (57)
• APC	9 (11)	0	1 (3)	8 (38)*
• APC+ DF	18 (21)	13 (43)*	4 (12)	1 (5)

*Hb hemoglobina, ADF anèmia per dèficit de ferro, APC anèmia de procés crònic, APC+DF anèmia de procés crònic amb ferropènia. *P<0.05*

Taula 4. Eficàcia i seguretat de l'administració preoperatòria de ferro en pacients de cirurgia major electiva (modificat de Muñoz i col. (61))

	TOTS	Càncer colorectal	Histerectomia radical	Artroplasties EEII
Pacients (n)	84	30	33	21
DTF (mg) (a)	1180 ± 230	1200 ± 250	1200 ± 220	1100 ± 190
Ferro				
• Dosi (mg)	1000 ± 440	1140 ± 570	1000 ± 350	830 ± 270*
• % del DTF	87 ± 36	95 ± 46	84 ± 27	78 ± 30
Duració tractament (dies)	27 ± 11	28 ± 11	27 ± 10	25 ± 12
Hb basal (g/dL)	10.1 ± 1.3	10.1 ± 1.2	9.7 ± 1.2	10.7 ± 1.1
Hb Final (g/dL)	12.1 ± 1.4	11.0 ± 1.35*	12.7 ± 0.8	12.6 ± 1.0
Δ Hb (g/dL) (b)	2.0 ± 1.6	0.9 ± 1.5*	3.0 ± 1.2	1.8 ± 1.1
Responen (n,%) (c)	66 (79)	15 (50)*	32 (97)	19 (90)
Anèmia post-tractament (n,%)	35 (42)	24 (80)*	4 (12)	7 (33)
Efectes adversos (n)				
• Cap	78	30	28	20
• Dolor injecció	4	0	4	0
• Flebitis	2	0	1	1

(a): Dèficit total de ferro (DTF, mg) = $(14 - Hb \text{ basal}) \times 2.41 \times Pes + 500$

(b): $\Delta Hb = Hb \text{ final} - Hb \text{ basal}$

(c): Responen. Definit com increment de Hb fins al final tractament de mínim 1 g/dL

* $P < 0.05$ respecte els altres

Una de les limitacions d'aquest tractament que mostrava aquest treball és la necessitat de fer entre 4 i 5 visites preoperatòries per rebre la dosi necessària de ferro, quan s'utilitza el ferro sacarosa. Això podia ser un handicap en el context de poca mobilitat que tenen els pacients que s'operen de cirurgia ortopèdica major.

2.4 Eficàcia del ferro endovenós en el tractament de l'anèmia postoperatòria

Els estudis publicats sobre l'eficàcia del ferro endovenós per a la correcció de l'anèmia postoperatòria són pocs i majoritàriament observacionals i retrospectius, que tenen com a objectiu principal determinar si el tractament amb ferro intravenós redueix la transfusió de sang al·logènica (62-65) però no si milloren l'anèmia i això influeix en el rendiment físic i la qualitat de vida del pacient.

Un dels primers estudis sobre el tractament de l'anèmia postoperatòria amb ferro intravenós va ser el de Bernière (66). Un estudi observacional amb una petita mostra de nens/adolescents operats de cirurgia espinal amb anèmia important ($Hb < 9$ g/dl), on es va observar un augment de l'Hb postoperatòria de 0,36 g/dl al dia, en els tractats amb ferro intravenós, comparat amb un increment de 0,25 g/dl al dia, en els pacients tractats amb ferro oral.

En un treball observacional fet en pacients anèmiques greus posthemorràgia per cesària en una població subsahariana (67), vam observar que el ferro intravenós postoperatori (600 mg de ferro sacarosa) produïa un increment d' Hb de $2,1 \pm 1,7$ g/dl davant d'una disminució de $0,6 \pm 1,2$ g/dl del grup amb ferro oral, després d'una setmana d'administrar-lo i sense observar cap efecte secundari, però la mostra era petita.

Cal destacar que la majoria dels estudis que avaluen l'eficàcia del tractament amb ferro intravenós postoperatori són observacionals retrospectius en cirurgia traumatològica (fractura de fèmur) i pocs en cirurgia ortopèdica major. En aquest cas l'administració del ferro intravenós és periquirúrgica (alguna dosi de ferro s'administra just abans

de la cirurgia) i no es selecciona els pacients que estan anèmics en el preoperatori (62-65). A més, en alguns casos els pacients amb Hb < 13 g/dl podien rebre una dosi d'eritropoetina (EPO). L'objectiu principal d'aquests treballs era demostrar l'eficàcia del ferro intravenós per reduir la transfusió al·logènica davant d'un control històric. En tots ells la reducció de la transfusió va ser significativa, fins i tot alguns d'aquests treballs mostraven una reducció de la morbiditat. No obstant això, en un estudi prospectiu i randomitzat de Serrano-Trenas (68) en fractura de fèmur posa de manifest que la reducció de la transfusió amb ferro intravenós perioperatori és només significativa en els pacients que arriben anèmics (Hb < 12 g/dl) a la cirurgia.

Sobre la base de molts d'aquests treballs, el *Documento Sevilla de Consenso sobre alternativas a la transfusión alogénica* conclou que el tractament perioperatori amb ferro endovenós en pacients de cirurgia ortopèdica o traumatològica amb anèmia post sagnat pot reduir la transfusió de sang al·logènica, amb un grau 2B de recomanació, d'acord amb la metodologia GRADE (10).

En un treball publicat més recentment per Muñoz i col·laboradors en pacients de cirurgia ortopèdica major tractats amb diferents dosis de ferro endovenós postoperatori (62), conclouen que 600 mg aconseguen una reducció de la transfusió al·logènica del 84% al 46%, però la mostra és petita, inclou pacients amb fractura de fèmur i la taxa de transfusió es comparativament alta, respecte altres sèries.

En una revisió més àmplia posterior del mateix autor (65) en pacients operats de pròtesi total de genoll, la dosi de 600 mg de ferro intravenós aconseguix una reducció de la transfusió del 30% al 9%, encara que cal

remarcar que en aquests treballs alguns pacients amb Hb preoperatòria < 13 g/dl rebien una dosi d'EPO al dia de la cirurgia.

2.5 Seguretat clínica del ferro endovenós

La incidència d'efectes adversos relacionats amb l'administració de ferro endovenós observats en els estudis clínics és d'1-3% i generalment són lleus, com nàusees, constipació, diarrea, flebitis, sabor metàl·lic, cefalea o exantema cutani, però els efectes adversos greus són molt poc freqüents (69).

Al·lèrgia o reaccions anafilàctiques

No obstant això, recentment l'European Medicine Agency (EMA)(70) i l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (71), tot i deixar clar que els beneficis d'aquests preparats superen els riscos i que la incidència de reaccions al·lèrgiques greus és baixa, recomanen que només s'administri ferro endovenós en un entorn on es pugui realitzar reanimació cardiopulmonar i hi hagi personal entrenat. La hipersensibilitat està clarament augmentada en pacients atòpics o amb asma greu, per la qual cosa és una contraindicació relativa donar-lo en aquest tipus de pacients.

Infecions

El ferro elemental és un factor essencial per al creixement de bacteris i fongs. Durant molt de temps s'ha pensat que els pacients amb

sobrecàrrega de ferro presenten més risc d'infecció. Aquesta opinió deriva dels resultats d'estudis *in vitro* en els quals es va observar una disminució de la capacitat fagocítica i de la funció oxidativa dels macròfags obtinguts de pacients en diàlisi amb sobrecàrrega de ferro, i que els limfòcits mostraven una alteració de la resposta a mitògens quan la saturació de transferrina era superior al 82%. En una controvertida metaanàlisi de Litton i col·laboradors per avaluar l'eficàcia i seguretat del ferro endovenós en un total de 10.000 pacients, suggereixen que pot augmentar el risc relatiu d'infeccions (72). És remarcable que en la majoria de treballs inclosos en aquesta revisió, la infecció no era l'objectiu principal i que hi havia una gran heterogeneïtat entre els estudis. Curiosament, aquells treballs que sí que incloïen específicament aquest punt suggerien que el tractament amb ferro endovenós no augmentava les infeccions (73). Hi ha una metaanàlisi molt recent d'Avni i col. que inclou 103 assajos clínics amb ferro IV *versus* ferro oral, intramuscular o placebo, que no detecten un increment de les infeccions comparat amb els pacients tractats amb ferro IV(74). D'altra banda, hi ha treballs que mostren una relació clara entre ferropènia i morbiditat infecciosa (75).

Sembla, doncs, que el risc d'infeccions pot estar augmentat tant en la sobrecàrrega fèrrica com en la ferropènia. Per això són necessaris nous assajos clínics per demostrar clarament si el ferro influeix o no en la taxa d'infeccions i davant del dubte, quan s'administra en pacients no ferropènics sempre és important valorar el risc-benefici d'aquest tractament. També per aquest motiu, atès que l'administració de ferro IV sempre dóna lloc a la presència de ferro lliure, és aconsellable evitar l'administració de ferro intravenós en pacients amb infecció activa.

L'associació entre sobrecàrrega fèrrica i risc de càncer en humans també s'ha estudiat en els darrers anys, tot i que fins ara els estudis epidemiològics no hagin estat concloents. La preocupació se centra principalment sobre el possible risc associat al ferro de la dieta en el càncer colorectal i el major risc de desenvolupar carcinoma hepatocel·lular en l'hemocromatosi hereditària amb sobrecàrrega de ferro hepàtic i cirrosi. No obstant això, la teràpia amb ferro no s'ha associat amb un augment de la incidència de tumors (76).

3. Consideracions econòmiques

La perspectiva econòmica de qualsevol intervenció terapèutica es fonamental, més encara en la conjuntura actual de crisi econòmica i de risc de sostenibilitat de la sanitat pública.

La transfusió no ha demostrat de manera clara la seva eficàcia (77), ja que hi ha poquíssims estudis que mostrin que els pacients transfosos tenen una evolució millor o menys mortalitat. La majoria d'estudis epidemiològics amplis en diferents contextos, però sobretot en l'àmbit quirúrgic, els pacients transfosos tenen pitjor evolució postoperatòria i més mortalitat (5, 8, 78). Malgrat tot, hi ha una inexplicable variabilitat transfusional per a un mateix procediment quirúrgic que pot anar de 0 a 100% de transfusió (79, 80).

Un ús liberal de la transfusió no sols és un risc per als pacients sinó que suposa una important despesa sanitària. En un article recent del *Nature* mostra l'exemple d'un hospital californià on una campanya recordant als metges les guies de transfusió vigents aconseguia reduir la transfusió un 24% i això va suposar l'estalvi d'1,6 milions de dòlars en un any (81).

Un ús racional de la transfusió de sang al·logènica i l'ús d'alternatives a la transfusió, com l'optimització preoperatòria, pot oferir un estalvi substancial als serveis de salut, tant per la reducció en unitats de sang transfosa com per la reducció en estada hospitalària i reingressos, malgrat que inicialment sembli que hi pot haver una despesa en fàrmacs o equipaments (82).

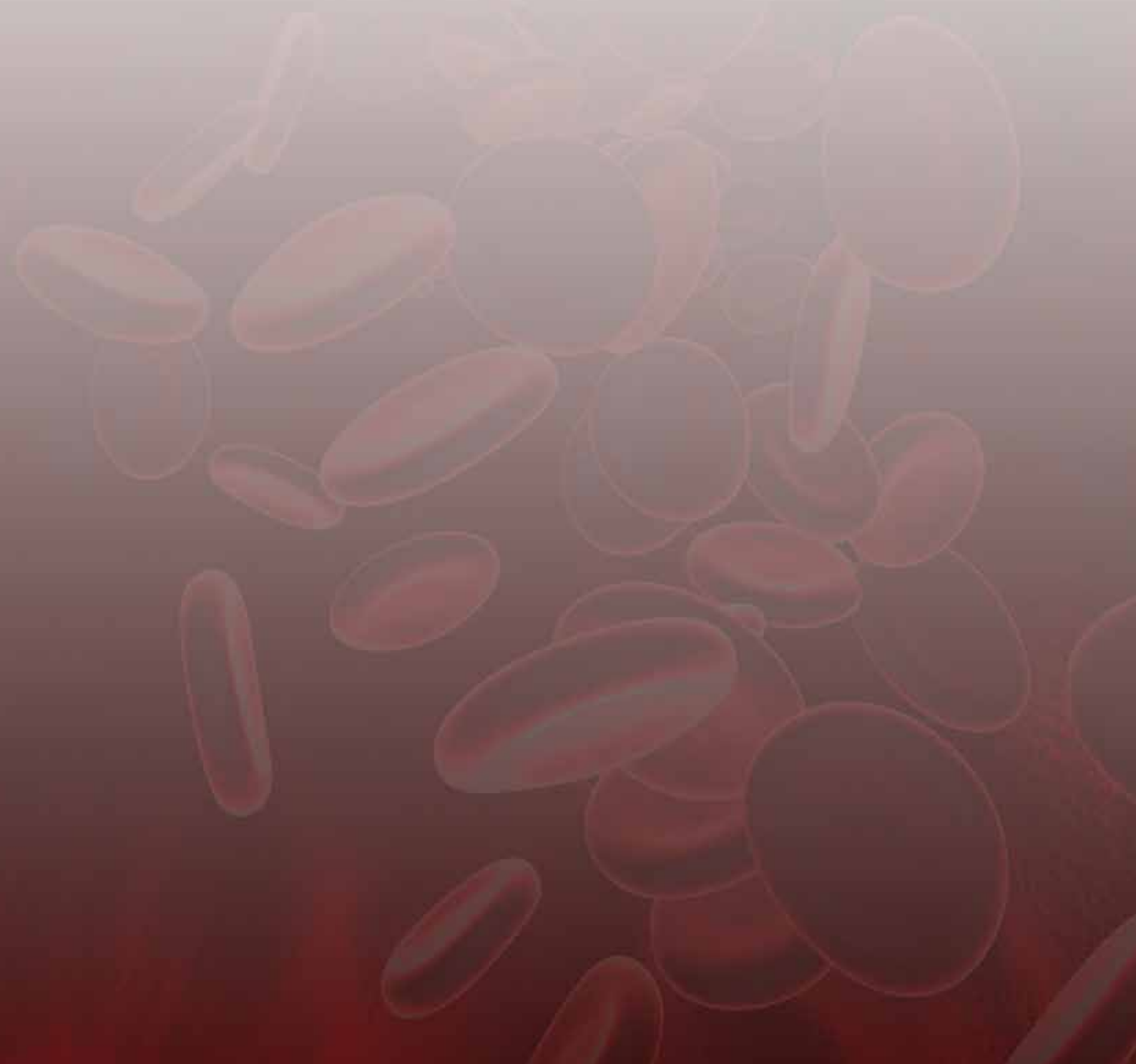
Per calcular més acuradament l'estalvi que pot suposar l'ús d'alternatives a la transfusió o un programa de PBM, s'hauria de tenir en compte el cost real de la transfusió i no el de la bossa de sang (83), i avaluar i quantificar el cost de les reaccions adverses i morbimortalitat. També s'hauria de saber el cost-efectivitat d'una tècnica d'estalvi de sang de la transfusió o bé comparada amb una altra tècnica d'estalvi, però hi ha pocs estudis que ho avaluïn.

Un altre enfocament podria ser avaluar les diferències de cost d'implementar un programa de PBM en artroplasties de genoll i maluc en comparació de no fer-ho, incloent en l'anàlisi el cost dels fàrmacs per tractar l'anèmia i disminuir el sagnat, recuperadors de sang de drenatge i el cost de les unitats transfoses en cada grup, però també si hi ha d'incloure si hi hagut diferències en l'estada hospitalària o reingressos.

No obstant això, hi ha pocs estudis de cost-efectivitat que avaluïn els diferents tractaments d'un programa de PBM i menys de dissenyats per veure el guany en Qualy o "disability-adjusted life years" (DALY) que seria la manera més precisa d'avaluar-ho.

El tractament de l'anèmia preoperatòria i postoperatòria pot reduir la transfusió evitable i millorar la seguretat clínica i la qualitat de vida amb un important impacte econòmic en pacients de cirurgia ortopèdica. El major coneixement en aquest darrers anys del metabolisme del ferro i la fisiopatologia de l'anèmia inflamatòria, així com del paper que té el ferro IV en el seu tractament, ens va portar a dissenyar aquests treballs per tal de saber si resultava eficaç i segur en aquest context, saber quin era el tractament apropiat a cada tipus de pacient o moment, i si la seva aplicació era rendible.

HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS



HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS

4.1 Hipòtesis de treball

Treball 1: (hipòtesis nul·la) El ferro endovenós carboximaltosa (FCM) i el ferro sacarosa (FS) no mostren diferències, en quan eficàcia i seguretat, per corregir l'anèmia ferropènica preoperatòria en pacients programats de cirurgia ortopèdica major.

Treball 2: El ferro endovenós (FCM) és superior al ferro oral per corregir l'anèmia postoperatòria de l'artroplàstia de genoll.

Treball 3: El tractament de l'anèmia periquirúrgica permet reduir costos en cirurgia ortopèdica major.

4.2 Objectius

Treball 1:

- 1- Avaluar si el tractament amb ferro carboximaltosa (FCM) és igual d'eficaç que el FS en el tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria en l'artroplàstia d'extremitat inferior.
- 2- Avaluar si el tractament amb FCM és igual de segur que el FS en el tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria en l'artroplàstia d'extremitat inferior.
- 3- Avaluar si el tractament amb FCM té algun avantatge respecte al ferro sacarosa en el tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria en l'artroplàstia d'extremitat inferior.

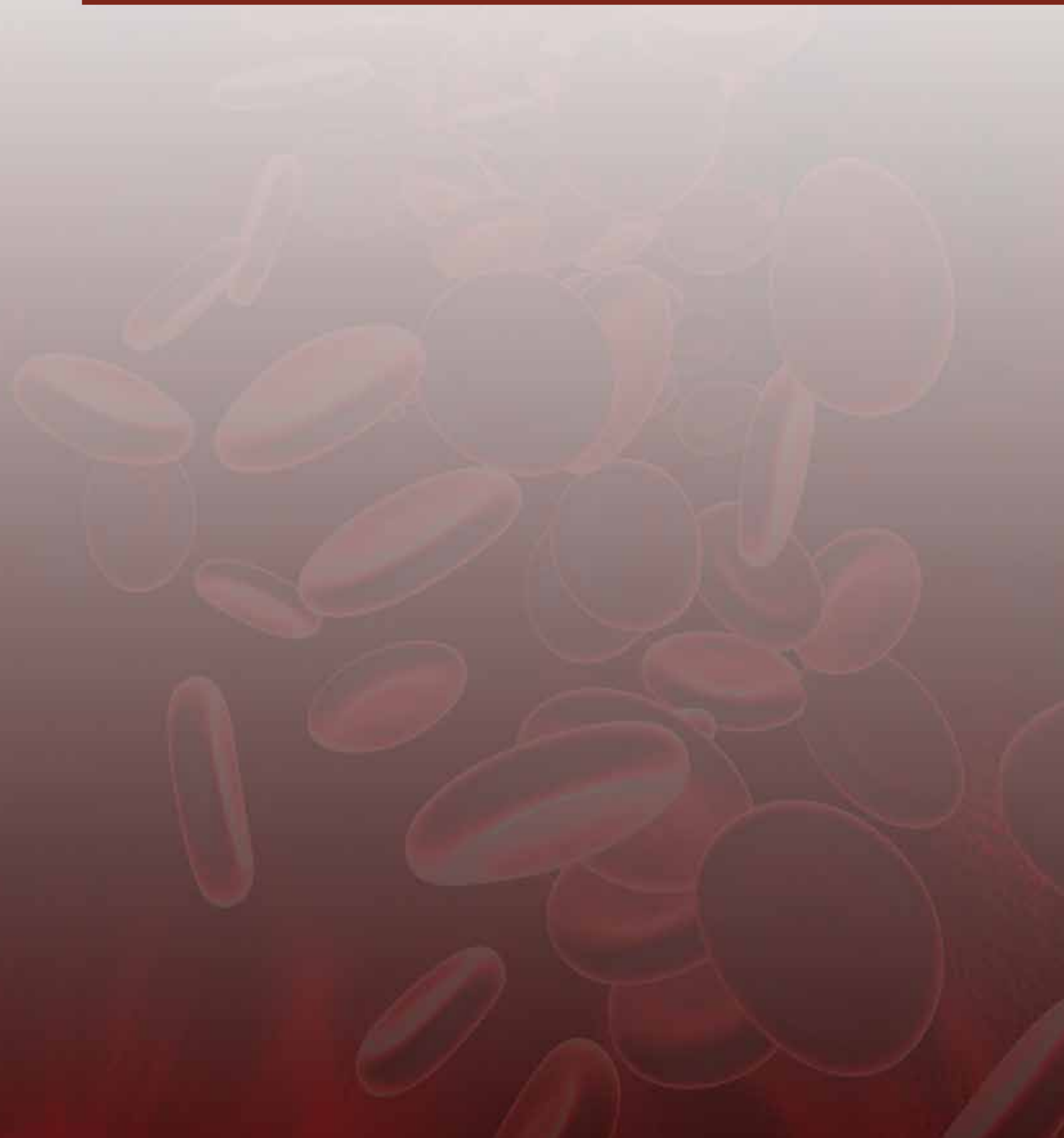
Treball 2:

- 1- Avaluar si una dosi postoperatòria de FCM corregeix mes ràpidament l'anèmia postoperatòria que el ferro sulfat oral en el pacient operat de pròtesi total de genoll (PTG).
- 2- Avaluar si el tractament amb FCM postoperatori millora la capacitat d'esforç i la qualitat de vida dels pacients operats de PTG.
- 3- Avaluar si el tractament amb FCM postoperatori és igual de segur que el tractament amb ferro sulfat oral en el pacient operat de PTG.
- 4- Avaluar si una dosi postoperatòria de FCM redueix la transfusió al·logènica durant l'ingrés de PTG.

Treball 3:

- 1- Fer l'estimació del que es pot estalviar econòmicament tractant l'anèmia preoperatòria i postoperatòria.
- 2- Avaluar si el tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria amb FCM redueix el cost respecte del ferro sacarosa.
- 3- Avaluar si el tractament de l'anèmia perquirúrgica dins un programa de PBM (estalvi de sang) pot estalviar recursos econòmics.

MATERIAL I MÈTODE



MATERIAL I MÈTODE

Treball 1: “A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboximaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery” Br J Anaesth. 2011;107(3):477-8.

Per respondre si el FCM és eficaç i segur com el ferro sacarosa en el tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria en cirurgia major i si aporta algun avantatge, es va dissenyar un estudi observacional prospectiu multicèntric i es va comparar amb una sèrie prèvia equivalent de 84 pacients quirúrgics tractats amb ferro sacarosa (61).

L'estudi va ser aprovat pels comitès ètics d'investigació dels tres hospitals participants.

Població d'estudi i grups

Pacients programats per a resecció de càncer de còlon, histerectomia abdominal o d'**artroplàstia extremitat inferior** amb anèmia ferropènica (AF) o anèmia de procés crònic (APC) amb deficiència de ferro, amb visita preoperatòria almenys un mes abans de la cirurgia i que van signar el consentiment informat.

Definició d'anèmia ferropènica o mixta

Es va considerar que els pacients estaven anèmics d'acord amb el criteri de l'OMS (Dones Hb < 12 g/dl i Homes Hb < 13 g/dl). Que l'anèmia era ferropènica si la ferritina era menor de 30 ng/mL i anèmia de procés crònic amb ferropènia si la saturació de transferrina era menor del 20%, la ferritina era normal i la PCR superior a 0,7 g/dl.

Tractament amb ferro carboximaltosa

Els pacients rebien tot el ferro IV necessari segons el dèficit total de ferro (DTF) calculat d'acord amb la fórmula de Ganzoni:

$$\text{DTF (mg)} = [2,4 \times \text{pes corporal} \times (\text{Hb objectiu} - \text{Hb actual})] + 500.$$

El nivell d'Hb objectiu es va fixar a 13 g/dl, pel càlcul de DTF.

El FCM (Ferinject, Vifor, Sant Galene, Suïssa) es va administrar en dosis de 500 a 1.000 mg diluïts en 100 a 200 ml de solució salina fisiològica durant 15 a 30 minuts, amb un màxim de 1.000 mg/setmana. El ple compliment del tractament s'aconseguia si el pacient rebia l'FCM per cobrir almenys el 85% de DTF. Es va considerar una resposta positiva al tractament si s'arribava a la cirurgia a un nivell d'Hb d'almenys 13 g/dL o s'havia produït un increment d'Hb d'almenys 1,5 g/dl al final del tractament.

Recopilació de dades

Es van recollir les dades demogràfiques i clíniques en una base de dades online (PAS de www.awge.org) que incloïa l'edat, pes, tipus de procediment quirúrgic, la taxa de transfusió, l'evolució d'Hb des de l'inici al final del tractament (5-7 dies després de la darrera dosi de ferro IV), els paràmetres basals del metabolisme del ferro (ferritina sèrica, ferro sèric, i l'índex de saturació de transferrina) i de la proteïna C reactiva, la dosi total de ferro IV rebut, nombre de sessions de tractament, i esdeveniments adversos relacionats amb el ferro.

L'anàlisi estadística

Les dades es van expressar com a percentatge (%) o com mitjana \pm DS (n). Es va utilitzar la prova de Ji-quadrat de Pearson o la prova exacta de Fisher

per a la comparació de variables qualitatives. Per a la comparació de variables quantitatives es va utilitzar el test paramètric ANOVA de dues vies (correcció de Bonferroni). Es va fer una anàlisi de regressió lineal per obtenir la línia de base de correlació Hb i canvi d'Hb des de l'inici fins al final del tractament (Δ Hb). Va ser considerat estadísticament significatiu un valor de $p < 0,05$.

Treball 2: “Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty”
Br J Anaesth 2014;113:402-9.IF

Per veure si l’FCM millora l’anèmia postoperatòria abans i si això influïa en la capacitat d’esforç dels pacients operats de PTG, vam dissenyar un estudi prospectiu, randomitzat, cec simple i controlat, al nostre hospital.

L’assaig clínic va ser aprovat pel comitè ètic d’investigació del Parc de Salut Mar i va ser registrat amb número d’Eudra CT 2010-023038-22; ClinicalTrials.gov NCT01913808.

Població estudi, randomització i grups

Pacients adults (més grans de 18 anys) programats a PTG unilateral i primària avaluats almenys un mes abans de la intervenció i que no tinguessin criteris d’exclusió per al tractament amb ferro IV. Un cop signat el Consentiment se’ls va passar el test de qualitat de vida (EQ-5D) i el test dels metres recorreguts en 6 minuts (6-MWT).

El dia després de la cirurgia els que tenien una Hb menor de 12 g/dl però superior a 8,5 g/dl i no havien rebut cap transfusió eren randomitzats 1:1, segons una llista aleatòria creada a Farmàcia.

Grup de tractament: van rebre 1 dosi de FCM (Ferinject®, Vifor France, SA France) per corregir el DTF calculat segons fórmula de Ganzoni

$(DTF \text{ (mg)}) = [2,4 \times \text{pes corporal} \times (\text{Hb } 13 \text{ g/dl} - \text{actual Hb})] + 500$

Grup control: van rebre 100 mg diaris de sulfat de ferro (Ferbisol®, BIAL industrial Farmacèutica, España) des de l’alta fins a 30 dies després de la cirurgia.

“Patient blood management” (PBM)

Tots els pacients estaven inclosos en un programa de PBM segons protocol institucional. Així, els pacients que tenien anèmia preoperatòria eren tractats abans de la cirurgia segons algoritme. Rebien àcid tranexàmic intravenós a criteri de l’anestesiòleg, si no tenien cap contraindicació, o bé portaven un recuperador de sang de drenatge per filtrat (Bellobag ABT©). El protocol transfusional indicava transfondre quan l’Hb < 8 g/dl, llevat de pacients amb factors de risc cardiovascular o signes d’anèmia aguda, en què podia ser superior.

Seguiment

L’objectiu primari era el percentatge de pacients sense anèmia al dia 30 (Hb > 12 g/dl) o l’increment d’Hb des del dia 4 al 30 del postoperatori.

Els objectius secundaris eren: l’Hb al dia 30, el canvi de qualitat de vida mesurat amb el test EQ-5D i la capacitat d’esforç mesurada amb el canvi en metres recorreguts en 6 minuts (6-MWT) entre un mes abans de la cirurgia al dia 30 del postoperatori, així com la transfusió i els efectes adversos.

Estadística

Es va calcular que es necessitava uns 60 pacients per grup per detectar canvis d’Hb superiors a 0,5 g/dL, tot assumint pèrdues d’un 15% per grup.

Les dades es van expressar com a percentatge (%) o com a mitjana \pm DS (n). Es va utilitzar la prova de Ji-quadrat de Pearson o la prova exacta de Fisher per a la comparació de variables qualitatives, el test paramètric ANOVA de dues variables (amb correcció de Bonferroni) per variables quantitatives. Es va fer una anàlisi de regressió lineal per obtenir la línia de

base de correlació Hb i canvi d'Hb des de l'inici fins al final del tractament (Δ Hb). Va ser considerat estadísticament significatiu un valor de $p < 0,05$.

Treball 3: “ Tratamiento de la anemia en el “Patient Blood Management” desde una perspectiva económica” Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015;62(Supl 1):80-85

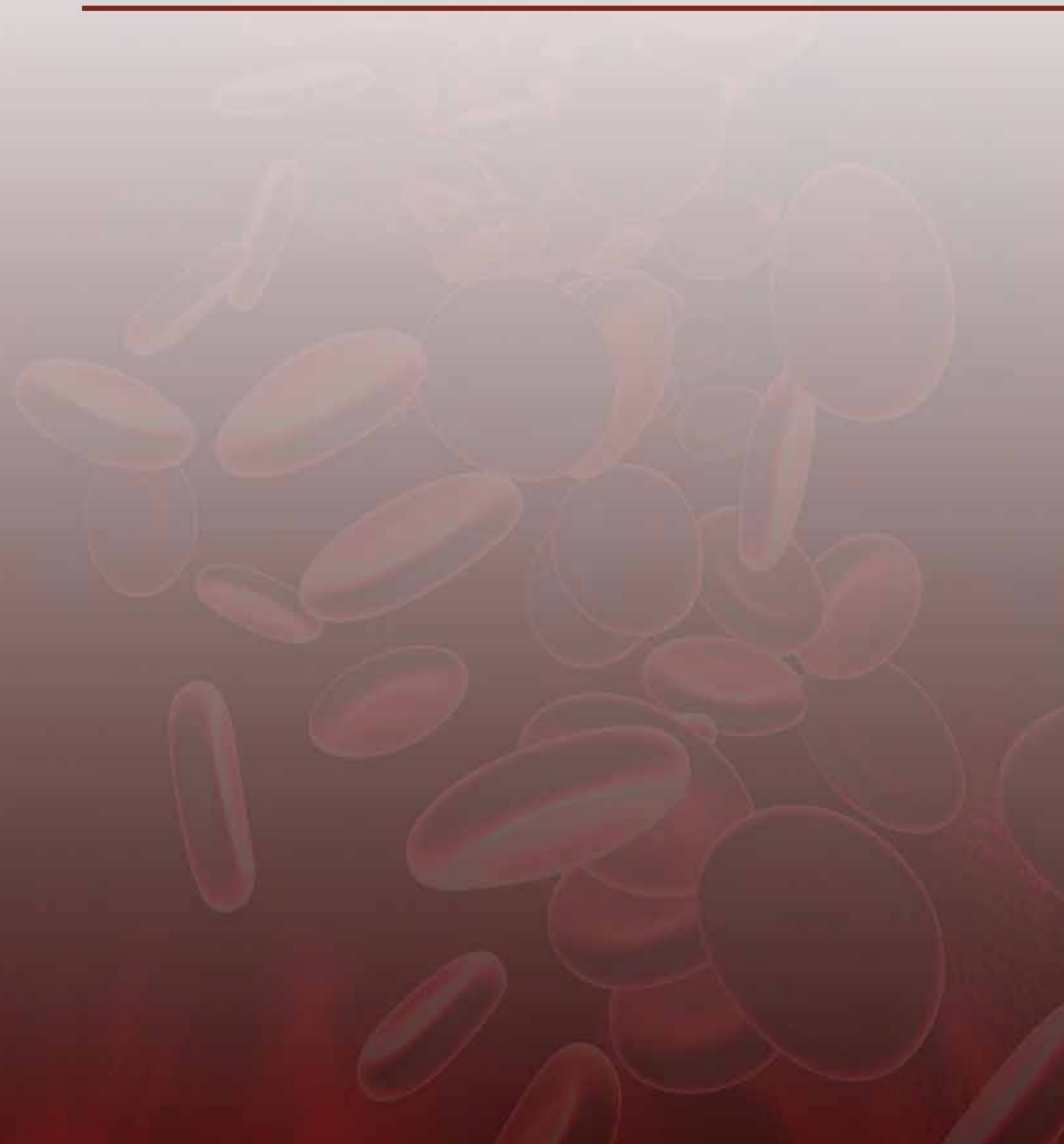
S’avalua quin és el cost real de la transfusió d’acord amb els estudis publicats i es fa una estimació del cost de la transfusió de cada unitat de concentrat d’hematies (CH) a Espanya amb les dades disponibles.

S’estima quin és el cost dels efectes adversos de la transfusió, d’acord amb les dades publicades pel SHOT (Serious Hazards of Transfusion, al Regne Unit) per a aquells efectes en què es demostra causalitat, i també quina és l’estimació del cost de l’increment de la morbimortalitat d’acord amb els amplis estudis observacionals i la darrera revisió de la Cochrane que compara el criteri transfusional restrictiu davant del liberal, i el que suposa això en infeccions, estada hospitalària, reingressos, etc..

S’analitza quin és l’impacte econòmic d’introduir un programa de PBM en cirurgia ortopèdica major i quin és l’estalvi potencial.

A l’últim, s’avalua quin és el cost-benefici d’introduir el tractament de l’anèmia preoperatòria a COT i quin tipus de ferro intravenós és més econòmic d’administrar. Per calcular els costos d’administració es té en compte el cost dels medicaments (ferro sacarosa, venofer® i ferro carboximaltosa, ferinject®) segons el preu de venda del laboratori, la pauta d’administració en esquemes de dosi màxima, els temps d’administració (recepció del pacient, col·locació de via, administració de dosis de prova si es requereix i temps d’infusió) i el percentatge d’ocupació de l’hospital de dia.

RESULTATS



RESULTATS

Treball 1: “ A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery”.

Es van recollir de manera prospectiva les dades clíniques i de laboratori de 76 pacients amb anèmia ferropènica preoperatoria operats de cirurgia major (15 reseccions de càncer colorectal, 19 histerectomies abdominals i 42 artroplasties de maluc i genoll), que van rebre entre 500-1.000 mg per sessió de ferro carboximaltosa intravenós (FCM) per corregir el dèficit total de ferro calculat (fórmula de Ganzoni). Es van comparar amb una sèrie anterior de 84 pacients quirúrgics de les mateixes característiques que havien rebut ferro IV (FS) en dosis de 100 a 200 mg per sessió.

Els dos grups van ser comparables quant a dèficit de ferro calculat (950 ± 310 vs 1000 ± 220 mg), dosis de ferro intravenós rebut (1.120 ± 530 vs 1.010 ± 440) mg i Hb basal $10,4 \pm 1,6$ vs $10,1 \pm 1,4$ g/dl per FCM i FS, respectivament ($P = NS$).

L'increment d'Hb preoperatori va ser semblant per a FCM i FS ($2,1 \pm 1,4$ vs $2,0 \pm 1,6$ g/dL, respectivament) en quasi un mes de tractament, i no van mostrar diferències significatives. No obstant això, en comparació amb els pacients que van rebre FS, els de FCM van corregir l'anèmia mes sovint (82% vs 62% , respectivament; $P = 0,007$) i amb un nombre menor de sessions de tractament (vegeu article original).

Si mirem només els pacients de COT (artroplasties de genoll i maluc) tampoc hi ha diferències significatives entre les característiques dels dos

grups de tractament, quant a gènere, pes i edat, ni en el dèficit calculat de ferro i grau d'inflamació (Taula 5).

Tampoc hi va haver diferències en la resposta al tractament i l'increment mitjà d'Hb que va ser d'1,8 g/dl en cada grup. El compliment i la correcció de l'anèmia va ser superior, però de manera no significativa amb l'ús de ferro carboximaltosa (Taula 6).

L'única diferència significativa va ser el nombre de sessions de tractament requerides que van ser el doble amb l'ús de FS respecte a FCM, tot hi que la diferència hauria estat superior si haguéssim administrat la dosi total calculada de FCM i no generalment partida en dos, pel disseny del protocol.

Taula 5: Característiques dels pacients de COT amb anèmia ferropènica tractats amb ferro IV

	FERRO SACAROSA N = 21	FERRO CARBOXIMALTOSA N = 42
Gènere (D/H)	17/4	37/5
Edat (anys)	72 (53-88)	68 (46-82)
Pes (Kg)	76 ± 7	75 ± 14
Ferritina (ng/ml)	33 ± 31	23 ± 22
PCR (mg/dl)	1,5 ± 1,6	1 ± 1,7
DTF (mg)	920 ± 190	900 ± 350

D: dona, H: home, PCR: proteïna C reactiva, DTF: Dèficit total de ferro (mg) = (14 - Hb basal) x 2.41 x Pes + 500

Taula 6: Resposta al ferro IV preoperatori en els pacients de COT

	FERRO SACAROSA N = 21	FERRO CARBOXIMALTOSA N = 42
Dosis FEV (mg)	830 ± 270	1000 ± 270
Compliment del ttm. (%)	11(52)	32(76)
Sessions (n)	4 ± 4	2 ± 1*
Hb basal (g/dl)	10,7 ± 1,1	10,9 ± 1,7
Hb final (g/dl)	12,6 ± 1,0	12,8 ± 0,9
Δ Hb (g/dl)	1,8 ± 1,1	1,8 ± 1,4
Índex de Resposta	14(67)	29(69)
Correcció anèmia	15(71)	37(88)
Transfusió, n (%)	6(29)	6(14)
Efectes adversos n (%)	1(5)	3(7)

Δ Hb = Hb final – Hb basal , índex resposta: Definit com increment de Hb fins al final tractament de mínim 1 g/dL
*P<0.001

Treball 2: “Randomized trial comparing ferric carboxymaltose versus oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty”

Dels 197 pacients prereclutats el dia de la visita preoperatoria, 161 es van operar en el període que es va fer l'estudi i, d'aquests, 122 (el 75,8%) complien els criteris d'inclusió (tenien Hb < 12 g/dl, però superior a 8,5 g/dl el dia després de la cirurgia i no havien rebut cap transfusió) per ser randomitzats (60 FCM i 62 FS)(vegeu diagrama de fluxe a l'article original).

Els dos grups d'estudi van ser comparables en característiques basals dels pacients, duració de la cirurgia i sagnat. També en el tipus de tècnica

d'estalvi de sang aplicada (PBM), així no hi havia diferències significatives en el nombre de pacients que van rebre tractament de l'anèmia preoperatòria, àcid tranexàmic, recuperador de sang de drenatge i el llindar transfusional va ser igual (7,6 g/dl) (vegeu article original).

Evolució de l'Hb i de l'estat del ferro

Els pacients, tot hi que van arribar al preoperatori sense anèmia, van tenir un descens significatiu de l'Hb abans d'iniciar la randomització en els dos grups de tractament, i l'Hb va caure des de 13,6 g/dl fins a 10,5 g/dl ($p < 0.001$), però el descens màxim de l'Hb es va produir al quart dia del postoperatori que baixà fins a 9,7 g/dl en ambdós grups. L'Hb es va incrementar fins a 11,5 al grup FCM i a 11 g/dl al grup FS als 30 dies de la intervenció, però les diferències no van ser significatives ($P = 0,06$).

Del grup d'estudi que va rebre una dosi única de ferro carboximaltosa IV el dia després de la cirurgia, una proporció més gran van corregir l'anèmia i la ferropènia als 30 dies i ho van fer de manera significativa. Això no es va traduir en millor puntuació en el test de qualitat de vida ni en una distància recorreguda més gran en 6 minuts, avaluat al cap d'un mes de la intervenció (Taula 7).

Els efectes adversos van ser semblants en ambdós grups i cap va estar relacionat amb el fàrmac d'estudi.

L'índex transfusional va ser molt baix en ambdós grups (5 i 3,2%, respectivament), ja que tots els pacients estaven inclosos en un programa de PBM, i les diferències no van ser significatives, encara que la mostra era insuficient per poder trobar diferències en aquesta variable.

Taula 7: Resultats comparats dels objectius principal i secundaris

	FCM (IV) N = 60	FS (ORAL) N = 62	P
Hb 24h post cirurgia (g/dl)	10,5 ± 1,0	10,5 ± 1,0	0,9
Hb 30d post cirurgia (g/dl)	11,5 ± 1,2	11 ± 1,1	0,06
Δ Hb (g/dl)	1,7 ± 1,2	1,3 ± 1,0	0,07
Correcció anèmia n (%)	22 (42,3)	12 (23,5)	0,04
Correcció ferropènia (SaTF>20%) n (%)	28 (87,5)	13 (35,1)	0,001
Transfusió n (%)	3 (5)	2 (3,2)	0,6
Total EQ 5D	0,6 ± 0,9	0,6 ± 0,1	0,3
6MWDt (m)	127 ± 40	128 ± 44	0,8
Efectes Adversos n (%)	20 (33)	20 (32)	NS

*Δ Hb = Hb+ 30 – Hb +4, EQ-5D- test de qualitat de vida Euro qual, 6MWDt test de 6 minuts de marxa.
FS: Sulfat de ferro*

Pacients amb baixes reserves de ferro o anèmia greu a les 24h

El subgrup de pacients amb baixes reserves de ferro, que vam definir com ferritina < 100 ng/dl (68 pacients, 37 al grup FCM i 31 al ferro oral) sí que mostraven diferències significatives a l'Hb del dia 30 i també en l'increment d'Hb del dia 4 al 30 (Taula 8).

El mateix passava amb els pacients amb Hb el dia després de la cirurgia menor de 10 g/dl i, en aquest casos, això es va traduir en millors resultats en el test de qualitat de vida per a les activitats habituals (Taula 8).

Taula 8: Resultats del tractament amb ferro postoperatori en la cohort de pacients amb baixos dipòsits de ferro (ferritina < 100 ng/dl) o anèmia greu (Hb < 10 g/dl)

Ferritina < 100n/dl	FCM N = 37	FS (ORAL) N = 31	P
Hb 24h post cirurgia (g/dl)	10,3 ± 1,0	10,3 ± 10,8	0,8
Hb 30d post cirurgia (g/dl)	11,5 ± 1,1	10,8 ± 1,1	0,01
Δ Hb (g/dl)	1,9 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,03
Correcció anèmia n(%)	12 (40)	2 (8)	0,02
Total EQ-5D			
Activitats usuals	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,3	0,02
Hb +24h < 10g/dl	FCM N = 12	FS (ORAL) N = 11	P
Δ Hb (g/dl)	2,4 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,018
Total EQ-5D			
Activitats usuals	1,9 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,04

Treball 3: “Tratamiento de la anemia en el “Patient blood Management” desde una perspectiva económica”

En aquest treball vam voler avaluar si la correcció de l'anèmia perquirúrgica en cirurgia ortopèdica major permetia reduir costos i fer l'estimació del que es pot estalviar. Veure si l'ús de ferro carboximaltosa aporta avantatges econòmics respecte a l'ús de ferro sacarosa i, a l'últim, valorar si el tractament de l'anèmia perquirúrgica dins un programa de PBM (estalvi de sang) pot estalviar recursos a l'hospital.

Per això cal tenir en compte que, generalment, el cost de la transfusió està infraestimat, ja que normalment només es té en compte el cost del producte (el que paga l'hospital per unitat de sang) i alguns estudis ja han avaluat que la unitat transfosa costa 3 o 4 vegades més (83). Els centres requereixen un servei de transfusió amb personal, utillatges, neveres, etc. i cada transfusió requereix proves creuades, comprovació del grup sanguini, equip d'infusió amb filtres, supervisió de la transfusió, etc. A Espanya, s'estima que el cost d'una unitat transfosa és de 350-400 €.

D'altra banda, si volem comparar una estratègia d'estalvi de sang, com és el tractament de l'anèmia, amb la transfusió hem de tenir en compte el cost dels efectes adversos del tractament i de la transfusió. Els efectes adversos de la transfusió mes fàcilment quantificables però menys freqüents són aquells en què és més fàcil demostrar causalitat (transmissió de malalties infeccioses, TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury), TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload), errors de transfusió de grup sanguini). No obstant això, hi ha una evidència creixent que els pacients transfosos de manera dosidependent tenen pitjor evolució postoperatòria, generalment per un augment de les

infeccions nosocomials, insuficiència renal, episodis tromboembòlics, etc. que comporta més estada hospitalària, reingressos, hores de ventilació mecànica, etc. L'estudi de Morton (84) que utilitza la base de dades de *l'American College of Medical Quality* quantifica l'increment de despesa sanitària del pacient transfós versus el no transfós en 17.000 \$. Però és difícil extrapolar aquest cost al nostre país ja que els costos de l'atenció sanitària són diferents i també el de la sang.

Una aproximació diferent és la valoració del cost directe, només en fàrmacs (FCM i rHuEPO) i bosses de sang, de la introducció d'un algoritme de tractament de l'anèmia preoperatòria en cirurgia ortopèdica major en comparació amb el no tractament. El resultat és que el cost mitjà per pacient és de 35,7 € si es tracta l'anèmia, davant de 36 € si no es tracta (21).

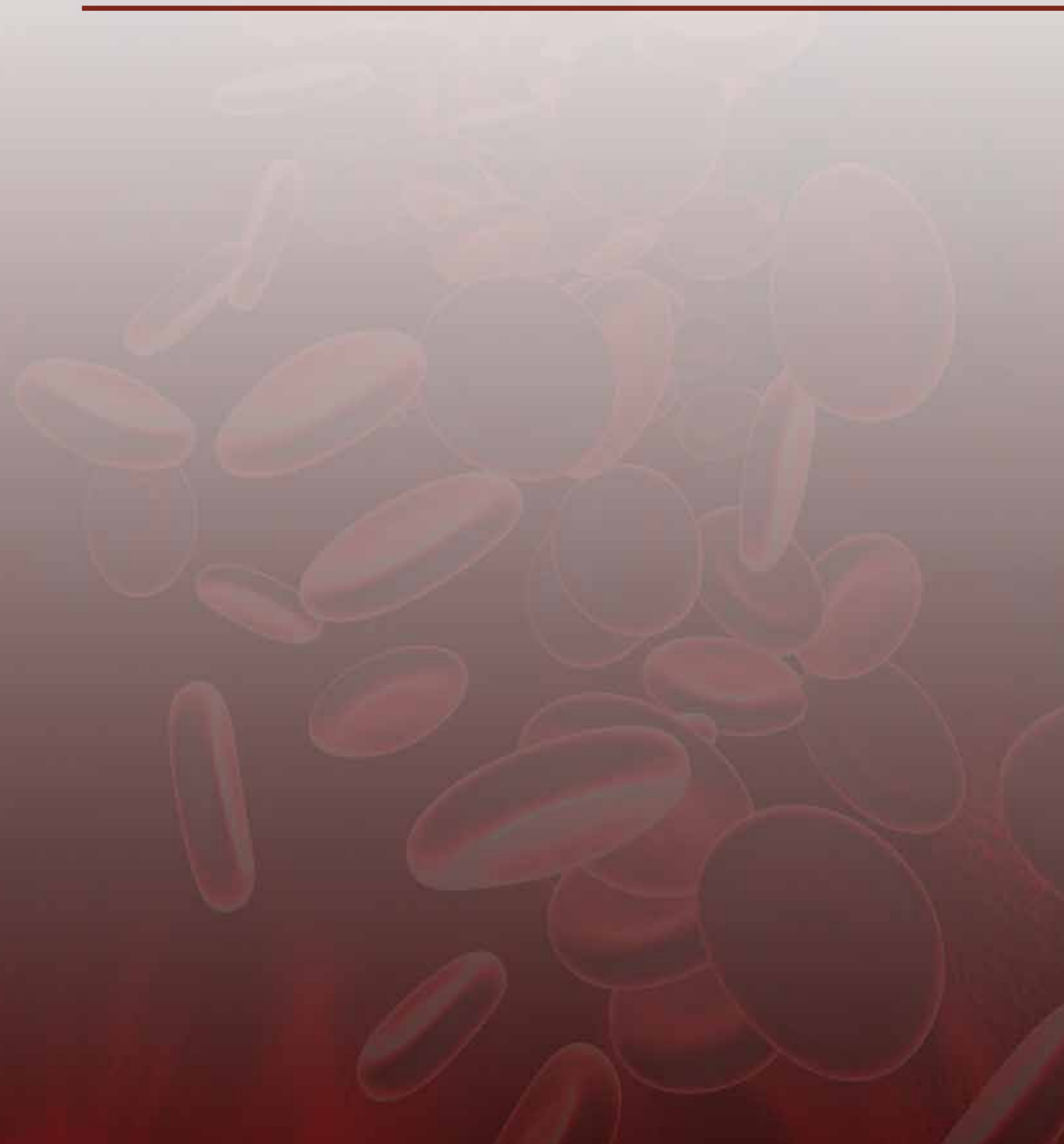
Per veure si el ferro carboximaltosa aportava algun avantatge econòmic a l'ús de ferro sacarosa, en l'estudi multicèntric (Treball 1) vam comparar la despesa tant en producte com de l'administració dels dos tipus de ferros per tractar l'anèmia ferropènica preoperatòria en cirurgia major. Malgrat que el cost d'adquisició de l'FCM va ser superior a l'FS (224 davant de 117 €) el cost d'administració va ser clarament inferior amb FCM (21 davant de 190 €, respectivament), ja que amb aquest podíem administrar tota la dosi necessària en una o dues visites i en 15 minuts, mentre que amb FS es requereixen de 4 a 5 visites i un mínim de 30 minuts de temps d'hospital de dia, a més del sèrum fisiològic per diluir, l'equip d'infusió, catèters, etc. La utilització de FCM per tractar l'anèmia ferropènica preoperatòria suposa un estalvi de 63 euros per pacient, sense comptar les despeses de

transport, les hores perdudes de feina del pacient i acompanyant, etc., o que, en la majoria de casos, n'hi ha prou amb una sola sessió de FCM.

Hi ha un sol treball que avalua la reducció del cost que suposa la introducció d'un programa integral de PBM amb tractament de l'anèmia preoperatòria en cirurgia ortopèdica major (85). Un cop descomptat el cost del tractament de l'anèmia amb ferro carboximaltosa intravenós i rHuEPO(16.695£), l'estalvi econòmic va ser de 160.000 lliures per 281 pacients d'artroplasties de maluc i genoll, per la disminució en unitats transfoses (12.625 lliures), la reducció d'estada hospitalària de 0,7 dies i un percentatge menor de reingressos dels pacients en programa de PBM versus no PBM (400 lliures/ dia) (86).

D'una manera mes global, el Govern d'Ontàrio va quantificar que la introducció d'un programa de PBM per a quatre procediments (artroplastia de genoll i maluc, CEC i prostatectomia radical) va suposar un estalvi de 10,5 milions de dòlars en concentrats d'hematies i de 39 milions en atenció sanitària, i la despesa d'implementar el programa de PBM va ser de 3 milions de dòlars (87).

DISCUSSIÓ



DISCUSSIÓ

La cirurgia ortopèdica major és altament prevalent (1, 88) i és una cirurgia sagnant amb una pèrdua mitjana d'un 30-50% de la volèmia, el que condiciona un elevat consum de sang (2). Des de fa més de vint anys s'han anat desenvolupat diferents tècniques per intentar reduir la transfusió en aquest tipus de cirurgia (10), però hi ha encara una inacceptable variabilitat transfusional per a aquests procediments que pot superar el 70% (12, 79, 89).

Els pacients de cirurgia ortopèdica electiva major que han rebut una transfusió tenen estades hospitalàries més llargues (45, 85), més incidència d'infeccions nosocomials (9), més percentatge de reingressos (85) i més retard en l'inici de la deambulació (45), per tant també, comporten més cost econòmic (82).

La implementació del PBM, especialment de l'optimització de l'Hb preoperatòria, està poc estesa, malgrat ser una recomanació de l'OMS des del 2010 per a la cirurgia electiva (29, 90). Segons el darrer estudi multicèntric europeu (PREPARE), en artroplasties de maluc i genoll, només un 20-30% dels pacients s'han tractat de l'anèmia preoperatòria (36).

La detecció de l'anèmia i la ferropènia amb temps suficient per tractar-les en el preoperatori és una de les estratègies d'estalvi de sang mes important, ja que l'anèmia és el principal factor predictiu de transfusió (15, 17) i corregir-la és una de les poques tècniques preventives que podem fer.

La prevalença d'anèmia preoperatòria en cirurgia ortopèdica és d'un 10-20%, d'acord amb el criteri de l'OMS, però un terç dels pacients tenen una Hb menor de 13 g/dl, que és el nivell considerat adequat per evitar la transfusió en les artroplasties de genoll i maluc (17, 32, 34). Quasi un 30% de les anèmies preoperatòries són ferropèniques i un 20% tenen anèmia mixta (APC amb dèficit de ferro) (32, 33), per tant, es podrien beneficiar directament del tractament amb ferro.

D'altra banda, la majoria de pacients (prop del 90%) desenvoluparan en més o menys grau anèmia en el postoperatori (36) deguda principalment al sagnat i exacerbada i mantinguda pel dèficit funcional de ferro secundari a la inflamació (40). En aquest cas el ferro també pot tenir un paper.

No obstant això, inicialment l'anèmia preoperatòria moderada a COT es tractava amb epoetina α subcutània i ferro oral (44, 45), que era un tractament clarament eficaç i segur per a molts dels casos, fins i tot en pacients d'edat avançada (46). Aquesta és una indicació aprovada des de l'any 2000 a Espanya, avalada per un bon nivell d'evidència (10), però l'elevat cost i les necessitats organitzatives que té ha fet que no s'hagi implementat de manera generalitzada. D'altra banda, no s'estudiava el tipus d'anèmia i alguns pacients no responien, malgrat les dosis elevades, possiblement perquè tenien un dèficit de ferro absolut o funcional (38, 91), i d'altres pacients tenien una contraindicació a rebre l'eritropoetina.

El descobriment, a començaments de la dècada del 2000, de l'hepcidina i el seu paper en l'homeòstasis del ferro (92) i en la fisiopatologia de l'anèmia inflamatòria va canviar els coneixements que teníem sobre l'anèmia de procés crònic (41) i el seu abordatge terapèutic. Moltes

especialitats van començar a provar de tractar amb ferro IV el dèficit funcional de ferro degut a la sobreestimulació amb eritropoetina, com és el cas de l'anèmia de la insuficiència renal crònica (53), el càncer (54), o la malaltia inflamatòria intestinal (55). Es va obrir també el camí per tractar directament l'anèmia de procés crònic, com en el cas de l'artritis reumatoide (58, 59) i de la insuficiència cardíaca (20), amb molts bons resultats, fins i tot en l'evolució de la mateixa malaltia i la qualitat de vida.

L'any 2002 es va comercialitzar a Espanya el ferro sacarosa (venofer©) amb un perfil de seguretat molt superior al ferro dextrà i vam fer un estudi preliminar d'una petita sèrie de pacients de COT amb anèmia ferropènica i contraindicació a l'eritropoetina, o bé tractats amb eritropoetina i dèficit funcional de ferro (49). Els resultats van ser bons i es va aconseguir un increment de l'Hb preoperatòria de quasi 2 g/dl en tres setmanes, amb molt bona tolerància clínica.

Atesa l'experiència, vam dissenyar un estudi observacional, prospectiu i multicèntric per avaluar l'eficàcia del ferro sacarosa (venofer©) per tractar l'anèmia preoperatòria per dèficit de ferro en tres tipus de cirurgies: resecció de càncer de colon, histerectomia radical i artroplasties de maluc i genoll (61). El tractament amb FS el mes previ a la cirurgia va ser eficaç i segur i vam aconseguir un increment mitjà d'Hb de quasi 2 g/dl. Però una de les limitacions va ser que era difícil que els pacients amb càncer poguessin rebre tota la dosi necessària, per manca de temps, i que era molt incòmode i difícil d'organitzar 4 o 5 visites amb un tractament parenteral de mínim 1 hora, per administrar el ferro.

Quan es va comercialitzar a Espanya el 2009 un complex estable de ferro endovenós no dextrà, d'alt pes molecular, que permetia l'administració

d'una dosi alta (1.000 mg) en una sola vegada amb un gran perfil de seguretat, vam dissenyar el Treball 1, per veure si era igual d'eficaç i segur que el ferro sacarosa per tractar l'anèmia preoperatòria per dèficit de ferro(93).

En els pacients de COT amb anèmia ferropènica el nivell mitjà d'Hb es va incrementar quasi 2 g/dl respecte al valor basal sense mostrar diferències entre la formulació de ferro, com es veu a la Taula 6. L'increment va ser semblant als pacients de càncer colorectal o histerectomia radical que van rebre ferro IV per aconseguir la repleció del dèficit calculat de ferro (ΔHb 2.0 ± 1.6 g/dL vs 2.1 ± 1.4 g/dL per FS i FCM, respectivament; $p = \text{NS}$) (vegeu article 2 original). Com era d'esperar, amb tots dos compostos de ferro IV, aquest augment va ser inversament proporcional a la línia basal d'Hb, atès que la resposta a l'eritropoetina endògena és més substancial en els nivells inferiors d'Hb (94). No hi va haver esdeveniments adversos greus relacionats amb el ferro, i la freqüència d'esdeveniments adversos lleus va ser similar en ambdós ferros (Taula 6).

La taxa de transfusió tampoc mostrava diferències significatives a COT, en canvi, es va reduir significativament en els pacients que van rebre FCM respecte als tractats amb FS en pacients sotmesos a resecció de càncer de còlon (7% vs 40%, respectivament; $p = 0,02$). El més probable es que la reducció de la transfusió fos a causa de l'augment de la utilització de la cirurgia laparoscòpica, encara que també, degut a majors taxes de resposta al tractament (73% vs 33%, respectivament; $p = 0,02$) per un millor compliment (1140 ± 570 mg vs 1.553 ± 654 mg; respectivament; $p = 0,03$).

Aquests resultats avalen l'ús de règims d'infusió de dosis totals i pot explicar el benefici de l'administració d'altres dosis de ferro IV a pacients amb deficiència de ferro, inflamació i pèrdues de sang (com és el cas del càncer colorectal). Es postula que el mecanisme subjacent pot ser que, si bé la medul·la òssia requereix de 20-30 mg/dia per a l'eritropoesi, només una petita proporció de la infusió de ferro (2-5%) es lliura en una forma fèrrica en el plasma i s'uneix a la transferrina (95). Mentrestant, la major part de la dosi administrada de ferro és fagocitada pels macròfags. La sobrecàrrega de ferro dels macròfags en el sistema reticuloendotelial pot provoca un "bypass" del bloqueig de l'hepcidina (per sobreexpressió de ferroportina) que permet un flux de ferro a la medul·la òssia, transportat per la transferrina, per mantenir l'eritropoesi (96). A més, en les malalties inflamatòries, els macròfags carregats de ferro poden inhibir les vies efectores immunes proinflamatòries, reduint així l'activitat de la malaltia.

D'altra banda, una de les limitacions de ferro sacarosa és que per aconseguir una alta repleció de ferro es requereix un nombre superior de visites (almenys 5 per a una dosi de 1.000 mg) i més temps d'administració (60 min per a una dosi de 200 mg), mentre que 1.000 mg de FCM es pot donar en una sola infusió ràpida (15-30 min), cosa que permet la reutilització de l'hospital de dia. A més, si es tenen en compte tots els costos per a la reposició de ferro, és a dir, el cost del transport, cànula, sèrum per diluir, hora infermera, etc.), sembla que la FCM ofereix una reducció significativa del cost, en utilització de recursos i un benefici d'estalvi de temps per als pacients i el sistema hospitalari.

D'altra banda, l'anèmia postoperatòria és molt més freqüent en cirurgia major amb una prevalença del 70-90%. En l'estudi multicèntric PREPARE

(36), la majoria de les artroplasties de maluc i genoll desenvolupaven anèmia en el postoperatori (> 85%), tot i no arribar al quiròfan amb anèmia. El nostre segon treball mostra que, malgrat que tots els pacients estaven inclosos en un programa de PBM amb optimització de l'anèmia preoperatòria, un 76% desenvolupà anèmia el dia després de la cirurgia i el 90% estaven anèmics el quart dia. La disminució de l'Hb va ser d'entre 3 i 4 g/dl, respecte a la preoperatòria, que equival a uns 1.500-2.000 ml de sagnat (97).

La principal causa d'anèmia postoperatòria és el sagnat quirúrgic i es perd entre 150-200 mg de ferro per cada gram d'Hb, per tant, en les artroplasties caldria uns 500-800 mg de ferro només per reposar el perdut pel sagnat. Hi ha evidència científica suficient que el ferro oral no és eficaç per recuperar l'anèmia postoperatòria durant els primers dies o setmanes del postoperatori (10, 98) i, actualment, se sap que la raó principal és que la resposta inflamatòria a l'agressió quirúrgica augmenta l'alliberació de l'hepcidina i aquesta és la responsable del bloqueig de l'absorció intestinal de ferro (40, 92). El ferro intravenós, especialment les formulacions que permeten l'administració de dosis altes com l'FCM, poden saltar-se el bloqueig i unir-se directament a la transferrina i estimular l'eritropoesi (64, 99). D'aquesta manera es pot accelerar la recuperació de l'anèmia postoperatòria. El nostre treball mostra una correcció de l'anèmia significativa de quasi el doble (42 vs 23% respectivament) al mes de la cirurgia amb l'ús d'una dosi de FCM postoperatòria respecte al ferro oral, encara que el nivell mitjà d'Hb aconseguit no va ser significativament més alt (11,5 vs 11g/dl).

Els pacients que tenien uns dipòsits de ferro baixos en el preoperatori (ferritina menor de 100 ng/dl) sí que aconseguien un increment significatiu de l'Hb postoperatòria d'1,9 1,2 (P = 0.03) amb l'ús de FCM i uns nivells d'Hb al dia 30 també significativament superiors (11,5 10,8 g/dl P = 0,01). És remarcable que quasi la meitat dels pacients estaven en aquesta situació malgrat l'optimització preoperatòria, el que fa pensar que és molt important comptar amb un estudi del metabolisme del ferro per tal de poder decidir el tractament més idoni.

La correcció de la ferropènia també va ser significativament superior en el grup tractat amb FCM, que va ser superior en el 85% davant de només el 35% dels pacients tractats amb ferro oral (Taula 7).

Atès que tots els pacients del nostre estudi estaven en programa de PBM, l'índex transfusional va ser molt baix (< 5%), per això la mostra és insuficient per trobar diferències en la transfusió. Contràriament, els treballs de Muñoz i col. que no estan en programa de PBM i tenen un índex transfusional molt elevat, 84% en el primer (62) i 30% en el segon, (65) aconseguixen reduccions significatives en la transfusió. Però cal remarcar que en alguns casos els pacients també reben una dosi d'eritropoetina.

Atès que l'evidència científica actual mostra que un lliandar transfusional restrictiu (Hb = 7-8 g/dl) no augmenta la morbiditat ni la mortalitat, ni tan sols en pacients ancians amb risc cardiovascular (23, 24, 100), molts pacients es queden amb una anèmia postoperatòria significativa acompanyada, en més o menys grau, de dèficit de ferro. Tots dos factors poden condicionar, presumiblement, la rehabilitació precoç i la reincorporació del pacient a l'activitat habitual (25, 101), encara que la

influència del valor d'Hb sobre la capacitat d'esforç o la qualitat de vida no estigui ben establerta (26, 27). Contràriament, alguns estudis mostren que el tractament del dèficit de ferro amb ferro IV pot influir en la capacitat d'esforç i la qualitat de vida, tant en dones sense patologia aparent com en pacients amb insuficiència cardíaca (102, 103). En el nostre segon treball no vam observar una millora de la capacitat d'esforç ni de la qualitat de vida amb el tractament de l'anèmia postoperatòria, llevat dels pacients amb dipòsits de ferro baix o anèmia mes severa. En aquests casos la dimensió d'activitats habituals en el test de qualitat de vida sí que va ser significativament millor en el grup tractat amb ferro IV. La mesura de la capacitat d'esforç amb els metres caminats en 6 minuts en pacients operats de PTG no va ser adequat perquè al mes de la cirurgia el dolor a la marxa encara és molt important.

No hi va haver efectes adversos greus relacionats amb el tractament i els efectes lleus van ser similars en els dos grups de tractament, però només hi va haver infeccions postoperatòries en el grup del ferro IV i, encara que no va ser significatiu, crida l'atenció que en els pacients amb ferropènia tractats amb ferro IV no n'hi hagués cap amb infecció. Això suggereix que falten estudis que avaluïn bé aquest punt.

A l'últim, el tractament de l'anèmia preoperatòria, d'acord amb un algoritme utilitzant ferro IV i eritropoetina no incrementa el cost per pacient, només tenint en compte el nombre d'unitats de sang evitades (21). Contràriament, el tractament de l'anèmia preoperatòria dins d'un programa integral de PBM en artroplasties de genoll i maluc comporta un estalvi econòmic molt superior, en tant que redueix la morbimortalitat relacionada amb la transfusió, ja que disminueix l'estada hospitalària en

0,7 dies i els reingressos en un 5%. Es calcula que l'estalvi per pacient pot ser del 35% malgrat que inicialment pot augmentar el cost directe dels fàrmacs. En l'estudi de Kotze l'aplicació del PBM a COT els va permetre estalviar 229.000 euros per 281 pacients (85, 86).

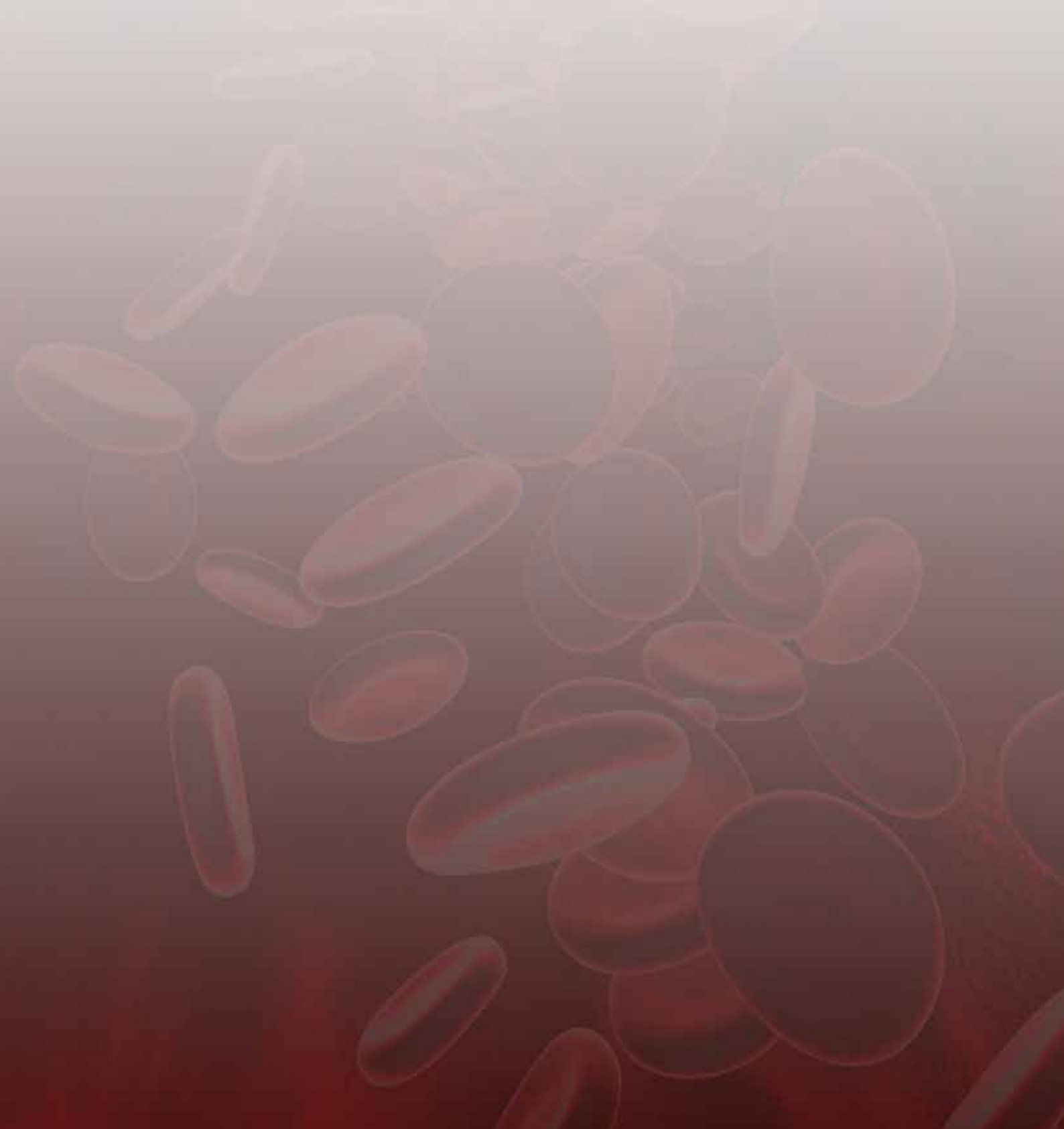
D'altra banda, l'ús de FCM per al tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria suposa un estalvi de 63 euros per pacient, malgrat que el cost d'adquisició del fàrmac és superior al de l'FS en més de 100 euros (Treball 1). La raó és que generalment es pot administrar tota la dosi necessària en una sola visita preoperatòria en comptes de cinc i amb menys temps d'hospital de dia. Aquest càlcul és només per a l'estalvi en el cost d'administració del tractament (equip, sèrum, catèter, temps d'infermera, etc.) al qual hauríem d'afegir les despeses per desplaçaments i les pèrdues d'hores de feina dels acompanyants.

En resum, el ferro intravenós és un tractament útil per corregir l'anèmia preoperatòria per dèficit de ferro en els pacients de COT i reduir així la transfusió al·logènica i la seva morbimortalitat. També és útil per corregir l'anèmia postoperatòria i el dèficit de ferro en les artroplasties de genoll, fins i tot si està optimitzat preoperatòriament. Però solament en els pacients amb dipòsits de ferro baixos pot millorar el tractament de l'anèmia postoperatòria amb ferro IV alguns aspectes de la qualitat de vida. El tractament de l'anèmia perquirúrgica amb ferro IV, sobretot amb FCM, pot suposar un estalvi econòmic per a l'hospital, no sols en el nombre d'unitats de sang evitades, sinó reduint les despeses per estada hospitalària i reingressos degudes a la disminució de la morbiditat

Però encara calen estudis que avaluin quina és la millor pauta per tractar l'anèmia de procés crònic, quins paràmetres ens poden guiar per decidir

quin pacient requereix eritropoetina. També calen assajos clínics que valorin l'eficàcia del ferro IV per reduir la transfusió de sang al·logènica en pacients que no han pogut ser optimitzats preoperatòriament.

LIMITACIONS



LIMITACIONS

El **Treball 1** té algunes limitacions. En primer lloc, el disseny es observacional, encara que prospectiu i multicèntric, amb un grup de control històric (una revisió retrospectiva de dades recollides prospectivament) que podria donar lloc a biaixos. No obstant això, cal tenir en compte que la variable objectiu de l'estudi va ser l'augment del nivell d'Hb i, per tant, és improbable que estigui afectat pel disseny de l'estudi. En segon lloc, aquest estudi no té un grup de control amb placebo o ferro oral. Però sembla demostrat que el ferro oral té una limitada eficàcia en pacients inflamats i és un tractament que requereix diversos mesos per corregir l'anèmia greu (41, 99, 104). D'altra banda, tant el FS com el FCM són solucions de colors forts, per tant, difícil d'ocultar en un estudi controlat amb placebo. En tercer lloc, encara que no hi va haver efectes adversos greus i només n'hi va haver 10 de lleus, el nombre de pacients inclosos en aquest estudi no és prou gran per treure conclusions definitives sobre la seguretat dels ferros IV en l'entorn quirúrgic (52). No obstant això, segons les dades de la *Food and Drug Administration* dels Estats Units (FDA) sobre els esdeveniments adversos de medicaments (EAM) atribuïts a les formulacions de ferro IV durant el període 2001-2003, la taxa absoluta dels EAM potencialment mortals per ferro va ser de 0,6 per milió de dosis administrades, mentre que les taxes absolutes de mort van ser de 0,11 per milió (69). Per tant, la freqüència dels EAM relacionats amb el ferro és extremament baixa i molt menor que la dels efectes adversos greus relacionats amb la transfusió al·logènica (10 per milió) i morts relacionades amb la transfusió (4 per milió) (105).

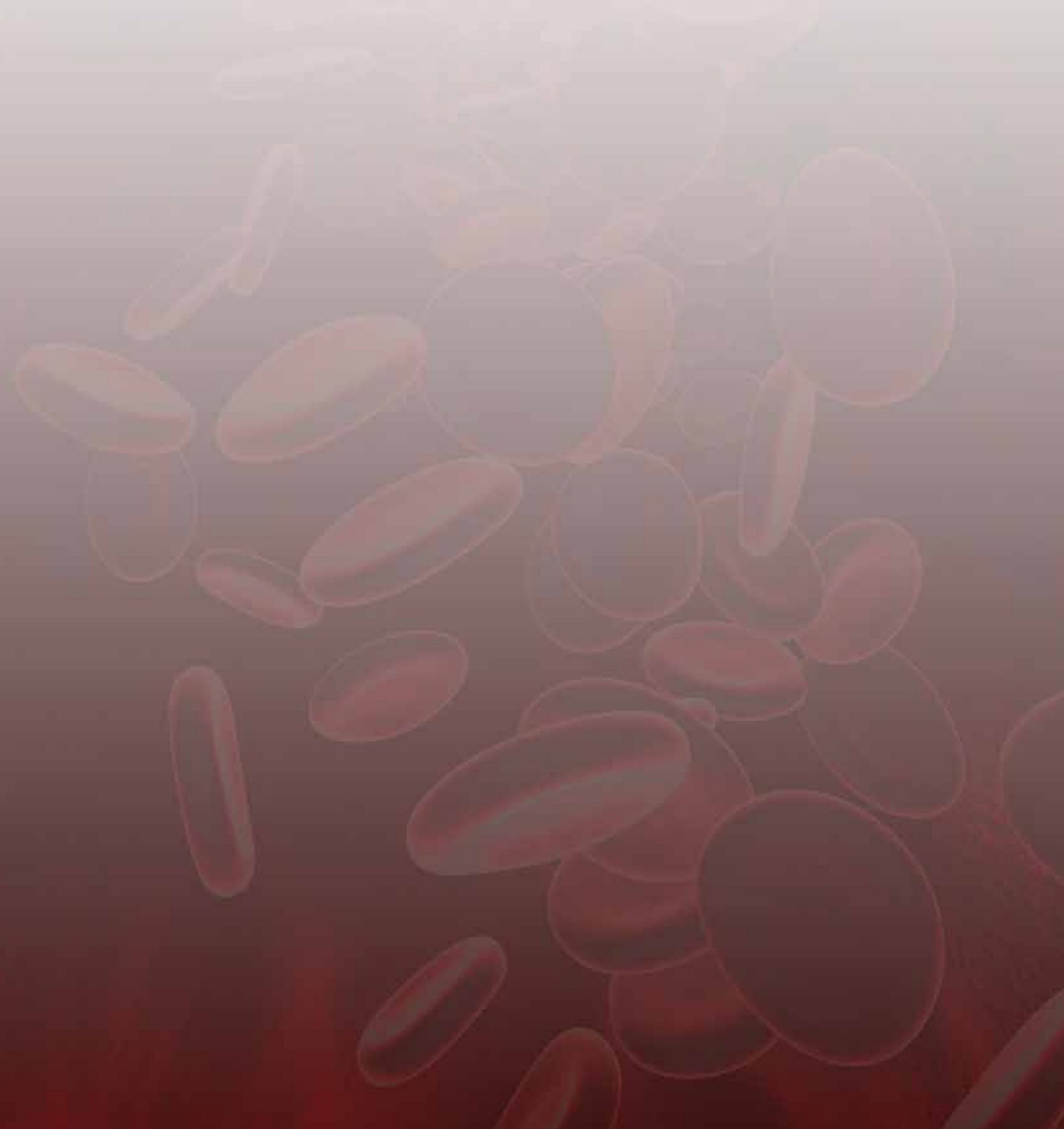
Una de les limitacions del **Treball 2** és que, atès que tots els pacients estaven inclosos en un programa de PBM amb optimització preoperatòria de l'anèmia, ús de tranexàmic i un lliandar transfusional restrictiu, l'índex de transfusió és molt baix (4%), per tant, la mostra és clarament insuficient per trobar diferències en aquesta variable. Tanmateix, aquesta no era la variable principal d'estudi sinó la correcció més precoç de l'anèmia postoperatòria, que sí que és superior en els pacients tractats amb una dosi de FCM intravenós postoperatori. L'altra limitació és que el **test de la marxa en 6 minuts (6MWT)** no és útil per discriminar la millora de la capacitat d'esforç en la PTG pel dolor encara molt important, als 30 dies del postoperatori. A l'últim no es van recollir els efectes adversos gastrointestinals del ferro oral ni la falta de compliment d'aquest tractament, atès que a l'ingrés encara no el preuen i la darrera valoració als 30 dies per part del metge rehabilitador es centrava més en el funcionalisme, les característiques de la ferida i el dolor, i no s'interrogava de manera específica les molèsties gàstriques o el compliment.

El darrer treball (**Treball 3**) és una valoració del tractament de l'anèmia en el context quirúrgic des d'una perspectiva econòmica i es fa analitzant les diferents publicacions que elaboren estudis econòmics en aquest camp, sobretot en cirurgia ortopèdica. Tanmateix, la principal limitació és que no es fa una anàlisi de cost-efectivitat del tractament de l'anèmia dins un programa de PBM en el nostre centre i amb la nostra població. Possiblement perquè fa anys que està implementat amb èxit el programa i seria complicat i èticament reprovable fer un grup sense tractament. No obstant això, caldria fer estudis de cost-efectivitat comprovant el guany en "quality adjusted life years"(QUALY) o "disability-adjusted life years" (DALY) del tractament de l'anèmia periquirúrgica.

Una altra limitació és que moltes dades s'extrapolen de països diferents amb sistemes de salut diversos i costos molt diferents, com són el Canadà, els EUA o Austràlia, i caldria veure o quantificar quin és l'estalvi real al nostre país.

A l'últim, en l'estudi que analitzem quin ferro intravenós és més econòmic per al tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria, no es té en compte la despesa de la mobilitat del pacient ni de la pèrdua d'hores de feina de l'acompanyant.

CONCLUSIONS FINALS



CONCLUSIONS FINALS

El Treball 1 demostra que el ferro endovenós, tant carboximaltosa com sacarosa, és eficaç per corregir l'anèmia ferropènica preoperatòria en pacients programats de cirurgia ortopèdica major.

- El ferro carboximaltosa (FCM) és igual d'eficaç que el ferro (FS) per corregir l'anèmia ferropènica preoperatòria en l'artroplàstia d'extremitat inferior.
- L'FCM és igual de segur que l'FS per al tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria en l'artroplàstia d'extremitat inferior.
- L'FCM aporta l'avantatge, respecte a l'FS, de reduir costos d'administració i ser més confortable per al pacient per al tractament de l'anèmia ferropènica preoperatòria en l'artroplàstia d'extremitat inferior.

El Treball 2 demostra que el ferro endovenós és superior al ferro oral per corregir l'anèmia postoperatòria de l'artroplàstia d'extremitat inferior.

- Una dosi postoperatòria de FCM en el pacient anèmic (Hb < 12 g/dl) corregeix més ràpidament l'anèmia postoperatòria que el ferro sulfat oral, en el pacient operat de pròtesi total de genoll (PTG).

- La correcció més precoç de l'anèmia postoperatoria amb FCM no millora la capacitat d'esforç ni la qualitat de vida dels pacients operats de PTG, al mes de la cirurgia.
- El tractament amb FCM postoperatori és igual de segur que el tractament amb ferro sulfat oral en el pacient operat de PTG.
- Una dosi postoperatoria de FCM no redueix la transfusió al·logènica durant l'ingrés de PTG en pacients inclosos en programa d'estalvi de sang.

El Treball 3 mostra que la correcció de l'anèmia preoperatoria permet reduir costos en cirurgia ortopèdica major.

- El tractament de l'anèmia preoperatoria seguint un algoritme específic condiciona un cost directe per pacient una mica menor que les artroplasties que no es tracten.
- El tractament de l'anèmia ferropènica preoperatoria amb ferro carboximaltosa és menys costós que amb ferro sacarosa, en tant que redueix el cost d'administració del fàrmac.
- El tractament de l'anèmia perquirúrgica dins un programa d'estalvi de sang (PBM) permet estalviar recursos a l'hospital en tant que redueix les unitats transfoses, la despesa per morbiditat de la transfusió, l'estada hospitalària i els reingressos.

APLICABILITAT DELS RESULTATS



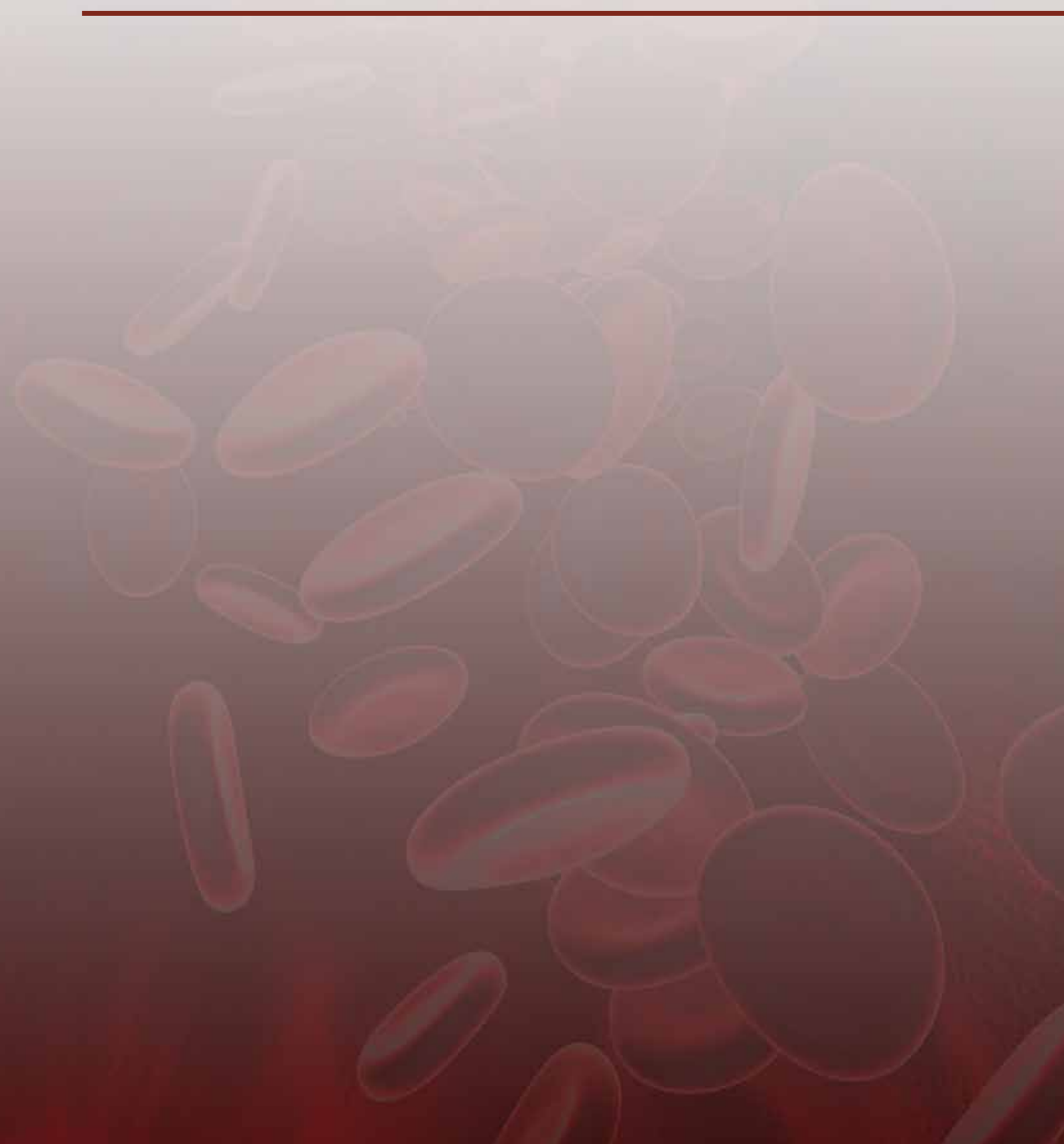
APLICABILITAT DELS RESULTATS

Aquest treball mostra quina és la utilitat del ferro IV en cirurgia ortopèdica major. En quin tipus de pacient és eficaç per reduir la transfusió i millorar la seguretat, i quin tipus de ferro és més útil i cost-efectiu.

El tractament amb ferro IV, sobretot les formulacions que permeten dosis totals com l'FCM, pot ser útil al 10% dels pacients que s'operen d'artroplàstia de maluc i genoll per tractar l'anèmia preoperatòria per dèficit de ferro, dins d'un pla per reduir la transfusió evitable, i també per corregir més precoçment el 50% de les anèmies postoperatòries i millorar així la qualitat de vida dels pacients.

Aquest tractament, dins d'un programa de PBM, pot millorar l'evolució postoperatòria dels pacients i la seva seguretat. Pot reduir la transfusió i preservar aquest bé escàs i pot estalviar recursos econòmics als hospitals.

BIBLIOGRAFIA



BIBLIOGRAFIA

1. Escolano F, Hervas C, Canet J, Sabate S, Mabrock MM, Soler E. [Anesthesias for the youngest and the oldest: pediatric and geriatric practice in Catalonia, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126 Suppl 2:62-7.
2. Bosch MA, Contreras E, Madoz P, Ortiz P, Pereira A, Pujol MM. The epidemiology of blood component transfusion in Catalonia, Northeastern Spain. *Transfusion*. 2011;51(1):105-16.
3. Losina E, Thornhill TS, Rome BN, Wright J, Katz JN. The dramatic increase in total knee replacement utilization rates in the United States cannot be fully explained by growth in population size and the obesity epidemic. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(3):201-7.
4. Walsh TS, Palmer J, Watson D, Biggin K, Seretny M, Davidson H, et al. Multicentre cohort study of red blood cell use for revision hip arthroplasty and factors associated with greater risk of allogeneic blood transfusion. *Br J Anaesth*. 2012;108(1):63-71.
5. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):283-92.
6. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(13):1317-26.
7. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA*. 1998;279(3):199-205.
8. Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2010;252(1):11-7.
9. Gomez-Lesmes SP, Tornero E, Martinez-Pastor JC, Pereira A, Marcos M, Soriano A. Length of storage of transfused red blood cells and risk of prosthetic joint infection after primary knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(10):2016-20.
10. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV, et al. [The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An update on the Seville Document]. *Med Intensiva*. 2013;37(4):259-83.
11. Bisbe E, Molto L. Pillar 2: minimising bleeding and blood loss. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(1):99-110.
12. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;43(4):459-69.
13. Sierra P, Gomez-Luque A, Castillo J, Llau JV. [Practice guideline for the preoperative management of platelet aggregation antagonists in non-cardiac surgery. Sociedad Espanola de Anestesiologia y Reanimacion]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011;58 Suppl 1:1-16.
14. Castillo Monsegur J, Bisbe Vives E, Santiveri Papiol X, Lopez Bosque R, Ruiz A. [Low-dose aspirin doesn't increase surgical bleeding nor transfusion rate in total knee arthroplasty]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012;59(4):180-6.
15. Saleh E, McClelland DB, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2007;99(6):801-8.
16. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth*. 2011;106(1):13-22.

17. Salido JA, Marin LA, Gomez LA, Zorrilla P, Martinez C. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A(2):216-20.
18. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2009;110(3):574-81.
19. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9800):1396-407.
20. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
21. Enko D, Wallner F, von-Goedecke A, Hirschmugl C, Auersperg V, Halwachs-Baumann G. The impact of an algorithm-guided management of preoperative anemia in perioperative hemoglobin level and transfusion of major orthopedic surgery patients. *Anemia.* 2013;2013:641876.
22. Cladellas M, Farre N, Comin-Colet J, Gomez M, Merono O, Bosch MA, et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement. *Am J Cardiol.* 2012;110(7):1021-6.
23. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD002042.
24. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2453-62.
25. Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med.* 2003;115(2):104-10.
26. Vuille-Lessard E, Boudreault D, Girard F, Ruel M, Chagnon M, Hardy JF. Postoperative anemia does not impede functional outcome and quality of life early after hip and knee arthroplasties. *Transfusion.* 2012;52(2):261-70.
27. Conlon NP, Bale EP, Herbison GP, McCarroll M. Postoperative anemia and quality of life after primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg.* 2008;106(4):1056-61, table of contents.
28. Spahn DR, Moch H, Hofmann A, Isbister JP. Patient blood management: the pragmatic solution for the problems with blood transfusions. *Anesthesiology.* 2008;109(6):951-3.
29. Organización Mundial de la Salud.: CE146/INF/7 63.a Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA63.12. En: Disponibilidad sycdlps, 18 Jun del 2010 2014; Disponible en:<http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/CE146-INF-7-s.pdf>.
30. Llau JV, Bisbe E. [Transfusion and hemostasis: unavoidable commitment for modern anesthesiology]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2003;50(10):495-7.
31. Bisbe E, Basora M. Algoritmo para el tratamiento de la anemia preoperatoria. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015;62 (Supl 1):27-34.
32. Bisbe E CJ, Sáez M, Santiveri X, Ruiz A, Muñoz M. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective orthopedic surgery. . *TATM.* 2009;10:166-73.
33. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology.* 2010;113(2):482-95.
34. Basora M, Tio M, Martin N, Lozano L, Salazar F, Sanchez-Etayo G, et al. Should all patients be optimized to the same preoperative hemoglobin level to avoid transfusion in primary knee arthroplasty? *Vox Sang.* 2014;107(2):148-52.
35. Basora M, Colomina MJ, Tio M, Mora L, Salazar F, Ciercoles E. Optimizing preoperative haemoglobin with intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2013;110(3):488-90.

36. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(3):160-7.
37. Bisbe E, Saez M, Perez C, Castillo J, Garcia-Erce JA. [Delayed improvement of anemia treated with intravenous iron and epoetin alfa after hip replacement surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005;52(8):507-9.
38. Thomas L, Franck S, Messinger M, Linssen J, Thome M, Thomas C. Reticulocyte hemoglobin measurement--comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(11):1193-202.
39. Muñoz M MS, García-Erce JA. . Fisiopatología del metabolismo del hierro y sus implicaciones en la anemia perioepratoria. . *Anemia*. 2008;1:47-60.
40. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg*. 1998;85(1):41-5.
41. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.
42. Bisbe E RA, Castillo J, Sáez M, Nomen N, Muñoz M. Iron metabolism and erythropoiesis in preoperative orthopedic surgery patients. . *TATM*. 2005;7(supplement 1).
43. Bisbe E LJ, Castillo J, Ruiz A, Santiveri X, Escolano F. Prevalencia de anemia y de alteración de los parámetros hematológicos en pacientes ancianos programados para cirugía ortopédica mayor. . *Anemia*. 2008;1:22-30.
44. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med*. 1998;8(4):309-17.
45. Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, Mahler S, Dalen T, Rouwet E, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(4):249-57.
46. Bisbe E, Castillo J, Nomen N, Mestre C, Gonzalez R, Comps O. [Preoperative erythropoietin as blood conservation technique for elderly patients in elective orthopedic surgery]. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(11):413-5.
47. Bisbe E, Saez M, Nomen N, Castillo J, Santiveri X, Mestre C, et al. [Erythropoietin alone or as an adjuvant for the autologous blood donation program in major orthopedic surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2003;50(8):395-400.
48. So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW, Kluyver E, Poll RG, Onstenk R, et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (part 2): a randomized controlled trial on blood salvage as transfusion alternative using a restrictive transfusion policy in patients with a preoperative hemoglobin above 13 g/dl. *Anesthesiology*. 2014;120(4):852-60.
49. Bisbe E, Rodriguez C, Ruiz A, Saez M, Castillo J, Santiveri X. [Preoperative use of intravenous iron: a new transfusional therapy]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005;52(9):536-40.
50. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion*. 2004;44(10):1447-52.
51. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol*. 2004;76(1):74-8.
52. Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):599-604.
53. Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z, Deutsch V, Irony M, Schwartz D, et al. The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. *Clin Nephrol*. 2001;55(3):212-9.
54. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer

patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1301-7.

55. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(10):782-7.

56. Breymann C, Visca E, Huch R, Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(4):662-7.

57. Breymann C, Zimmermann R, Huch R, Huch A. Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anaemia. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(2):123-30.

58. Arndt U, Kaltwasser JP, Gottschalk R, Hoelzer D, Moller B. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. *Ann Hematol*. 2005;84(3):159-66.

59. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Moller B. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2430-6.

60. Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Sinigaglia L, et al. Comparison between intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin (Epoetin alfa) administration in presurgical autologous blood donation in anemic rheumatoid arthritis patients undergoing major orthopedic surgery. *Vox Sang*. 1997;72(2):93-100.

61. Munoz M, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E, et al. [Usefulness of the administration of intravenous iron sucrose for the correction of preoperative anemia in major surgery patients]. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(8):303-6.

62. Munoz M, Naveira E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):532-4.

63. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Perez-Serrano L, Herrera A, Munoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion*. 2006;46(7):1112-9.

64. Garcia-Erce JA, Cuenca J, Martinez F, Cardona R, Perez-Serrano L, Munoz M. Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from postoperative anaemia after knee replacement surgery. *Transfus Med*. 2006;16(5):335-41.

65. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Cuenca J, Garcia-Erce JA, Iglesias-Aparicio D, Haman-Alcober S, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion*. 2014;54(2):289-99.

66. Berniere J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. [Intravenous iron in the treatment of postoperative anemia in surgery of the spine in infants and adolescents]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1998;84(4):319-22.

67. Armand-Ugon R, Cheong T, Matapandewu G, Rojo-Sanchis A, Bisbe E, Munoz M, et al. Efficacy of intravenous iron for treating postpartum anemia in low-resource African countries: a pilot study in Malawi. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(1):123-7.

68. Serrano-Trenas JA, Ugalde PF, Cabello LM, Chofles LC, Lazaro PS, Benitez PC. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: a single-center randomized controlled trial. *Transfusion*. 2011;51(1):97-104.

69. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):378-82.

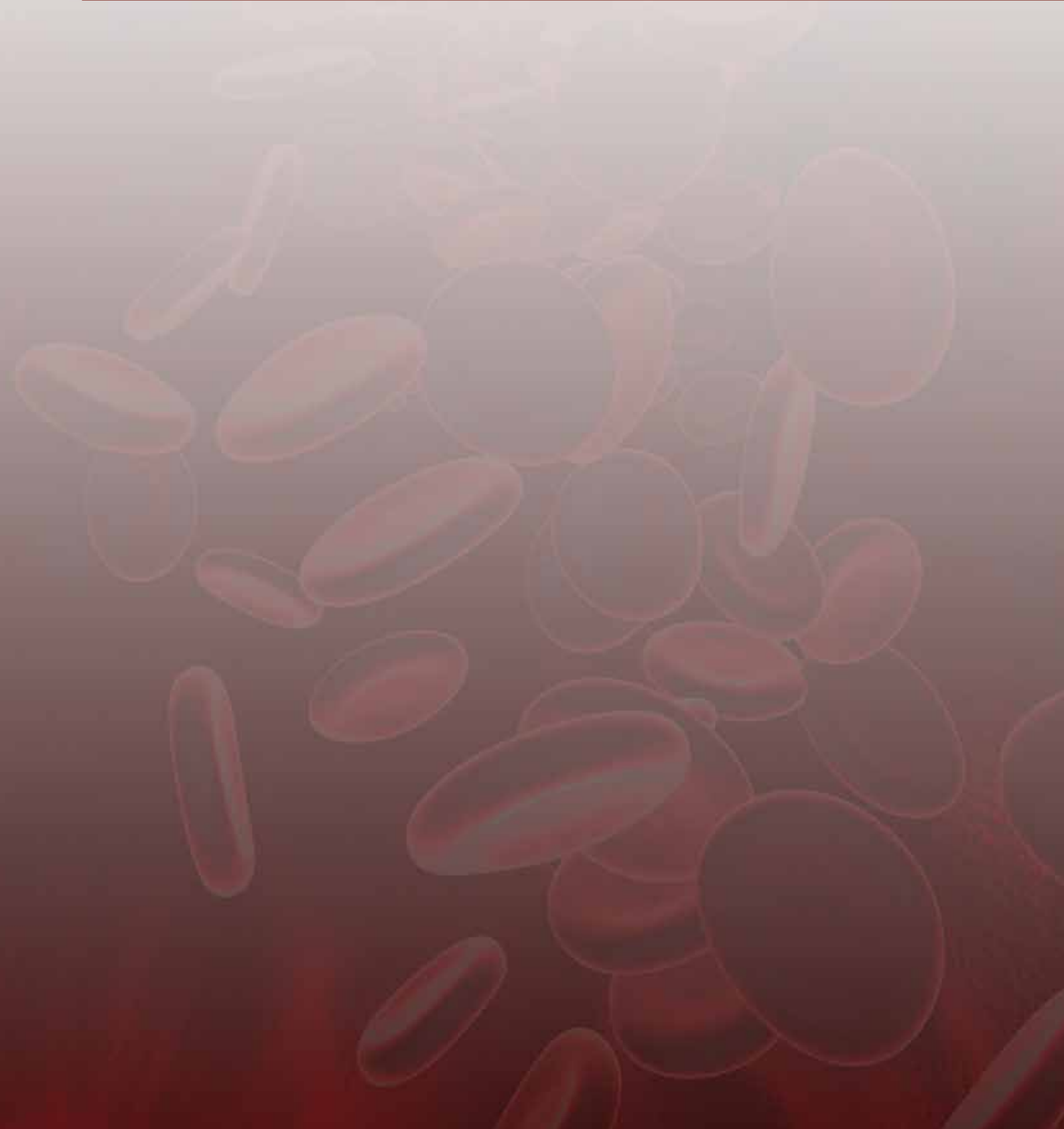
70. Agency. EM. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines <http://www.ema.europa.eu/ema> 2013.

71. AEMPS. AEdMyPS. Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones <http://www.aemps.gob.es/informa/>

- notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso. 2013.
72. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013;347:f4822.
 73. Muñoz M AM, Shander A. . Intravenous Iron Therapy and Increased Risk for Infection: Do Incomplete and Suboptimal Data Lead to Wrong Conclusions? . *BMJ Open*. 2013.
 74. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):12-23.
 75. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Gkegkes I, Falagas ME. Iron deficiency and susceptibility to infections: evaluation of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(10):1253-8.
 76. Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res*. 2003;533(1-2):153-71.
 77. Pape A, Stein P, Horn O, Habler O. Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfus*. 2009;7(4):250-8.
 78. Wu WC, Schifftner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007;297(22):2481-8.
 79. Gombotz H RP, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007;47:150-6.
 80. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Jr., Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010;304(14):1568-75.
 81. Anthes E. Evidence-based medicine: Save blood, save lives. *Nature*. 2015;520(7545):24-6.
 82. Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, Farmer SL, Shander A. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(1):59-68.
 83. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion*. 2010;50(4):753-65.
 84. Morton J, Anastassopoulos KP, Patel ST, Lerner JH, Ryan KJ, Goss TF, et al. Frequency and outcomes of blood products transfusion across procedures and clinical conditions warranting inpatient care: an analysis of the 2004 healthcare cost and utilization project nationwide inpatient sample database. *Am J Med Qual*. 2010;25(4):289-96.
 85. Kotze A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):943-52.
 86. Spahn DR, Theusinger OM, Hofmann A. Patient blood management is a win-win: a wake-up call. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):889-92.
 87. Freedman J. The ONTraC Ontario program in blood conservation. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(1):32-6.
 88. Losina E, Katz JN. Total knee arthroplasty on the rise in younger patients: are we sure that past performance will guarantee future success? *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):339-41.
 89. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change. *Transfusion*. 2014;54(10 Pt 2):2646-57.
 90. Theusinger OM. [A WHO concept- patient blood management]. *Praxis (Bern 1994)*. 2014;103(21):1257-62.

91. Macdougall IC. What is the most appropriate strategy to monitor functional iron deficiency in the dialysed patient on rhEPO therapy? Merits of percentage hypochromic red cells as a marker of functional iron deficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(4):847-9.
92. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica*. 2006;91(6):727-32.
93. Bisbe E, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI, Munoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):477-8.
94. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*. 2000;96(3):823-33.
95. Van Wyck D, Anderson J, Johnson K. Labile iron in parenteral iron formulations: a quantitative and comparative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3):561-5.
96. Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr*. 2008;28:197-213.
97. Hinarejos P, Corrales M, Matamalas A, Bisbe E, Caceres E. Computer-assisted surgery can reduce blood loss after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009;17(4):356-60.
98. Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(2):213-7.
99. Muñoz M G-EJ, Bisbe E. Iron Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. Second Edition ed. *Alternatives to Blood Transfusion in Transfusion Medicine*: Blackwell Publishing Ltd.; 2011. 14 p.
100. Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(10):CD002042.
101. Carson JL, Terrin ML, Jay M. Anemia and postoperative rehabilitation. *Can J Anaesth*. 2003;50(6 Suppl):S60-4.
102. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34(1):30-8.
103. Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women--PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94217.
104. Bisbe E. Role of iron replacement in the management of preoperative anemia. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2012;12:150-6.
105. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev*. 2006;20(4):273-82.

CÒPIA DELS TREBALLS



The donor did not receive heparin; this fortuitously avoided new exposure of the patient to heparin.

In conclusion, HIT is a serious complication of heparin treatment in the context of OLT, which can lead to thrombotic complications such as acute Budd–Chiari syndrome needing emergent retransplantation. Early recognition and use of an alternative anticoagulant is necessary.

Conflict of interest

None declared.

S. Rouillet*
M. Biais
L. Stecken
C. Laurent
M. Neau-Cransac
F. Sztark
Bordeaux, France

*E-mail: stephanie.rouillet@chu-bordeaux.fr

- 1 Pereboom IT, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe? *Liver Transpl* 2008; **14**: 923–31
- 2 Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; **121**: 535–55
- 3 Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd–Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; **350**: 578–85
- 4 Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Togashi J, Matsui Y, Makuuchi M. Heparin-induced thrombocytopenia after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; **40**: 1518–21
- 5 Bidet A, Tardy Poncet B, Desprez D, et al. Clinical characteristics and laboratory testing of patients with suspected HIT: a survey on current practice in 11 university hospitals in France. *Thromb Res* 2010; **125**: e294–9
- 6 Napolitano LM, Warkentin TE, Almahameed A, Nasraway SA. Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: diagnosis and management. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2898–911
- 7 Prechel M, Walenga JM. The laboratory diagnosis and clinical management of patients with heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Semin Thromb Hemost* 2008; **34**: 86–96

doi:10.1093/bja/aer248

A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery

Editor—The prevalence of perioperative anaemia among surgical patients varies from 5% to 75%, and anaemia has been linked to increased postoperative morbidity and mortality, and decreased quality of life.^{1–2} Preoperative anaemia is one of the major predictive factors for allogeneic blood transfusion (ABT) in surgery with moderate to high perioperative blood loss.³ Therefore, in elective surgery, preoperative

identification and evaluation of anaemia must be made early enough to implement the appropriate treatment.^{4–5}

I.V. iron sucrose (IS) has been successfully used to treat preoperative anaemia,⁶ but limitations of IS to achieve high-level iron repletion include number and frequency of doses (maximum dose 600 mg per week) and duration of administration (60 min for a 200 mg dose). In contrast, ferric carboxymaltose (FCM) is a new i.v. iron formulation that can be given in larger doses (up to 1000 mg) in a single infusion (15–30 min).

Clinical and laboratory data of 76 anaemic surgical patients receiving preoperative FCM (500–1000 mg per session) to replenish total iron deficiency (Ganzoni's formula) were prospectively collected. A previous series of 84 anaemic surgical patients receiving preoperative IS (100–200 mg per session) served as the comparator group.⁷ The study was approved by the Institutional Review Board at the three participating centres. As shown in Table 1, there were differences in patients' distribution by surgical procedures between groups ($P<0.001$), but not in total iron deficiency, total i.v. iron dose [1120 (530) vs 1010 (440) mg, for FCM and IS, respectively; $P=NS$], baseline haemoglobin (Hb), or Hb increment [2.1 (1.4) vs 2.0 (1.6) g dl⁻¹, respectively; $P=NS$]. However, compared with patients receiving IS, those with FCM attained iron replenishment more frequently (82% vs 62%, respectively; $P=0.007$) with fewer treatment sessions [2 (1) vs 5 (2), respectively; $P<0.001$], showed a higher final Hb level with a trend towards a higher rate of anaemia correction, and received intraoperative, postoperative, or both ABT less frequently (Table 1). As expected, the Hb increments were inversely proportional to baseline Hb with both i.v. iron compounds, as the endogenous erythropoietin response is greater at lower Hb levels ($r=-0.771$ and -0.556 , respectively; $P<0.001$).⁸ There were no i.v. iron-related life-threatening adverse events, and the frequency of mild adverse events was similar with both i.v. products (Table 1).

Finally, a cost analysis was performed from a Spanish National Health Service perspective and taking into account both drug acquisition costs (€20.07 per 100 mg for FCM, €11.57 per 100 mg for IS) and i.v. administration costs (time in day hospital, nursing, saline, giving sets, dressing, etc).⁹ For these patient populations, the treatment cost analysis showed that FCM could provide €63 savings per treatment compared with IS (95% CI 23.8–101.1; $P=0.002$).

In conclusion, despite the limitations of the study (e.g. the use of a historical comparator group, or the lack of a control group receiving either placebo or oral iron), our results and those reported by others indicate that because of the low incidence of serious side-effects and the rapid increase in Hb levels, i.v. iron can be a safe, effective drug for treating preoperative anaemia in these patient populations.¹⁰ In this regard, as most surgical patients present with a total iron deficiency of about 1000 mg, the use of i.v. formulation allowing for the administration of large iron doses in a single session, such as FCM, is attractive.

Table 1 Patients' characteristics and preoperative i.v. iron supplementation. Values are expressed as mean (range), mean (sd) or incidence (%). * $P < 0.05$; ** $P < 0.001$, IS vs FCM. †There were differences between groups with respect to patient distribution by surgical procedure ($P < 0.001$, IS vs FCM). ‡Final Hb=last Hb assessment before surgery. §Hb increment=final Hb – baseline Hb. ¶Response=Hb increment ≥ 1.5 g dl⁻¹ or final Hb ≥ 13 g dl⁻¹. ||According to WHO definition: Hb ≥ 12 g dl⁻¹ in women, and Hb ≥ 13 g dl⁻¹ in men

	Iron sucrose				Ferric carboxymaltose			
	All	Colon cancer resection	Abdominal hysterectomy	Lower limb arthroplasty	All	Colon cancer resection	Abdominal hysterectomy	Lower limb arthroplasty
Patients (n) [†]	84	30	33	21	76	15	19	42
Gender (female/male)	59/25	8/22	33/0	17/4	66/10	5/10	19/0	37/5
Age (yr)	60 (32–88)	67 (36–83)	45 (32–55)	72 (53–88)	62 (36–87)	65 (36–87)	48 (36–75)	68 (46–82)
Weight (kg)	72 (12)	74 (9)	68 (16)	76 (7)	71 (14)	68 (14)	62 (10)	75 (14)
Ferritin (ng ml ⁻¹)	18 (20)	15 (10)	12 (14)	33 (31)	21 (21)	16 (19)	20 (19)	23 (22)
C-reactive protein (mg dl ⁻¹)	1.0 (1.3)	1.6 (1.2)	0.5 (0.6)	1.5 (1.6)	0.8 (1.4)	1.1 (1.4)	0.3 (0.3)	1.0 (1.7)
Total iron deficiency (mg)	1000 (220)	1025 (240)	1050 (210)	920 (190)	950 (310)	1125 (230)	935 (210)	900 (350)
Total i.v. iron dose (mg)	1010 (440)	1140 (570)	1000 (350)	830 (270)	1120 (530)	1550 (650)*	1030 (330)	1000 (490)
Sessions (n)	5 (2)	6 (3)	5 (2)	4 (4)	2 (1)**	3 (1)**	2 (1)**	2 (1)**
Baseline Hb (g dl ⁻¹)	10.1 (1.3)	10.1 (1.2)	9.7 (1.2)	10.7 (1.1)	10.4 (1.6)	9.2 (1.0)*	10.6 (1.3)	10.9 (1.7)
Final Hb (g dl ⁻¹) [‡]	12.1 (1.4)	11.0 (1.4)	12.7 (0.8)	12.6 (1.0)	12.5 (1.0)*	11.7 (0.8)**	12.4 (1.2)	12.8 (0.9)
Hb increment (g dl ⁻¹) [§]	2.0 (1.6)	0.9 (1.5)	3.0 (1.2)	1.8 (1.1)	2.1 (1.4)	2.5 (1.3)*	2.3 (1.1)	1.8 (1.4)
Response rate [n (%)] [¶]	56 (67)	10 (33)	32 (97)	14 (67)	53 (70)	11 (73)*	13 (68)*	29 (69)
Anaemia correction [n (%)]	50 (59)	6 (20)	29 (88)	15 (71)	55 (72)	5 (33)	13 (68)	37 (88)
Allogeneic transfusion [n (%)]	20 (24)	12 (40)	2 (6)	6 (29)	7 (9)*	1 (7)*	0 (0)	6 (14)
Adverse events [n (%)]	6 (7)	0 (0)	5 (15)	1 (5)	4 (5)	1 (7)	1 (5)	3 (7)
Iron treatment costs (€)								
Acquisition costs	117 (51)				224 (106)			
Administration costs	190 (83)				21 (10)			
Total costs	307 (133)				244 (134)			

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the donation of the ferric carboxymaltose medication (Ferinject) used in this study by Vifor-Uriach (Barcelona, Spain). The authors have received honoraria for lectures and/or travel support from Vifor-Uriach (Barcelona, Spain), but not for this study.

Conflict of interest

None declared.

E. Bisbe

J. A. García-Erce

A. I. Díez-Lobo

M. Muñoz*

Anaemia Working Group España (AWGE), Barcelona, Huesca, Segovia and Málaga, Spain

*E-mail: mmunoz@uma.es

- Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; **116**: 585–695
- Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; **110**: 574–81
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery. A national clinical guideline,

2001 (update in 2004). Available from <http://www.sign.ac.uk> (accessed March 30, 2011)

- Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, et al. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008; **100**: 599–604
- Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; **106**: 13–22
- Muñoz M, Breyman C, García-Erce JA, et al. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang* 2008; **94**: 172–83
- Muñoz M, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, et al. Utilidad de la administración de hierro sacarosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes programados para cirugía mayor. *Med Clin (Barc)* 2009; **132**: 303–6
- Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000; **96**: 823–33
- Rubio-Terrés C, Fernández-López A, Fernández-Montero A, et al. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la deficiencia de hierro con hierro carboximaltosa (Ferinject®) en España. *Pharmacoeconomics—Spanish Research Articles* 2010; **7**: 109–17
- Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn D. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007; **107**: 923–7

doi:10.1093/bja/aer242

Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty

E. Bisbe^{1,3*}, L. Moltó¹, R. Arroyo¹, J. M. Muniesa² and M. Tejero²

¹ Department of Anaesthesia and ² Rehabilitation Service, Hospital Mar-Esperança, Sant Josep de la Muntanya 12, 08024 Barcelona, Spain

³ IMIM Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain

* Corresponding author. E-mail: 86927@parcdesalutmar.cat

Editor's key points

- Anaemia is common after hip and knee arthroplasty and this may impair recovery.
- I.V. iron formulations restore perioperative haemoglobin levels more reliably than oral iron.
- This study identified some evidence that better treatment of postoperative anaemia could improve patient outcomes.
- I.V. iron therapy for pre- or postoperative anaemia is a promising option deserving further study.

Background. Despite preoperative anaemia treatment, a risk of postoperative anaemia remains. This randomized, controlled study evaluated the efficacy of i.v. ferric carboxymaltose (FCM) as postoperative anaemia treatment after total knee arthroplasty (TKA).

Methods. TKA patients with postoperative anaemia [haemoglobin (Hb) 8.5–12.0 g dl⁻¹] without prior transfusions were randomly assigned to FCM [700–1000 mg iron (according to calculate iron deficit on postoperative day 2)] or ferrous glycine sulphate (FS; 100 mg iron daily from day 7 onwards) and followed for Hb, iron status, quality-of-life (EQ-5D), and performance (6 min walk test) until day 30.

Results. Of 161 preoperatively non-anaemic patients, 122 (75.8%) developed anaemia after operation (within 24 h) and were enrolled in this study (60 FCM, 62 FS). Hb substantially decreased until day 4 in both groups, and partly recovered by day 30. FCM-treated patients achieved Hb \geq 12.0 g dl⁻¹ more frequently (42.3% vs 23.5%; $P=0.04$) and showed a trend towards higher Hb increase from day 4 to day 30 [+1.7 (1.2) vs +1.3 (1.0); $P=0.075$] compared with FS-treated patients. Patients with postoperative Hb $<$ 10 g dl⁻¹ experienced better Hb increase with FCM [+2.4 (0.3) g dl⁻¹] than FS [+1.1 (0.4) g dl⁻¹; $P=0.018$]. Patients being iron-deficient at enrolment (56.7%) had a higher Hb increase with FCM [+1.9 (0.3) g dl⁻¹] than FS [+1.2 (0.2) g dl⁻¹; $P=0.03$]. Total EQ-5D and performance outcomes were comparable between the groups, but FCM was associated with better scores for 'usual activities'. No i.v. iron-related adverse events were reported.

Conclusions. Preoperatively non-anaemic TKA patients are at high risk of postoperative anaemia. Postoperative i.v. FCM provided significant benefit over oral FS, particularly in patients with preoperative iron deficiency, severe postoperative anaemia, or both.

Clinical trial registration. EudraCT 2010-023038-22; ClinicalTrials.gov NCT01913808.

Keywords: anaemia; ferric carboxymaltose; iron deficiency; i.v. iron; patient blood management; surgery

Accepted for publication: 22 November 2013

Both pre- and postoperative anaemia are common in patients undergoing major orthopaedic surgery.^{1–3} The main consequence of perioperative anaemia is an increased risk of red blood cell (RBC) transfusions. Allogeneic RBC transfusion and anaemia are associated with higher postoperative mortality and morbidity.^{4–10} Since blood transfusions increase haemoglobin (Hb) levels only transiently and come at the price of higher mortality and morbidity (e.g. postoperative infections),^{6,8} the three-pillar concept of patient blood management (PBM) has been developed to reduce the risk of blood transfusions and improve patient outcomes.^{11–14} Treatment or prevention of preoperative anaemia is the mainstay of PBM but also the second pillar, minimization of intraoperative blood loss,¹⁵ targets at least indirectly the patient's Hb levels.

The third PBM pillar, use of a lower Hb cut-off as a transfusion trigger, implies that a certain degree of postoperative anaemia is accepted. However, it remains unclear whether a lowered transfusion threshold allows optimal functional recovery and quality of life.^{15,16} Since patients undergoing total knee arthroplasty (TKA) are often elderly and have several comorbidities, prolonged exposure to low Hb levels may not be good for this population.^{17,18} Furthermore, TKA patients should be mobilized as soon as possible after surgery which increases the metabolic demand.¹⁹ There is a high risk of postoperative anaemia, even among preoperatively non-anaemic patients.^{15,20}

Apart from blood loss, inflammatory processes associated with surgery can substantially affect Hb levels via impairment of iron homeostasis.^{21,22} Pro-inflammatory cytokines (e.g.

IL-6, TNF- α) can increase hepcidin-expression which deactivates the iron export protein ferroportin and leads to iron sequestration in enterocytes and macrophages, a condition known as functional iron deficiency.²² Accordingly, postoperative anaemia in lower limb arthroplasty has often a multifactorial history of preoperative anaemia (~25%),³ blood loss (~30% of volume),²³ and iron deficiency. Thus, rapid iron substitution, as recommended for preoperative anaemia management,^{24–26} should also be considered after operation.^{26–28}

Although, depending on the timescale before surgery, oral iron is suggested for preoperatively anaemic patients with absolute iron deficiency,^{24–26} oral iron showed no benefit over placebo in anaemic patients after lower limb arthroplasty.²⁹ In patients at risk of functional iron deficiency due to chronic inflammation of different aetiologies, i.v. iron administration has proven its superiority over oral iron.³⁰ Even in iron-deficient patients without established anaemia, i.v. iron improved physical performance and cardiac functional class.³¹ Thus, postoperative anaemia treatment with i.v. iron might not only reduce RBC requirements but also improve performance, rehabilitation, and outcomes.³²

The aim of this study was to compare the efficacy of postoperative i.v. ferric carboxymaltose (FCM) and oral ferrous glycine sulphate (FS) for early improvement of postoperative anaemia after TKA and recovery from surgery.

Methods

Study design

This study was designed as a prospective, single-blinded, randomized, controlled trial of patients who underwent TKA at the University Hospital Mar-Esperança, Barcelona, Spain. It was performed from January 2011 to January 2012 in compliance with the Declaration of Helsinki and the Guideline of Good Clinical Practice, registered (EudraCT 2010-023038-22, ClinicalTrials.gov NCT01913808), and approved by the hospital's independent ethics committee.

Patients

Adult patients (≥ 18 yr of age) were recruited at the scheduled preoperative visit (21–30 days prior to surgery). Patients with known hypersensitivity or contraindications to iron, liver insufficiency (aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase >60 IU litre⁻¹), bronchial asthma, presence of acute or chronic infection, severe heart disease, significant history of allergies (rash, etc.), or anti-anaemia treatment within 15 days before surgery were excluded from participation. Also pregnant or nursing women were excluded (negative pregnancy urine test within 7 days prior first study treatment or amenorrhoea for at least 12 months).

After signing informed consent, patients had aspects of their quality of life (EQ-5D questionnaire), independence in daily activities (Barthel Index), and physical performance [6 min walk test (6-MWT)] measured.

Perioperative patient management

Preoperative PBM included anaemia assessment 1 month before surgery. Anaemic patients were treated with iron, subcutaneous erythropoietin, or both according to the institutional standard protocol (Fig. 1). Patients received spinal anaesthesia unless contraindicated. Antithrombotic treatment was initiated 6 h after operation (subcutaneous bempiparin 3500 IU day⁻¹). During surgery, the patients could receive a dose of 1000 mg tranexamic acid before tourniquet release at the anaesthesiologist's discretion. After operation, patients were equipped with an autotransfusion device (Bellovag ABT, Wellspect HealthCare, Mölndal, Sweden) for reinfusion of shed blood if the collected volume exceeded 400 ml. Analgesia was initiated in the immediate postoperative period, and comprised femoral and sciatic block supplemented with i.v. analgesics according to the institutional protocol. From 48 h after surgery, patients received conventional oral analgesia. Triggers of RBC transfusions were Hb <8.0 g dl⁻¹ or occurrence of acute anaemia symptoms (e.g. dizziness, chest pain, tachycardia, persistent hypotension). Drugs used for the control of surgery-related symptoms were permitted unless investigators considered the drug to influence the study endpoints (e.g. doxycillin in the FS group).

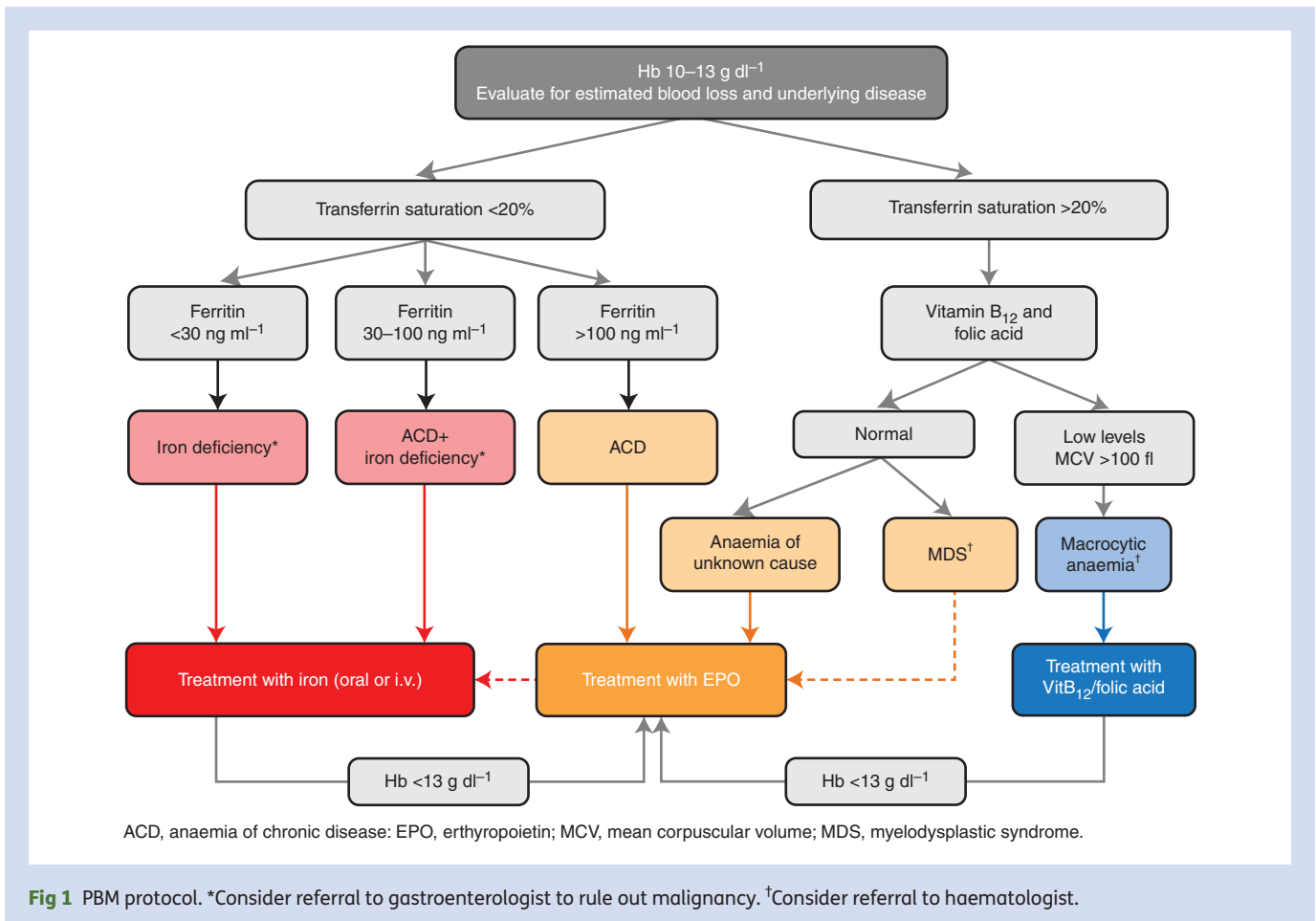
Randomization, blinding, and intervention

On the day after surgery, eligible patients with anaemia (Hb <12 g dl⁻¹), iron deficiency [transferrin saturation (TSAT) $<20\%$], or both were randomly assigned 1:1 to receive either i.v. FCM or oral FS. Randomization was performed using a random number list that had been electronically generated before initiation of the study. Screening or treating physicians had no access to the randomization list. Treatment allocation was accessed only by the pharmacist after patient enrolment. Patients with an intraoperative or immediate postoperative transfusion, severe postoperative anaemia (Hb <8.5 g dl⁻¹), or a risk of transfusion within the next hours were not randomized to the study.

FCM (Ferinject[®], Vifor France SA, France) was given the day after surgery as a single i.v. dose to correct the total iron deficit calculated by the Ganzoni formula {total iron deficit (mg) = $2.4 \times$ patient's weight (kg) \times [target Hb (13 g dl⁻¹) - current Hb (g dl⁻¹)] + 500 (mg iron stores); SmPC update for FCM with simplified iron-dosing grid not approved that time). FS (Ferbisol, BIAL Industrial Farmacéutica, Spain) was given as a once daily oral dose of 100 mg iron from the day of discharge (day 7) to the rehabilitation visit 30 days after surgery. The recruitment team, physicians, and other medical staff involved in the conduct and evaluation of the questionnaires were blinded to the study treatment.

Follow-up and outcome measures

Data were collected via an online Case Report Form (CRF, available at www.awge.org). Primary efficacy endpoints were the change in Hb level from postoperative day 4 to day 30 and the percentage of patients without anaemia (Hb >12 g dl⁻¹). Patients with Hb increase ≥ 1.5 g dl⁻¹ were considered responders. Predefined secondary endpoints comprised Hb at day 30,



changes in quality of life (EQ-5D and Barthel questionnaires) from before surgery to the end of the study period (day 30), distance in the 6-MWT, percentage of transfused patients, and adverse events (AEs).

Adverse events

AEs were recorded and evaluated daily during the hospitalization phase. At the rehabilitation visit, only surgical complications were recorded. Characterization of AEs included frequency, intensity/severity (categorized as 'mild', 'moderate', or 'severe'), and relation to the study drug ('related' or 'unrelated').

Statistical methods

We powered our study to detect a difference between the groups in the change in Hb from baseline of 0.5 g dl^{-1} (1) between days 4 and 30. Based on a predicted control group change of 0.5 (0.5), we required 51 cases per group (correlation between first and second measure was established to 0.6; 80% power; 5% significance level). Allowing for 15% loss to follow-up, we aimed to enrol 60 patients in each group.

Descriptive statistics comprised percentages of patients and mean (standard deviation, *SD*) of continuous variables. Missing data were excluded from the analyses. The χ^2 or the exact Fisher test was used for comparison of qualitative variables, and the analysis of variance test with the Bonferroni

correction for quantitative variables. A linear regression was performed to evaluate the correlation of patient and treatment factors with Hb changes. The statistical analyses were done with the SPSS 16.0 software (Dyneletics AG, Zurich, Switzerland) considering *P*-values of <0.05 for statistical significance.

Results

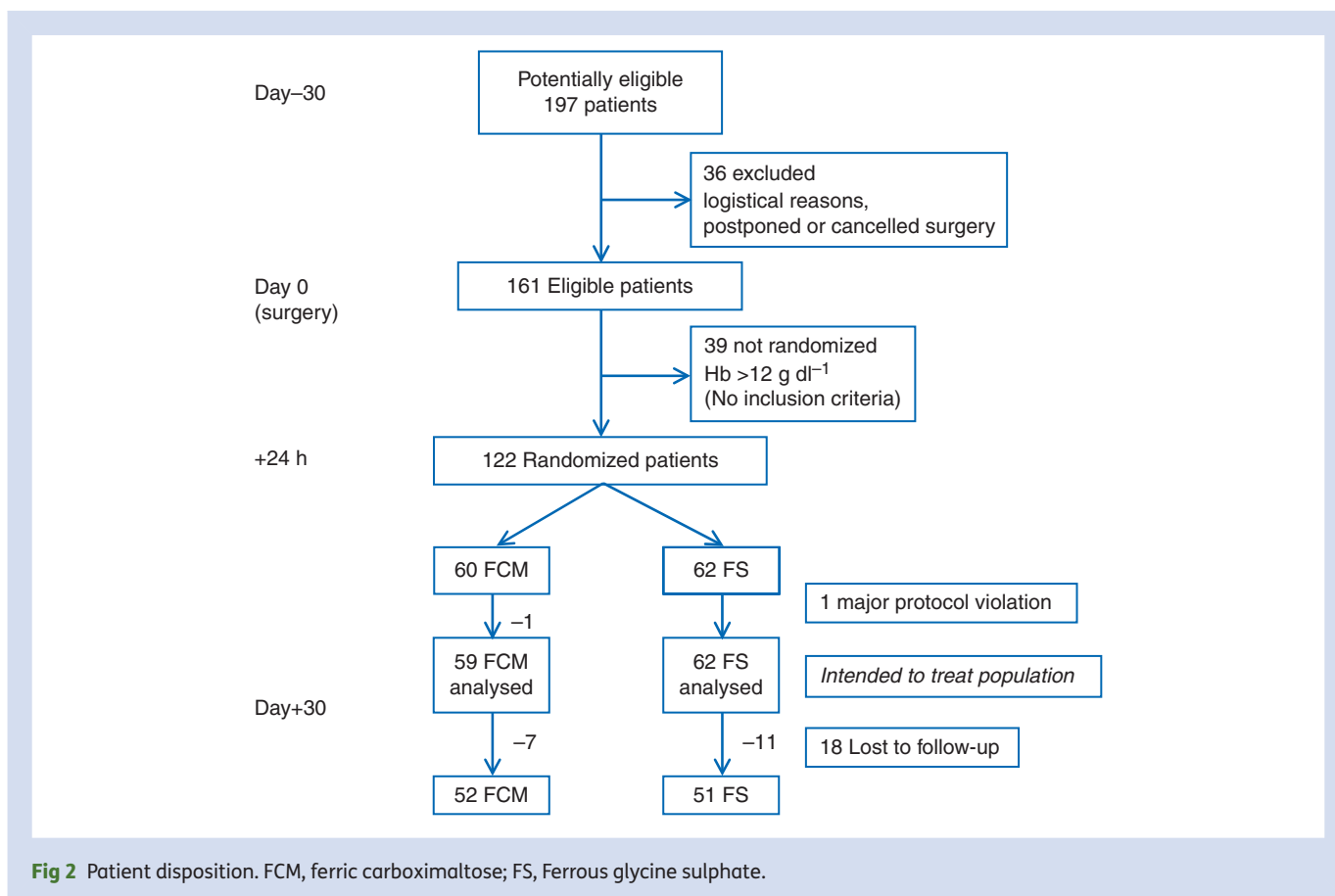
Patient characteristics

Of 197 pre-recruited patients, 161 underwent surgery, and of those, 122 (75.8%) fulfilling the inclusion criteria were enrolled (60 FCM, 62 FS) and analysed according to the intention-to-treat principle (Fig. 2). Baseline patient characteristics, clinical characteristics, and preoperative PBM measures were comparable in the two treatment groups (Tables 1 and 2). Most enrolled patients [102 (83.6%)] had complete data sets available at the end of the study period. The mean duration of surgery and blood loss were not significantly different ($P=0.16$ and 0.7 , respectively) between patients randomized to the FCM and FS groups.

Perioperative evolution of Hb and iron status

Hb and haematocrit

Before initiation of treatment, the preoperatively non-anaemic patients experienced a significant decrease in the mean Hb



from 13.6 (0.9) g dl⁻¹ at enrolment (day -30) to 10.5 (1.0) g dl⁻¹ at 24 h after surgery ($P < 0.001$ vs baseline; Table 3). The mean Hb further decreased to < 10.0 g dl⁻¹ before it increased to ≥ 11.0 g dl⁻¹ until the end of the study (day 30) in both groups.

At the end of the study period, a significantly higher proportion of FCM- than FS-treated patients had normal Hb levels (42.3% vs 23.5%; $P = 0.04$; $n = 52$ and 51 evaluable patients, respectively; Table 3). Notably, only 50% of FS-treated patients had Hb levels ≥ 10 g dl⁻¹ at study end, whereas 50% in the FCM group had Hb levels ≥ 11.4 g dl⁻¹. The mean Hb increase from day 4 to day 30 and the rate of responders (Hb increase ≥ 1.5 g dl⁻¹) were greater in the FCM group; yet, the differences were not statistically significant.

In the subset of patients with Hb levels < 10 g dl⁻¹ at 24 h after surgery and available Hb levels at study end ($n = 23$), Hb increase until day 30 was significantly better with i.v. FCM compared with oral FS ($P = 0.018$) (Table 3). The length of stay was not different between patients with Hb < 10 g dl⁻¹ [7.8 (1.0) days] and Hb ≥ 10 g dl⁻¹ [7.7 (1.5) days; $P = 0.7$].

The mean haematocrit showed a similar time course to that of the Hb concentrations a decrease from preoperatively 41.6% to 31.5% at 24 h after surgery, followed by an increase to 35.7 (1.1)% (FCM) and 33.0 (1.4)% (FS) until day 30.

TSAT and serum ferritin

The mean TSAT increased significantly better until day 30 in FCM- compared with FS-treated patients (Table 3). Notably, 87.5% in the FCM group compared with only 35.1% in the FS group achieved normal TSAT until the end of the study ($P < 0.001$). Preoperative ferritin levels (Table 1) increased to significantly higher levels in the FCM than the FS group (Table 3).

Patients with preoperatively low iron stores

Overall, 56.7% ($n = 68$) of patients had a serum ferritin < 100 ng ml⁻¹ at enrolment; 61.7% ($n = 37$) in the FCM and 51.7% ($n = 31$) in the FS group. Among these patients, both Hb at day 30 and Hb increase from day 4 to day 30 were significantly higher with FCM than FS treatment ($P = 0.01$ and 0.03, respectively) (Table 3). Normal Hb was achieved by 40.0% FCM- and 8% FS-treated patients ($P = 0.02$).

Among preoperatively iron-deficient patients with a post-operative Hb < 10 g dl⁻¹ at 24 h post-surgery and available Hb levels at study end, only one of 12 FCM-treated patients compared with four of seven FS-treated patients remained at Hb < 10 g dl⁻¹. The mean Hb levels at study end [11.4 (1.0) vs 10.0 (0.8) g dl⁻¹; $P < 0.005$] and the mean Hb increase were significantly higher in the FCM group.

Table 1 Patient baseline characteristics (at preoperative visit 21–30 days prior surgery) and details of the surgical procedure. Data shown as mean (SD) or number and % of patients. 6-MWT, 6 min walk test; CRP, C-reactive protein; EQ-5D, quality of life questionnaire by the EuroQol Group; FCM, ferric carboxymaltose; FS, ferrous glycine sulphate; Hb, haemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular haemoglobin; SEM, standard error of the mean; TSAT, transferrin saturation

	FCM (n=60)	FS (n=62)
Age (yr)	72.7 (56–86)	72.8 (40–86)
Females [n (%)]	47 (78.3)	50 (80.6)
Weight (kg)	79.6 (14.9)	76.2 (11.9)
ASA \geq III [n (%)]	12 (20)	12 (19.4)
Preoperative Hb (g dl ⁻¹)	13.6 (0.9)	13.6 (0.9)
Haematocrit (%)	42.0 (2.7)	41.4 (2.7)
MCV (fl)	95.7 (5.0)	94.4 (6.1)
MCH (pg)	31.0 (1.3)	29.6 (1.4)
Serum ferritin (ng ml ⁻¹)	120 (111)	164 (95)
TSAT (%)	20.1 (6.6)	20.4 (6.7)
Serum iron (μ g dl ⁻¹)	77 (22)	74 (21)
Folic acid (ng ml ⁻¹)	8.8 (3.3)	11.9 (2.6)
CRP (mg dl ⁻¹)	0.46 (0.44)	0.51 (0.10)
Leucocytes ($\times 10^3 \mu$ l ⁻¹)	6.0 (1.6)	8.4 (3.0)
Platelets ($\times 10^9$ litre ⁻¹)	236 (49)	246 (41)
EQ-5D	0.6 (0.9)	0.5 (0.2)
Barthel test	98.9 (3.8)	98.4 (3.7)
6-MWT	175 (59)	178 (74)
Duration of surgery (min)	69.5 (13.6)	65.8 (14.9)
Blood loss (ml)	1785 (720)	1640 (649)

Table 2 Applied PBM techniques. *Transfusion trigger Hb \leq 8.0 g dl⁻¹. EPO, erythropoietin; FCM, ferric carboxymaltose; FS, ferrous glycine sulphate; PSB, postoperative shed blood

	FCM (n=60)	FS (n=62)	P-value
PILLAR 1 [n (%)]			
Preoperative anaemia treatment	7 (11.6)	12 (19.3)	0.2
EPO	3 (5)	7 (11.3)	
I.V. iron	1 (1.7)	1 (1.6)	
EPO+i.v. iron	3 (5)	1 (1.6)	
Other haematinics	0	3 (4.8)	
PILLAR 2 [n (%)]			
Spinal anaesthesia	59/60 (98.3)	60/62 (96.8)	0.5
Tranexamic acid	20/60 (33)	26/62 (41.9)	0.3
PSB reinfusion	9/60 (15)	11/62 (17.7)	
PILLAR 3*			
Mean nadir haemoglobin (g dl ⁻¹)	7.6	7.6	

Table 3 Outcomes of postoperative iron treatment (at day 30 unless otherwise indicated). Data shown as mean (SD) or number (% of evaluable patients), significantly different outcomes printed in bold, complete data were available for 102 patients. *Time point of randomization; †change from day 4 to day 30; ‡response defined as ≥ 1.5 g dl⁻¹ Hb increase from days 4 to 30; ††Hb ≥ 12.0 g dl⁻¹; †††among patients with preoperative iron deficiency; ††††owing to the impact of the TKA procedure and since the investigated iron treatments are not related to orthopaedics or pain reduction, no between-group differences were expected for these performance measures; †††††serum ferritin < 100 ng ml⁻¹ at the preoperative visit; †††††Hb < 10 g dl⁻¹ at 24 h post-surgery and available Hb at day 30. 6 MWT, 6 min walk test; CRP, C-reactive protein; EQ-5D, quality of life questionnaire by the EuroQol Group; FCM, ferric carboxymaltose; FS, ferrous glycine sulphate; Hb, haemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; TSAT, transferrin saturation

	FCM	FS	P-value
Analysed patients [n=121 (59 FCM, 62 FS)]			
Hb at 24 h post-surgery*	10.5 (1.0)	10.5 (1.0)	0.9
Hb at day 4 (g dl ⁻¹)	9.7 (1.3)	9.7 (1.1)	0.98
Hb at day 30 (g dl ⁻¹)	11.5 (1.2)	11.0 (1.1)	0.06
Δ Hb (g dl ⁻¹)†	1.7 (1.2)	1.3 (1.0)	0.075
Responders [n (%)]‡	20 (40)	13 (27.7)	0.2
Anaemia corrected [n (%)]††	22 (42.3)	12 (23.5)	0.04
Δ MCV (fl)†	2.9 (2.9)	1.5 (0.8)	0.009
Serum ferritin (ng ml ⁻¹)	691 (340)	224 (183)	<0.001
TSAT (%)	27.3 (1.4)	21.1 (1.7)	<0.05
TSAT $\geq 20\%$ [n (%)]	28 (87.5)	13 (35.1)	<0.001
Platelets ($\times 10^9$ litre ⁻¹)	322 (100)	385 (189)	0.001
Total EQ-5D	0.6 (0.9)	0.6 (0.17)	0.3
Length of stay (days)	7.9 (1.7)	7.6 (0.9)	0.5
Blood transfusions [n (%)]	3 (5)	2 (3.2)	0.6
Barthel test††	92.6 (6.2)	93.0 (8.0)	0.7
6 MWD††	127.2 (40.8)	128.5 (44.3)	0.8
Patients with preoperatively low iron stores††† [n=68 (37 FCM, 31 FS)]			
Hb at 24 h post-surgery*	10.3 (1.0)	10.3 (0.8)	0.78
Hb at day 4 (g dl ⁻¹)	9.5 (1.4)	9.6 (1.0)	0.75
Hb at day 30 (g dl ⁻¹)	11.5 (1.1)	10.8 (1.0)	0.01
Δ Hb (g dl ⁻¹)†	1.9 (0.3)	1.2 (0.2)	0.03
Responders [n (%)]‡	12 (40)	2 (8)	0.02
Δ MCV (fl)†	3.3 (3.0)	2.1 (2.1)	0.15
Serum ferritin (ng ml ⁻¹)	567 (241)	158 (95)	<0.001
TSAT (%)	28.2 (7.9)	21.9 (13.2)	0.07
EQ-5D subscores			
'Usual activities'§	1.9 (0.3)	2.1 (0.3)	0.026
'Anxiety/depression'§	1.3 (0.6)	1.6 (0.7)	0.074
Patients with severe postoperative anaemia†††† [n=23 (12 FCM, 11 FS)]			
Δ Hb (g dl ⁻¹)†	2.4 (0.3)	1.1 (0.4)	0.018
Patients with severe postoperative anaemia and preoperatively low iron stores (n=19; 12 FCM, 7 FS)			
Δ Hb (g dl ⁻¹)†	2.6 (1.02)	1.1 (1.23)	0.017

Quality of life and physical performance

EQ-5D

The total EQ-5D score and most subscores were comparable between the treatment groups at enrolment (Table 1) and the end of the study period (Table 3). Among preoperatively iron-deficient patients (ferritin <100 ng ml⁻¹), FCM treatment was associated with better scores for 'usual activities' and 'anxiety/depression' at the end of the study period. Also, in patients with severe postoperative anaemia (Hb <10.0 g dl⁻¹), those with FCM treatment had better subscores for 'usual activities' at the end of the study period (1.91 vs 2.27; $P=0.04$).

Barthel test and 6-MWT

Results of the Barthel test and the 6-MWT were similar between treatment groups at enrolment (Table 1) and at the end of the study period (Table 3).

Iron exposure and tolerability of i.v. iron

The mean total i.v. iron dose was 884 (125) mg per patient. The theoretical oral iron dose was 2.4 g (100 mg daily from days 7 to 30). Overall, five patients (4%) received an allogeneic blood transfusion (Table 3). In each of the two groups, AEs were reported for 20% of patients (Table 4). The events were almost entirely mild to moderate, and none of the AEs was considered related to the study drug. Wound disturbances were the most frequent group of AEs followed by a transient increase in transaminases and urine infections without significant differences between the groups. One allergic reaction and one severe hypotension were reported in the control group and one swelling in the FCM group. The mean CRP levels were <1 g dl⁻¹ at all time points and at day 30, only one patient per group had CRP levels between 5 and 10 mg dl⁻¹. Serious, but

unrelated, AEs comprised cholangitis in a patient with unknown Caroli syndrome and deep venous thrombosis in the FCM group and also a tibia fracture in the FS group. All serious AEs resolved with standard treatment.

Discussion

The results of this study confirm that non-anaemic patients undergoing TKA are at high risk of postoperative anaemia. The mean Hb of anaemic patients after operation receiving iron treatment improved between day 4 and day 30 post-surgery, particularly among FCM-treated patients with low baseline ferritin levels, low Hb levels, or both the day after surgery.

Over the recent years, preoperative anaemia has been accepted as risk factor for RBC transfusion, postoperative complications, and death.^{1 4 8} Accordingly, the concept of perioperative PBM with a strong focus on treatment or prevention of preoperative anaemia has been developed. At our centre, a preoperative standard protocol including treatment with iron, subcutaneous erythropoietin, or both is applied and we have a very low transfusion rate in the range of 5%.

However, even in centres dedicated to the prevention of preoperative anaemia, the risk of postoperative anaemia should not be underestimated. A recently presented study showed an 87% prevalence of postoperative anaemia among preoperatively non-anaemic patients who underwent knee surgery which compares well with the 75.8% at 24 h after surgery in our study.²⁰ Notably, 22 of the 33 non-randomized patients became anaemic the day after randomization.

The fact that more than half of the non-anaemic patients in this study were iron-deficient at enrolment (TSAT $<20\%$ or ferritin <100 ng ml⁻¹) emphasizes that serious assessment and management of patients' iron status should be as important as Hb management. Among available iron administration routes, i.v. iron treatment is characterized by high utilization of administered iron and good tolerability allowing the administration of high single doses.³³ Thus, i.v. iron is the preferred option for rapid iron repletion in patients with large iron deficits, chronic diseases, or both where oral iron is ineffective due to poor absorption or inflammation-related iron sequestration (or both).

Accordingly, this study showed significantly better improvements in the iron parameters TSAT and serum ferritin of i.v. FCM-treated patients compared with oral FS-treated patients. The higher proportion of iron-deficient patients in the oral than the i.v. iron group (65% vs 12.5%) could be a reason for the significant difference in platelet counts at day 30. This would be in line with discussions about a link between iron deficiency and thrombocytosis in different patient populations.³⁴⁻³⁶

Furthermore, patients with preoperatively low iron stores experienced significantly better Hb increase with FCM than oral treatment. Moreover, 40% of FCM-treated iron-deficient patients compared with only 8% of FS-treated iron-deficient patients achieved normal Hb levels. Iron-deficient patients who developed postoperative anaemia with Hb levels below

Table 4 AEs profile. Data shown as number of events and per cent of patients; no significant differences between the frequencies of shown AE categories between the study groups. *Control' group comprises the FS group; however, AEs not related to surgical complications were recorded only during the hospitalization phase (i.e. before initiation of FS). AE, adverse event; SAE, serious adverse event

	FCM (n=60) [n (%)]	Control* (n=62) [n (%)]
Any AE (total)	20 (33)	20 (32)
Related	0	0
Any mild or moderate AE	18 (30)	19 (30)
Most common AEs (in $\geq 5\%$ of patients)		
Wound disturbances	7 (11)	11 (17.7)
Transient transaminitis	4 (6.6)	3 (4.8)
Urine infections	3 (5)	0 (0)
Any severe AE	2 (3.3)	1 (1.6)
Any SAE		
Cholangitis	1 (1.6)	0
Deep venous thrombosis	1 (1.6)	0
Tibia fracture	0	1 (1.6)

10 g dl⁻¹ showed particular benefit from FCM; yet, the number of patients in this subgroup was already quite low. Notably, the low number of patients with both iron deficiency and severe postoperative anaemia might result from the thorough PBM programme established at our centre and should not be generalized. Conversely, this result shows that two easily available measures, preoperative serum ferritin and postoperative Hb, allow identification of patients that may benefit most from an i.v. iron administration after surgery.

Few published studies investigated the use of i.v. iron for the correction of postoperative anaemia and improvement of performance and quality of life.^{23 25 32 37 38} However, most of them are retrospective observational studies focusing on the reduction in RBC transfusions in patients with severe anaemia and no preoperative blood management. Owing to the established PBM programme in our centre, it would require very large patient numbers to identify potential additional treatment effects on the RBC transfusions rate.

Despite patients not being blinded to the study treatment, overall quality-of-life scores neither changed over the study period nor differed between treatment groups. Significant differences in the EQ-5D subcategories, 'usual activities' and 'anxiety/depression', are meaningful for the patient's self-esteem and subjective well-being. The aim of performing the 6-MWT was to characterize the study population more than to assess physical performance in response to iron. In general, selection and timing of this performance test should be reconsidered in studies involving this type of surgery.

Postoperative i.v. iron treatment was generally well tolerated and reported AEs primarily related to the surgical procedure or patients' comorbidities and not to the iron treatment. Notably, AEs were recorded only during the hospitalization phase, that is, before the initiation of oral iron treatment. Since the rehabilitation visit on day 30 focused on the orthopaedic outcomes and wound disturbances, patient complaints of gastrointestinal discomfort (expected in the oral iron group) were not recorded systematically. The absence of allergic reactions in the FCM group confirms the low immunogenicity of non-dextran iron preparations.^{39 40} No systemic inflammation has been observed and the aetiology of observed urinary tract infections remained unclear. Disturbances in wound healing were not significantly different between the treatment groups, but our study was underpowered to properly evaluate this outcome. No hypersensitivity reactions and no new safety findings were identified in the FCM group.

Conclusions

Patients undergoing TKA in a centre with an established PBM programme that corrects or prevents most cases of preoperative anaemia are still at high risk of postoperative anaemia. Therefore, both postoperative Hb and preoperative iron status should be routinely assessed in TKA and probably elective orthopaedic surgery in general. Postoperative FCM treatment resulted in more frequent correction of postoperative anaemia than oral iron. Patients with low iron stores before surgery, with significant postoperative anaemia the day after

surgery, or both showed particular benefit of i.v. over oral iron, thus supporting the use of FCM in postoperative patient management.

Acknowledgements

This work has been led by the PhD student in surgery at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. We want to thank Prof. Manuel Muñoz for his comments and Asunción Rusalleda (preoperative assessment nurse) for her important help with performing the test. The authors acknowledge statistical analysis support by Vifor Pharma Spain and medical writing support by SFL Regulatory Affairs & Scientific Communication, Switzerland, that was funded by Vifor Pharma Ltd.

Authors' contributions

E.B.: substantial contribution to conception and study design, preoperative visit (pre-selection and signed Consent), data analysis, and writing up of the first draft of the paper. L.M.: study design, patient recruitment and data collection, data analysis, and writing up of the first draft of the paper. R.A.: patient recruitment and data collection, revising the draft critically, and final approval of the version. J.M.: 30 day postoperative visit, EQ5 TEST, 6 WMT, Barthel evaluation, revising the draft critically, and final approval of the version. M.T.: 30 day postoperative visit, EQ5 TEST, 6 WMT, Barthel evaluation, revising the draft critically, and final approval of the version.

Declaration of interest

E.B. has received honoraria for lectures, travel support, or both from Vifor Pharma and Janssen-Cilag.

Funding

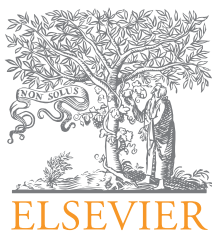
Anemia Working Group España (AWGE) was the promoter of the study, the hospital covered insurance costs, and Vifor Pharma provided the study medication.

References

- 1 Saleh E, McClelland DB, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2007; **99**: 801–8
- 2 Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; **116**(Suppl. 7A): 58–69S
- 3 Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010; **113**: 482–95
- 4 Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; **110**: 574–81
- 5 Carson JL, Duff A, Berlin JA, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *J Am Med Assoc* 1998; **279**: 199–205
- 6 Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; **102**: 237–44

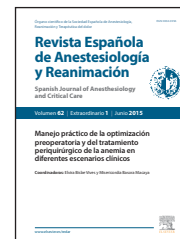
- 7 Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; **114**: 283–92
- 8 Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; **378**: 1396–407
- 9 Sabate S, Mases A, Guilera N, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2011; **107**: 879–90
- 10 Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Med Assoc* 2007; **297**: 2481–8
- 11 Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology* 2012; **116**: 1367–76
- 12 Kotze A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth* 2012; **108**: 943–52
- 13 Shander A, Van AH, Colomina MJ, et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth* 2012; **109**: 55–68
- 14 Spahn DR, Moch H, Hofmann A, Isbister JP. Patient blood management: the pragmatic solution for the problems with blood transfusions. *Anesthesiology* 2008; **109**: 951–3
- 15 Bisbe E, Molto L, Pillar L. Minimising bleeding and blood loss. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; **27**: 99–110
- 16 Vuille-Lessard E, Boudreault D, Girard F, Ruel M, Chagnon M, Hardy JF. Postoperative anemia does not impede functional outcome and quality of life early after hip and knee arthroplasties. *Transfusion* 2012; **52**: 261–70
- 17 Robertsson O, Bizjajeva S, Fenstad AM, et al. Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. *Acta Orthop* 2010; **81**: 82–9
- 18 Singh JA, Vessely MB, Harmsen WS, et al. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969–2008. *Mayo Clin Proc* 2010; **85**: 898–904
- 19 Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2011; **19**: 777–8
- 20 Lasocki S, Krauspe R, Mezzacasa A, von Heymann C, Spahn DR. Postoperative anaemia and the need for effective patient blood management (PBM) are major concerns in elective orthopaedic surgery—a multicentre observational study (PREPARE). *Eur J Anaesthesiol* 2012; **29**: 97–8
- 21 van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998; **85**: 41–5
- 22 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1011–23
- 23 Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion* 2007; **47**: 1468–80
- 24 Bisbe E. Role of iron replacement in the management of preoperative anemia. *Transfus Altern Transfus Med* 2012; **12**: 150–6
- 25 Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; **106**: 13–22
- 26 Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the “Seville Document”. *Blood Transfus* 2013; **11**: 585–610
- 27 Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008; **100**: 599–604
- 28 Munoz M, Breyman C, Garcia-Erce JA, Gomez-Ramirez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang* 2008; **94**: 172–83
- 29 Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2005; **87**: 213–7
- 30 Lachance K, Savoie M, Bernard M, et al. Oral ferrous sulfate does not increase preoperative hemoglobin in patients scheduled for hip or knee arthroplasty. *Ann Pharmacother* 2011; **45**: 764–70
- 31 Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2436–48
- 32 Munoz M, Naveira E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. *Br J Anaesth* 2012; **108**: 532–4
- 33 Bisbe E, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI, Munoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth* 2011; **107**: 477–8
- 34 Streja E, Kovacs CP, Greenland S, et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; **52**: 727–36
- 35 Kulnigg-Dabsch S, Evstatiev R, Dejaco C, Gasche C. Effect of iron therapy on platelet counts in patients with inflammatory bowel disease-associated anemia. *PLoS One* 2012; **7**: e34520
- 36 Henry DH, Dahl NV, Auerbach MA. Thrombocytosis and venous thromboembolism in cancer patients with chemotherapy induced anemia may be related to ESA induced iron restricted erythropoiesis and reversed by administration of IV iron. *Am J Hematol* 2012; **87**: 308–10
- 37 Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Perez-Serrano L, Herrera A, Munoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; **46**: 1112–9
- 38 Serrano-Trenas JA, Ugalde PF, Cabello LM, Chofles LC, Lazaro PS, Benitez PC. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: a single-center randomized controlled trial. *Transfusion* 2011; **51**: 97–104
- 39 Bailie GR, Horl WH, Verhof JJ. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. *Drug Res* 2011; **61**: 267–75
- 40 Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 378–82

Handling editor: P. S. Myles



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



MANEJO PRÁCTICO DE LA OPTIMIZACIÓN PREOPERATORIA Y DEL TRATAMIENTO PERIQUIRÚRGICO DE LA ANEMIA EN DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS

Tratamiento de la anemia en el «Patient Blood Management» desde una perspectiva económica

E. Bisbe Vives[☆]

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Anemia;
Transfusión;
Ahorro

KEYWORDS

Anemia;
Transfusion;
Savings

Resumen Un uso liberal de la transfusión no solo es un riesgo para los pacientes, sino que supone un importante gasto sanitario. Un uso racional de la transfusión de sangre alogénica y el uso de alternativas a la transfusión, como la optimización de la hemoglobina preoperatoria, pueden ofrecer un ahorro sustancial a los servicios de salud, al reducir el coste de la transfusión y de la morbilidad relacionada con esta.

© 2015 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Treatment of anemia in Patient Blood Management from an economic perspective

Abstract The liberal use of transfusions is not only a risk for patients but also represents a significant healthcare expenditure. The rational use of allogeneic blood transfusions and the use of transfusion alternatives, such as the optimization of preoperative hemoglobin levels, can offer substantial savings to health departments by reducing the cost of transfusions and the morbidity related to the transfusions.

© 2015 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la coyuntura actual, más que nunca, la perspectiva económica de cualquier intervención en el ámbito de la salud es fundamental. Durante muchos años hemos dado más importancia a la eficacia que al coste en sanidad. A pesar de tener poca evidencia sobre la eficacia de la transfusión alogénica^{1,2}, e incluso con la evidencia creciente de que esta intervención conlleva un aumento dependiente de la dosis del riesgo de morbimortalidad^{3,4}, se ha permitido una gran

variabilidad en las políticas de transfusión, infraestimando el coste que esto supone^{5,6}. La variabilidad transfusional no depende solamente de la habilidad quirúrgica. Como se muestra en la figura 1, intervenciones quirúrgicas con hemorragias parecidas tienen tasas de transfusión dispares (15-70%) en función del centro donde se realicen. Esto obedece, en gran medida, presumiblemente al uso de un umbral transfusional más o menos restrictivo y/o a la implementación o no de programas de tratamiento de la anemia u optimización de la hemoglobina preoperatoria.

[☆] Capítulo realizado por un estudiante de doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona.
Correo electrónico: ebisbe@parcdesalutmar.cat

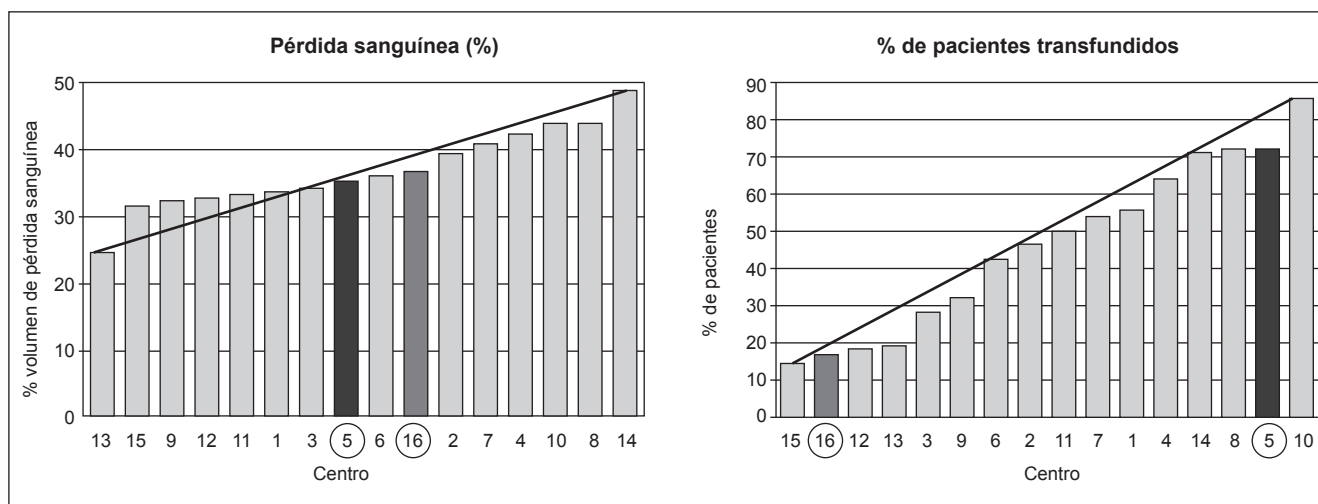


Figura 1 Hemorragia y transfusión en pacientes de artroplastia de cadera y rodilla según un hospital de Austria. Modificada de referencia 5.

Con la introducción de un programa para la minimización de las transfusiones o «Patient Blood Management» (PBM) podremos reducir la transfusión y, con ello, el coste. Como veremos, el ahorro será muy superior al que se obtiene de simplemente multiplicar las transfusiones evitadas por el precio de adquisición de cada unidad de concentrado de hematíes (CH), y restar a esta cifra el coste del tratamiento de la anemia, por ejemplo. En este capítulo analizaremos con mayor profundidad algunos de estos aspectos.

Coste de la transfusión

El coste indirecto de la transfusión es, a menudo, desconocido e infraestimado, ya que generalmente solo se tiene en cuenta el coste de adquisición del producto; el coste real de la transfusión (adquisición más administración) es mucho más elevado, aunque difícil de cuantificar. Algunos estudios recientes postulan que para estimar el coste total de una transfusión debería multiplicarse por 4 el coste de adquisición del CH, ya que los hospitales deben contar con un servicio de banco de sangre o de transfusión con personal, utillaje, neveras, centrifugas, calentadores y transporte, entre otros, que realice pruebas cruzadas, seguimiento de la transfusión, de las reacciones transfusionales, formación, registros, etc.^{7,8}. Sin contar con que para cada transfusión se debe comprobar, entre otras, el grupo, colocar una vía, vigilar al paciente y tomar las constantes. Está claro que el coste real será distinto en cada país de acuerdo con los honorarios del profesional sanitario, pero también dependerá del modelo organizativo. Así, en aquellos en que el proveedor de sangre sea uno solo por región podrán abaratarse los costes de obtención de los hemocomponentes. También, si los bancos de sangre comercializan determinados productos obtenidos de la donación o diversifican actividades (banco de tejidos), el coste repercutido a los hospitales por cada producto puede ser distinto. Sin embargo, en los últimos años, los costes del procesamiento de la sangre también se han visto incrementados exponencialmente, fruto sobre todo de la incorporación de más y mejores téc-

nicas de cribado para reducir los riesgos inherentes a la transfusión (fig. 2).

El estudio de Shander et al⁹, que analiza el coste real de la transfusión en cirugía en 4 hospitales distintos, concluye que el coste de cada unidad de CH trasfundida era de entre 726 y 1.183 \$ en Estados Unidos y entre 522 y 611 \$ en Europa⁹, lo que supone entre 3 y 4 veces el valor del coste del producto. En España, aunque los hospitales pagan a los centros de transfusión unos 100-150 € por un CH, se estima que el coste real de cada unidad transfundida estaría en torno a los 350-400 €.

Coste de las reacciones adversas

Si queremos comparar una estrategia de ahorro de sangre con la transfusión, al coste de la sangre transfundida deberíamos añadir el coste del tratamiento de sus potenciales efectos adversos. De acuerdo con los datos extraídos de SHOT (Serious Hazards Of Transfusion, Reino Unido), por cada millón de unidades transfundidas hubo 50 efectos adversos graves y 4 muertes. Estos efectos adversos son los que pueden ser atribuidos causalmente a la transfusión (transmisión de infecciones, TRALI [*transfusion related acute lung injury*], TACO [*transfusion associated circulatory overload*], errores de identificación, etc.) y, por lo tanto, más fácilmente cuantificables. Por el contrario, el coste que supone el incremento de morbilidad y mortalidad inespecífica asociado a la transfusión alogénica⁹ resulta más difícil de valorar, ya que es más difícil demostrar su causalidad.

Sin embargo, existe una evidencia creciente de que los pacientes transfundidos tienen una peor evolución postoperatoria (mayor susceptibilidad a las infecciones, episodios tromboticos, insuficiencia renal, recurrencia del cáncer, otras causas de muerte, etc.) y muchos de los estudios muestran una relación dependiente de la dosis para este aumento del riesgo^{3,4,10}. Si asumiéramos un criterio de causalidad, aun sin tener ensayos clínicos controlados, pero apoyándonos en los datos de numerosos estudios observa-

	Pretransfusión	Transfusión	Postranfusión
	<ul style="list-style-type: none"> • Donación • Procesamiento • Test • Almacenamiento • Transporte 	<ul style="list-style-type: none"> • Test (<i>type screen</i>) • Prueba cruzada • Comprobación cabecera • Transfusión 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento • Tratamiento de las reacciones • Estudio de las reacciones adversas
	Pretransfusión	Transfusión	Postranfusión
Directo (médico)	Donación Selección donante Procesar sangre Test de la sangre <i>Trabajo:</i> médico, técnico, enfermería	Test paciente Suministro Comprobación <i>Trabajo:</i> médico, técnico, enfermería	Test paciente Seguimiento Tratamiento complicaciones Estudio reacciones adversas <i>Trabajo:</i> médico, técnico, enfermería
Directo (no médico)	Reclutar donantes Tiempo del donante Transporte Almacenaje Manejo Equipamiento Campañas	Equipos (filtro, vía, calentador) Transporte Registro	Equipos Registro
Intangible (productividad)	Incapacidad para trabajar y/o daño	Incapacidad para trabajar y/o daño	Incapacidad para trabajar y/o daño

Figura 2 Coste de la transfusión. Modificada de referencia 7.

cionales y en los resultados de la última revisión de Cochrane que compara criterio transfusional restrictivo frente a liberal¹¹, podríamos considerar que la transfusión puede aumentar el gasto de manera dependiente de la dosis debido a que los pacientes transfundidos tienen mayor estancia hospitalaria y más reingresos, infecciones, horas de ventilación mecánica, etc. El estudio de Morton et al¹², sobre la información ofrecida por la amplia base de datos del American College of Medical Quality (1.004 hospitales), cuantifica el aumento del gasto sanitario del paciente transfundido en 17.000 \$ respecto del que no lo es. Si se aplica a los 2,3 millones de pacientes transfundidos cada año en Estados Unidos, la transfusión supone un sobrecoste de 39 billones de dólares a este país¹².

Coste de la variabilidad transfusional o de la posible transfusión inadecuada

Si observamos los hábitos de transfusión entre países con poblaciones y sistemas sanitarios similares, podemos encontrar grandes diferencias en sus índices de transfusión (unidades/1.000 habitantes/año), siendo casi el doble en Dinamarca (60) que en Francia (35)¹³.

El estudio SANGUIS en los años noventa del pasado siglo mostró la gran variabilidad en la tasa de transfusión entre hospitales para un mismo procedimiento; así, por ejemplo, la transfusión de un paciente operado de prótesis total de cadera oscilaba entre un 0 y un 100%¹⁴, dependiendo del centro. En los 2 *benchmarking* austriacos (2004-2005 y 2009-2010, casi 20 años después), la variabilidad en la práctica transfusional entre hospitales para la artroplastia de cadera seguía siendo de 1:7 (12-87%)^{5,15}. Esto sugiere que un alto porcentaje de transfusiones sería presumiblemente evitable, lo que, de acuerdo a un análisis del coste-actividad, supondría un ahorro de miles de millones de euros cada año¹⁶, y eso sin tener en cuenta el ahorro proporcionado por la reducción en el sobrecoste acarreado de las reacciones adversas o del incremento de morbilidad^{17,18}.

Coste-efectividad de la introducción de un programa de «Patient Blood Management»

Se ha observado que la introducción de un programa de PBM en un centro para un determinado procedimiento quirúrgico (corrigiendo la anemia preoperatoria, minimizando la

hemorragia y reduciendo el umbral transfusional), puede reducir significativamente la transfusión, la estancia hospitalaria y los reingresos. En el estudio de Kotzé et al, en 715 artroplastias de cadera y rodilla, la introducción de un programa de PBM consigue una reducción de la tasa de transfusión del 23 al 8% y una disminución de más de 1 día en la duración de la estancia hospitalaria, mientras que la tasa de readmisiones pasa de un 14 a un 8%. Con estos datos estiman que la introducción de un programa de PBM para esta cohorte supuso un ahorro de 160.000 libras¹⁹, a pesar de los costes asociados al tratamiento de la anemia preoperatoria con hierro intravenoso (i.v.) y eritropoyetina (rHuEPO) o al uso, en algunos casos, de recuperadores postoperatorios.

El Gobierno de Ontario implementó un programa de PBM en 23 hospitales. Después de 1 año, de un total de 27.800 episodios analizados correspondientes a 3 procesos quirúrgicos, la reducción del consumo de CH fue de 21.600 unidades, la disminución de infecciones nosocomiales y de la estancia hospitalaria se estimó en 5.300 días de ocupación, a lo que habría que añadir la disminución de 11.300 h de trabajo de técnicos y enfermería. Concluyen que la inversión de 1,8 millones de dólares anuales para hacer funcionar el programa de PBM produjo un ahorro de cerca de 15 millones¹⁷ en 2002. En una revisión más reciente del programa de PBM del Gobierno de Ontario, publicada en 2014¹⁸, las tasas de transfusión habían disminuido notablemente desde el inicio del programa. Por ejemplo, la tasa media de transfusión en cirugía de rodilla fue del 24,5% en 2002 y del 10,1% en 2011 (el 6,6% en 2012) y en cirugía cardíaca primaria fue del 60,2% en 2002 frente al 25,2% en 2011. El ahorro de costes para los 4 procedimientos específicos incluidos (artroplastia de rodilla y cadera, circulación extracorpórea y prostatectomía radical) fue de 10,5 millones de dólares en CH o 39 millones de dólares de ahorro para el sistema de atención de salud en general, cuando el coste de implementar el programa era de 3 millones. Por lo tanto, además de mejorar la calidad de atención y la seguridad del paciente, el programa de PBM ha demostrado ser muy rentable.

Coste-efectividad de una modalidad de «Patient Blood Management» frente a la transfusión o frente a otra técnica

Dentro de un programa de PBM, el análisis de coste-efectividad de una sola técnica frente a la transfusión debe cumplir con 2 condiciones: utilizar la misma metodología para calcular el coste de cada modalidad terapéutica y medir la efectividad con el mismo parámetro. Actualmente, esto es muy difícil de conseguir. Por ejemplo, si queremos comparar el tratamiento de la anemia frente a la transfusión, para demostrar la efectividad de la transfusión no podemos considerar la mejoría de los síntomas, ya que esta se podría deber al efecto de la transfusión sobre la volemia y no a la mejora de aporte de oxígeno a los tejidos. La oxigenación de los tejidos es difícil de medir, y los pocos trabajos de que disponemos muestran un efecto limitado de la transfusión para conseguirlo¹. Las razones son varias; en primer lugar, los eritrocitos de una bolsa de concentrado son alogénicos y están conservados en frío. Sabemos que los hematíes alma-

cenados durante más de 15 días están deplecionados de 2,3 DPG y ATP, desviando la curva de disociación de hemoglobina hacia la izquierda y cediendo deficientemente el oxígeno a los tejidos^{1,2}. Dependiendo del tiempo de conservación se puede tardar horas o días en recuperar la capacidad normal de ceder oxígeno a los tejidos. En cambio, los eritrocitos producidos mediante la estimulación con rHuEPO y hierro son autólogos y jóvenes, con una capacidad de cesión de oxígeno y un comportamiento reológico óptimos.

Tampoco la mejoría de la evolución postoperatoria o la mortalidad es una buena medida de eficacia, ya que en cirugía hay numerosos factores de confusión que pueden influir sobre la morbilidad. Resulta pues complicado comparar el coste-eficacia de la mejora de la hemoglobina tratando con rHuEPO o hierro i.v. frente a la transfusión.

Otro sistema de valoración interesante sería mediante el incremento o decremento de QALY (*quality adjusted life years*) —número de años de vida ganados o perdidos ajustados a la calidad de vida—. Esto también es muy complicado en transfusión porque, como hemos comentado, es muy difícil establecer la causalidad. De hecho, la evidencia sobre los efectos beneficiosos de la transfusión es muy limitada y, en cambio, la mayor parte de los estudios tienden a mostrar una asociación de la transfusión con el incremento del riesgo de complicaciones²⁰.

Sin embargo hay algunos estudios que aportan una valoración económica interesante de la introducción del tratamiento de la anemia preoperatoria, como es el estudio de Enko et al²¹. En este trabajo se compara el coste directo de aplicar el tratamiento de la anemia preoperatoria en cirugía ortopédica mayor, de acuerdo con un algoritmo (con rHuEPO y/o hierro carboximaltosa i.v.), frente a no tratamiento. Considerando solo el coste de los fármacos para el tratamiento de la anemia y el de las unidades de sangre transfundidas, el coste medio por paciente fue de 35,7 € si se trataba la anemia, frente a 36 € si no se trataba²¹.

También resultan interesantes los estudios que comparan diferentes tratamientos de la anemia, como el estudio de *minimización de costes* en cáncer de colon, que compara 3 formulaciones de hierro (hierro oral, hierro sacarosa y hierro carboximaltosa). En este estudio se tuvieron en cuenta diversas variables. Por una parte, el coste de cada producto y el de su administración. Por otra, la eficacia medida como reducción de la tasa de transfusión y de la morbilidad (reducción de la estancia hospitalaria). Como se muestra en la tabla 1, de acuerdo con la dosis utilizada, la tasa de transfusión y los días de hospitalización de cada grupo, el coste por paciente del tratamiento de la anemia preoperatoria del cáncer de colon con hierro carboximaltosa (1.827 €) resulta menor que con hierro sacarosa (2.312 €) o hierro oral (2.101 €). Esto supone que con el uso de hierro carboximaltosa podemos obtener un ahorro de 485 € respecto al hierro sacarosa, y de 274 € respecto al hierro oral²².

Del mismo modo, en un trabajo multicéntrico que realizamos que comparó hierro sacarosa frente a hierro carboximaltosa para tratar la anemia ferropénica preoperatoria en 3 tipos de cirugía, a pesar de que el coste de adquisición del hierro carboximaltosa fue superior (224 frente a 117 €), el del tratamiento completo fue significativamente inferior (224 frente a 307 €). La razón es sencilla: en una sesión se

Tabla 1 Estudio de minimización de costes en cáncer de colon

	Basal	Límite inferior	Límite superior
Coste (en 2013 en €)			
Coste hierro sacarosa 200 mg	21	5	23
Coste hierro carboximaltosa 1.000 mg	185	80	200
Coste perfusión hierro sacarosa (1 h y 15 min)	40	35	60
Coste perfusión hierro carboximaltosa (45 min)	27	20	42
Coste por día de hospitalización	188	150	400
Coste transfusión (por unidad de glóbulos rojos)	110	80	200
Tasa de transfusión, HO (unidades/paciente)	0,49	0	1,35
Tasa de transfusión, HS (unidades/paciente)	0,63	0	1,65
Tasa de transfusión, HC (unidades/paciente)	0,11	0	0,55
Hospitalización (días) HO	10,9	7,4	14,4
Hospitalización (días) HS	10,6	7,5	13,7
Hospitalización (días) HC	8,3	5,7	10,9
Costes totales por paciente (en €)*			
	HC	HS	HO
	1.827	2.312	2.101

HC: hierro carboximaltosa; HO: hierro oral; HS: hierro sacarosa.

*Incluye el coste de la perfusión de hierro, el coste de las transfusiones y el coste de la hospitalización.

puede administrar hasta 1.000 mg de hierro carboximaltosa, lo que disminuye significativamente los costes de administración; sin contar el mayor bienestar para el paciente, que se evita 4 visitas al hospital (con la correspondiente reducción en gastos de transporte y horas de trabajo perdidas por él y/o su acompañante)²³.

Recientemente se ha publicado un artículo que valora el coste del tratamiento de la anemia postoperatoria con hierro i.v. en diferentes escenarios utilizando la metodología *time driven activity-based costing* (TDABC) en vez de la *activity based cost* (ABC), y concluye que la administración postoperatoria de hierro i.v. es segura y reduce la transfusión alogénica, sin que se incrementen los costes de tratamiento²⁴.

En resumen, el uso liberal de la transfusión no solo es un riesgo para los pacientes, sino que supone un coste añadido importante. Los programas de PBM muestran una buena relación coste-beneficio, aunque siguen faltando estudios adecuadamente diseñados para conocer la ganancia en QALY de cada intervención terapéutica.

Errores comunes en la práctica clínica

- Confundir el precio de un tratamiento o intervención terapéutica con el coste.
- No valorar el coste incremental que supone una indicación liberal de la transfusión.
- No considerar el coste real de la transfusión, sino exclusivamente el coste real de obtención de una unidad de CH o el precio «político» que se paga por ella.
- Considerar como marcador de eficacia de la transfusión el incremento de la hemoglobina o la mejoría de síntomas, y no el aporte o consumo de oxígeno a los tejidos o la disminución de la morbimortalidad.

Puntos clave

- La transfusión de hematíes se asocia a un incremento del riesgo de morbimortalidad, mayor duración de la estancia hospitalaria y aumento del número de reingresos. Parece que la relación de la transfusión con la morbimortalidad es dependiente de la dosis.
- La relación coste-eficacia de la transfusión está sobrestimada.
- Parece que los programas de PBM permiten reducir el coste de diversas intervenciones quirúrgicas (p. ej., artroplastias de cadera y rodilla, cirugía de cáncer colorrectal y prostático, revascularización coronaria), al reducir la transfusión, las complicaciones, la estancia hospitalaria y los reingresos.
- El tratamiento de la anemia preoperatoria de acuerdo con un algoritmo de tratamiento permite reducir el coste por paciente de la intervención terapéutica.
- El tratamiento de la anemia ferropénica con hierro carboximaltosa en la cirugía de cáncer de colon y las artroplastias de cadera y rodilla es menor que el tratamiento con hierro oral o hierro sacarosa.

Recomendaciones

- Se deberían realizar estudios de coste-eficacia de cada intervención terapéutica dentro de un programa de PBM.
- Deben realizarse estudios de coste-efectividad adecuadamente diseñados para comprobar la ganancia en QALY o *disability-adjusted life years* (DALY) de cada intervención terapéutica en PBM.
- Deben plantearse estudios que evalúen el coste a corto, medio y largo plazo de los efectos adversos de la transfusión alogénica.

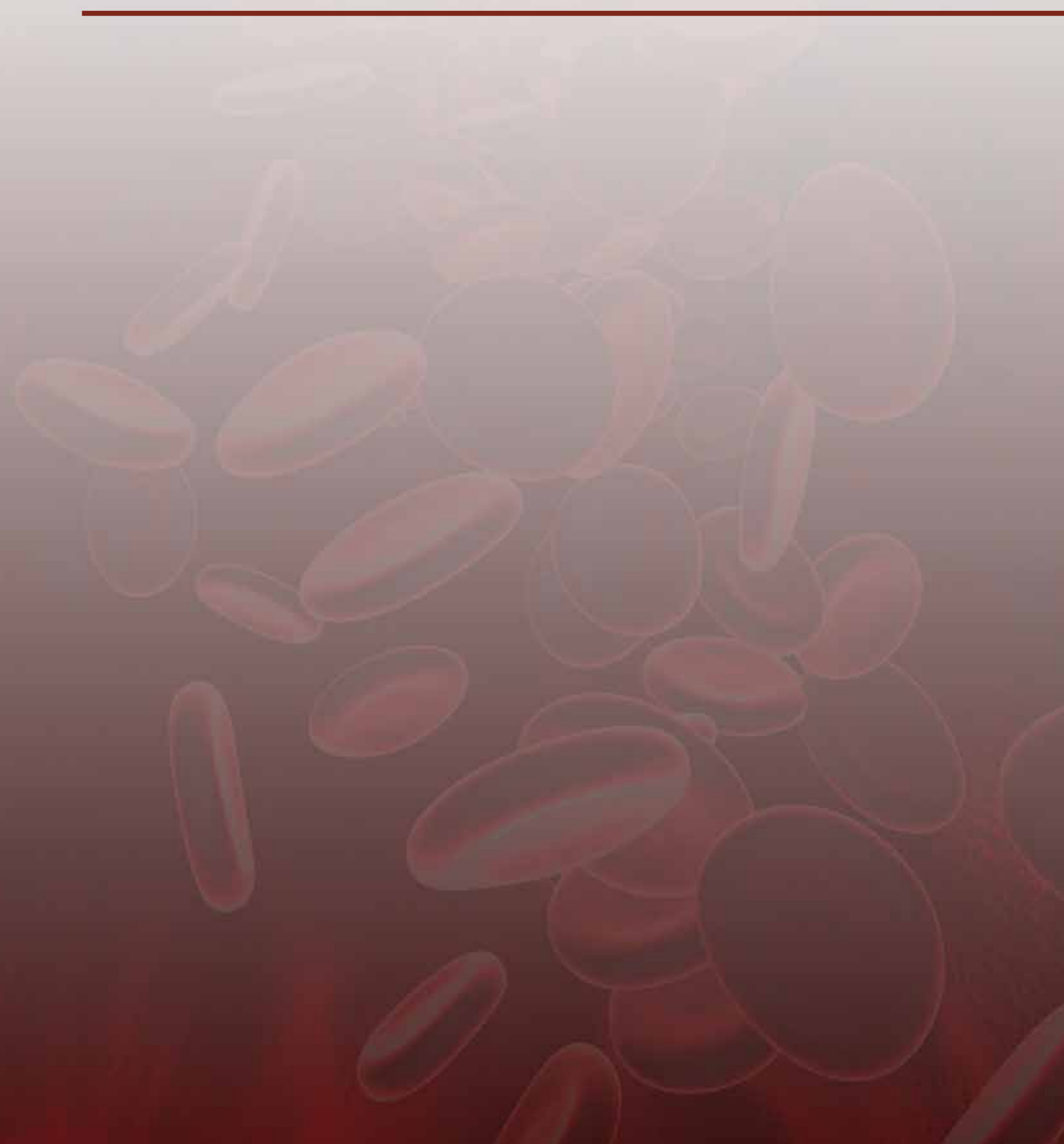
Conflicto de intereses

La autora ha recibido honorarios por consultorías y conferencias de Vifor Pharma, España y Suiza.

Bibliografía

1. Pape A, Stein P, Horn O, Habler O. Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfus.* 2009;7:250-8.
2. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36:2267-74.
3. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;114:283-92.
4. Wu WC, Schiffthner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2007;297:2481-8.
5. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion.* 2007;47:1468-80.
6. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB Jr, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2010;304:1568-75.
7. Kacher S, Frick KD, Tobian AA. The cost of transfusion: economic evaluations in transfusion medicine. Part 1. *Transfusion.* 2013;53:1383-5.
8. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion.* 2010;50:753-65.
9. Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards Of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Hematol.* 2013;163:303-14.
10. Sabaté S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al; ANESCARDIOCAT Group. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107:879-90.
11. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD002042.
12. Morton J, Anastassopoulos KP, Patel ST, Lerner JH, Ryan KJ, Goss TF, et al. Frequency and outcomes of blood products transfusion across procedures and clinical conditions warranting inpatient care: an analysis of the 2004 healthcare cost and utilization project nationwide inpatient sample database. *Am J Med Qual.* 2010;25:289-96.
13. Van der Poel CL, Janssen MP, Behr-Gross ME. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2008 report. Strasbourg 2011.
14. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. The Sanguis Study Group. *Transfus Med.* 1994;4:251-68.
15. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change. *Transfusion.* 2014;54:2646-57.
16. Abraham I, Sun D. The cost of blood transfusion in Western Europe as estimated from six studies. *Transfusion.* 2012;52:1983-8.
17. Freedman J, Luke K, Escobar M, Vernich L, Chiavetta JA. Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). *Transfusion.* 2008;48:237-50.
18. Freedman J. The ONTraC Ontario program in blood conservation. *Transfus Apher Sci.* 2014;50:32-6.
19. Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, Farmer SL, Shander A. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27:59-68.
20. Kotzé A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth.* 2012;108:943-52.
21. Enko D, Wallner F, Von-Goedecke A, Hirschmugl C, Auersperg V, Halwachs-Baumann G. The impact of an algorithm-guided management of preoperative anemia in perioperative hemoglobin level and transfusion of major orthopedic surgery patients. *Anemia.* 2013;2013:641876.
22. Calvet X, Gené E, Ruíz MA, et al. El uso de carboximaltosa de hierro reduce costes cuando se compara con hierro sacarosa o hierro oral en el tratamiento preoperatorio de la anemia ferropénica en pacientes con cáncer de colon. Estudio de minimización de costes. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:208 (Abs 128).
23. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo Muñoz M; Anaemia Working Group España. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107:477-8.
24. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Naveira E, Seara J, Pavía J. Cost of post-operative intravenous iron therapy in total lower limb arthroplasty: a retrospective, matched cohort study. *Blood Transfus.* 2014;12:40-9.

ANNEXA



PART 7

Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion

SECTION 1

Pharmaceutical Approaches

CHAPTER 27

Iron Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management

Manuel Muñoz¹, José Antonio García-Erce² & Elvira Bisbe³

¹GIEMSA, Transfusion Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain

²Department of Hematology, University Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain

³Department of Anesthesiology, University Hospital Mar-Esperanza, Barcelona, Spain

Introduction

Iron deficiency in the developing world is frequent and is mainly the result of poor nutrition. In the developed world, iron deficiency has been reported to be in 5% of the general population. The frequency of anemia in the older people is of the order of 10% and is the result of iron deficiency due to chronic blood loss from gastrointestinal lesions, but also chronic inflammatory diseases and decreased renal function leading to functional iron deficiency (FID) (1). It is this population that often presents for elective surgical procedures with preoperative anemia or even with iron deficiency without anemia (2, 3). At the time of preoperative assessment, one study evaluated the prevalence of anemia and iron deficiency in 715 patients scheduled for major elective orthopedic surgery. According to WHO criteria, the prevalence of anemia was 10.5% (65/715), and it increased with age, with no gender-related difference. Prevalence of iron deficiency was 30% in anemic patients and 18% in nonanemic patients (3). In this regard, it is important to investigate the cause of iron deficiency, which is frequently due to gastrointestinal blood losses (e.g., chronic NSAID intake or colon adenocarcinoma) (4). In fact, iron deficiency is found in approximately 50% of the patients scheduled for

colon adenocarcinoma resection (5). In addition, preoperative anemia is one of the major predictive factors for perioperative blood transfusion in surgical procedures with moderate–high perioperative blood loss (6–8). Thus, timely diagnosis of iron deficiency preoperatively has dual benefits. It decreases the need for perioperative blood transfusions and decreases morbidity and mortality in these patients. Perioperative stimulation of erythropoiesis with the administration of iron with or without erythropoiesis stimulating agents may correct the anemia.

Therefore, according to a recent NATA guideline, whenever clinically feasible, patients undergoing elective surgery with a high risk of severe postoperative anemia should have hemoglobin (Hb) level and iron status tested a minimum of 30 days before the scheduled surgical procedure (9). For patients older than 60 years, vitamin B12 and folic acid should also be measured (9,10). In this chapter we will focus on the iron homeostasis in humans, the diagnosis of iron deficiency, and the efficacy and safety of iron administration for the treatment of anemic patients in different clinical contexts.

Iron homeostasis

Most of the iron in the body is distributed within red blood cell hemoglobin (70%). Approximately 10% is present in muscle fibers (in myoglobin) and other tissues (in enzymes and cytochromes). The remaining body iron is stored in the liver

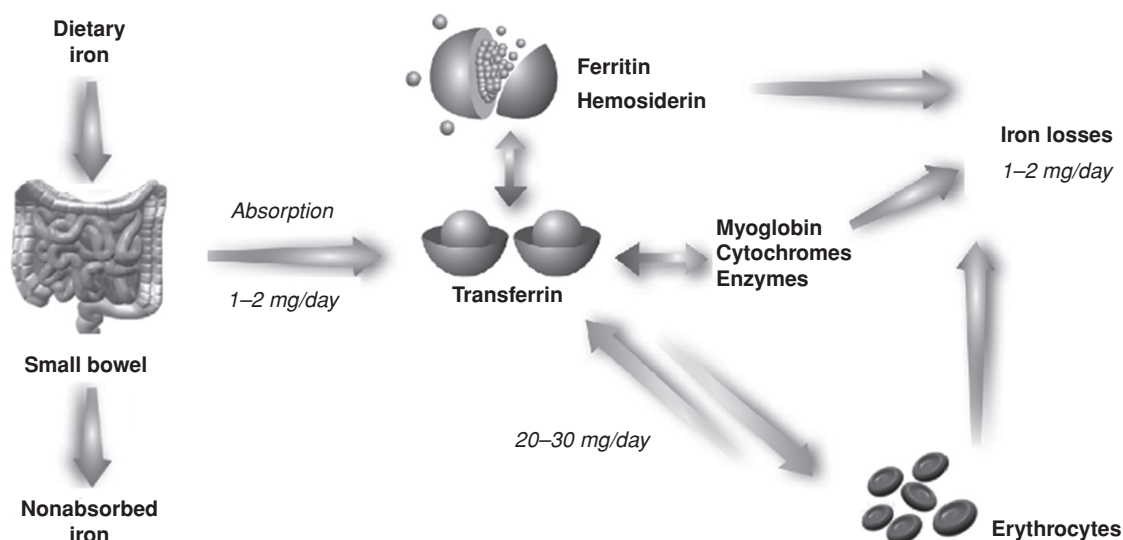


Figure 27.1 Iron turn-over under physiological conditions. Modified from Muñoz et al. [12].

and macrophages of the reticuloendothelial system (RES). The body absorbs 1–2 mg of dietary iron a day and this is balanced with losses via sloughed intestinal mucosal cells, menstruation, and other blood losses. Therefore, internal turnover of iron is essential to meet the bone marrow requirements for erythropoiesis (20–30 mg/day, and up to 50 mg/day during recovery from bleeding or treatment with erythropoiesis stimulating agents) (Figure 27.1) (11, 12). On the other hand, the body has no effective means of excreting iron and thus the regulation of absorption of dietary iron from the duodenum plays a critical role in iron homeostasis in the body (13). This is extremely important as iron is essential for cellular metabolism and aerobic respiration, while cellular iron overload leads to toxicity and cell death via free radical formation and lipid peroxidation and thus, iron homeostasis requires tight regulation (11).

Iron absorption

Nearly all absorption of dietary iron occurs at the apical surface of duodenal enterocytes via different mechanisms (Figure 27.2). Dietary nonhem iron primarily exists in an oxidized (Fe^{3+}) form that is not bioavailable and must first be reduced to the Fe^{2+} form before it is transported across the intesti-

nal epithelium cell by a transporter called *divalent metal transporter 1* (DMT1), which also traffics other metal ions such as zinc, copper, and cobalt by a proton coupled mechanism. Hem iron is absorbed into the enterocyte by a different, as yet unidentified, *hem receptor*. Once internalized in the enterocyte, iron is released from hem by hem oxygenase and then either stored or transported out of the enterocyte across the basolateral membrane via mechanisms similar to that of ionic iron (14, 15). *Ferroportin 1* (Ireg1) is the only putative iron exporter identified to date. Ferrous iron once exported across the basal membrane by Ireg1, is then oxidized by a multi-copper oxidase protein called *hefastin* (similar to plasma ceruloplasmin) before being bound by plasma *transferrin*. Ferroportin1 is also the putative iron exporter in macrophages and hepatocytes (Figure 27.2) (13, 16).

Iron distribution

Iron released into the circulation binds to *transferrin* and is transported to sites of use and storage (Figure 27.2). Transferrin has two binding sites binding one iron atom each. About 30–40% of these sites are occupied in normal physiological conditions. Transferrin-bound iron (TBI) enters target cells—mainly erythroid cells, but also immune and

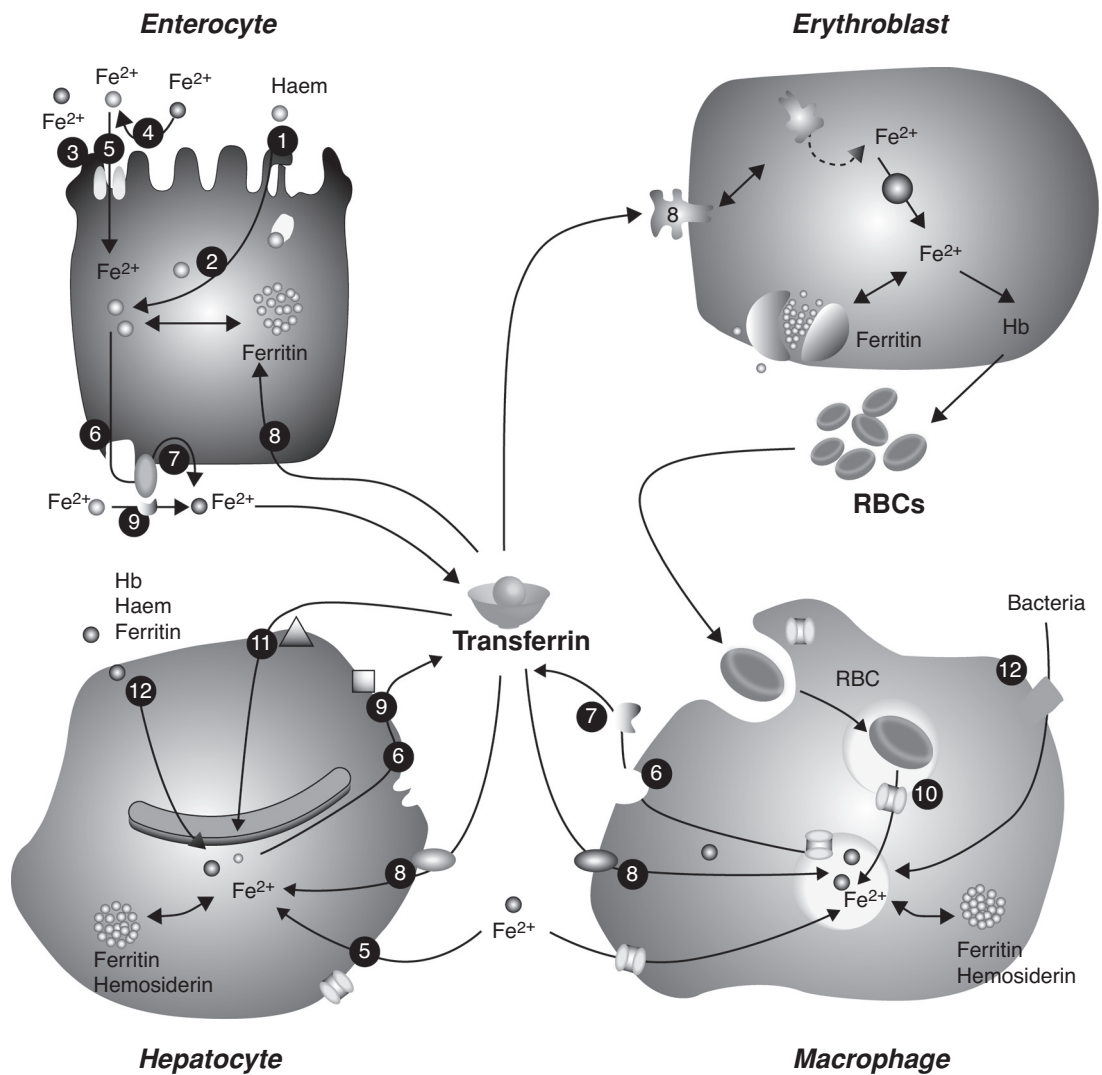


Figure 27.2 Mean pathways of iron homeostasis Modified from Muñoz et al. [12]. Keys: 1. Hem receptor; 2. Hem oxygenase; 3. Mobilferrin-β₃-integrin complex; 4. Ferrireductase; 5. Divalent metal transporter (DMT-1); 6. Ferroportin 1; 7. Hefastin; 8. Transferrin receptor-1 (TfR1); 9. Ceruloplasmin; 10. Natural resistance macrophage protein (Nramp-2); 11. Transferrin receptor-2 (TfR2); 12. Others: bacteria, lactoferrin, Hb-haptoglobin, Hem-haemopexin, Hb, hem, ferritin, etc.

hepatic cells—through the interaction of transferrin with specific surface receptors (Transferrin receptor 1, TfR1) and endocytosis of the transferrin–receptor complex. Production of Hb by the erythron accounts for most iron use. High-level expression of TfR1 in erythroid precursors ensures the uptake of iron into this compartment.

A truncated form of the transferrin receptor can be detected in human serum. The serum concentration of this *soluble form of transferrin receptor* (sTfR; normal median concentration: 1.2–3.0 mg/dL, depending on the assessment kit used) is proportional to the total amount of surface transferrin receptor. Increased sTfR concentrations indicate iron

deficiency even during the anemia of chronic disease (ACD), as well as increased erythropoietic activity without iron deficiency (17, 18).

Iron storage

As stated above, Hb iron has substantial turnover, as senescent erythrocytes undergo phagocytosis by RES macrophages (Figure 27.2). Iron export from macrophages is accomplished primarily by ferroportin 1, the same iron-export protein expressed in the duodenal enterocyte (12–16). The liver is the main storage organ for iron, where it is sequestered predominantly in the form of ferritin or hemosiderin. The uptake of TBI by the liver from plasma is mediated by TfR1 and TfR2.

As transferrin becomes saturated in iron overload states, excess iron is also found as nontransferrin-bound iron (NTBI), which is transported across the hepatocyte membrane via a carrier-mediated process consistent with DMT1. Besides the blood erythrocyte mass, the hepatocyte may also store iron from ferritin, hemoglobin–haptoglobin complexes, and hem–hemopexin complexes. In contrast, once again, ferroportin 1 is likely to be the only protein mediating the transport of iron out of hepatocytes, which is then oxidized by ceruloplasmin and bound to transferrin (12–16).

Regulation

The absorption of iron is dependent on the body's iron stores, hypoxia, and rate of erythropoiesis, and is mainly regulated by hepcidin. Liver *hepcidin* is a 25 amino acid cysteine rich peptide with antimicrobial properties, which is regulated by a number of factors such as liver iron levels, inflammation, hypoxia, and anemia. The *hepcidin model* proposes that hepcidin is secreted into the blood and interacts with villous enterocytes to regulate the rate of iron absorption by controlling the expression of ferroportin at their basolateral membranes. Hepcidin binds to cell-surface ferroportin, triggering its phosphorylation, internalization, and ubiquitin-mediated degradation in lysosomes. By removing ferroportin from plasma membrane, hepcidin shuts off cellular iron export (18). Ferroportin molecules present in macrophages and liver is also target for hepcidin.

Thus it is hypothesized that when hepcidin levels are increased in noncongenital iron overload (by the uptake of transferrin bound iron via TfR1/HFE and TfR2) or inflammation (via IL-6), iron release from intestinal crypt cells, liver, and macrophages is reduced. In contrast, when hepcidin levels are reduced, as in iron deficiency, anemia, or hypoxia, it is likely that Ireg1 expression and iron release from intestinal cells, liver, and RES cells are increased (14, 15).

In the erythroid precursors, the expression of TfR1, DMT-1, and ferritin are reciprocally regulated through iron-responding proteins (IRP)1 and IRP2, which act on the iron-responding elements (IRE) present in their RNA. Thus, when an increased iron uptake is needed, the expression of TfR1 and DMT-1 is increased, whereas the synthesis of ferritin is halted (19). In addition, there is evidence that erythropoietin (EPO) activates IRP-1, leading to an upregulation of TfR1 expression in the erythroid precursors which is maintained along the differentiation process (13). There are also data indicating that EPO may downregulate DMT-1 and upregulate ferroportin in macrophages, thus increasing iron supply to the bone marrow (20).

In iron overload, TfR1 is downregulated in hepatocytes, whereas TfR2 lacks an iron response element and thus is not reciprocally regulated in response to the level of plasma iron. Instead, TfR2 protein expression is regulated by transferrin saturation, and is upregulated in iron overload. In normal and iron loaded conditions, expression of TfR2 exceeds that of TfR1 suggesting that TfR2 plays an important role in hepatic iron loading in hemochromatosis (10).

Effects of inflammation on iron homeostasis

In addition to blood loss, hemolysis, hepatic or endocrine disorders, and nutritional deficiencies, iron homeostasis can be disturbed by inflammation (Figure 27.3). Activation of the immune and inflammatory system results in pathologic iron homeostasis due to increased DMT-1 (IFN γ ; lipopolysaccharide, LPS) and TfR (IL-10) expression in macrophages, reduced Ireg-1 expression (IFN γ , LPS, and LPS- or IL-6-induced hepcidin) in enterocytes (inhibition

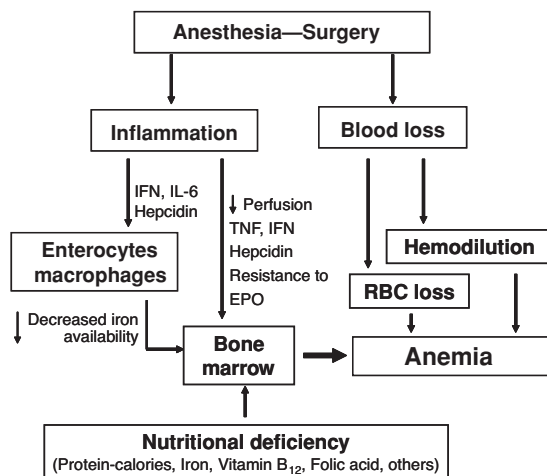


Figure 27.3 Main pathophysiological mechanisms involved in perioperative anemia.

of iron absorption) and macrophages (inhibition of iron recirculation), and increased ferritin synthesis ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-10) (increased iron storage). All these lead to hypoferremia, iron-restricted erythropoiesis, and finally mild–moderate anemia (21–24).

Thus, at least three major immunity-driven mechanisms contribute to the development of *ACD*: (1) inflammation-induced disturbances of iron homeostasis (FID or decrease iron availability); (2) cytokines, like $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, and $\text{IL-1}\beta$ exert a negative impact on the proliferation and differentiation of erythroid progenitor cells and can induce apoptosis; and (3) patients with *ACD* display a blunted secretion of endogenous EPO and an impaired response of erythroid progenitor cells to EPO (19).

However, the pathophysiology of *acute event-related anemia* (AERA, e.g., trauma, surgery) is somehow different. In this setting, inflammatory responses are mediated mainly by IL-6 and IL-8 (with transient contribution of $\text{TNF}\alpha$ and $\text{IL-1}\beta$ in some visceral surgeries, such as colonic or cardiac procedures), whereas $\text{IFN}\gamma$ plasma levels are undetectable or within the normal range (21–23). Therefore, in most of these conditions, the two major mechanisms leading to anemia are perioperative or traumatic blood loss and blunted erythropoiesis

due to decreased iron availability, whereas EPO levels are normal or near-to-normal.

The anemia associated to chronic or acute inflammatory diseases is typically mild to moderate, and erythrocytes may not show any stigmata of iron deficiency. But the underlying iron etiology is evident: macrophages that normally recycle iron are found to sequester it, intestinal iron absorption is interrupted, and erythroid precursors respond very rapidly when iron-transferrin is made available, especially by the administration of intravenous (i.v.) iron preparations. In contrast, congenital, iron-refractory, iron-deficiency anemia (IRIDA), which is also caused by inappropriately high hepcidin expression, is associated with severe microcytosis whereas the *ACD* is typically normocytic. Therefore, it can be speculated that the normocytic RBCs result from the combination of iron insufficiency and an as-yet-unexplained tendency to macrocytosis (e.g., alterations in folates or B12 metabolism in response to inflammation) (13).

Diagnosis of iron deficiency

Iron deficiency without anemia

Normal Hb level does not exclude ID, because individual with normal body iron stores must lose a large portion of body iron before the Hb falls below the various laboratory definitions of anemia (24). Isolated or uncomplicated ID in the absence of other diseases that influence measurements of iron status is seen most often in infants and preschool children (because of rapid growth), in pregnant women (because of the iron demands of the fetus), and in patients with excessive uterine or gastrointestinal blood loss (24).

In nonanemic patients, the most important clinical clue of ID is the symptom of chronic fatigue. However, it is of little screening value because clinicians rarely consider the diagnosis of ID in patients who are not anemic, and therefore ID is invariably diagnosed in the laboratory (24). A normal Hb level with a mean corpuscular hemoglobin (MCH) in the lower limit of normality (28–35 pg) or an increased red cell distribution width (RDW) point to mild ID without anemia, but the main laboratory finding is

a ferritin level <30 ng/mL in the absence of inflammation (normal serum concentrations of C-reactive protein [CRP]; <0.5 mg/dL).

On the other hand, nonanemic patients with a serum ferritin level <100 ng/mL (or ferritin 100–300 ng/mL and transferrin saturation <20%) undergoing surgical procedures with an expected blood loss >1500 mL (Hb drop of 3–5 g/dL) may be considered for preoperative oral or i.v. iron administration, depending on the presence of comorbidities and on the timescale before surgery, as they may not have enough stored iron to replenish their perioperative Hb loss and maintain normal iron stores (serum ferritin ≥30 ng/mL) (25).

Iron deficiency anemia

Patients should be considered to suffer from iron deficiency anemia (IDA) when they are presented with low Hb (men, <13 g/dL and women, <12 g/dL), TfS (<20%), and ferritin concentrations (<30 ng/mL) but no signs of inflammation (26) (Figure 27.4). The mean corpuscular haemoglobin (MCH) rather than mean corpuscular volume (MCV) became the most important red-cell marker for detecting IDE in circulating red blood cells. MCV is a reliable and widely available measurement but is a relatively late indicator in pa-

tients who are not actively bleeding. Thalassemia must be considered in the differential diagnosis of a low MCV, but the distinction between IDE and thalassemia is seldom difficult (24), although RDW may help with diagnosis. Gastrointestinal evaluation for potential malignancy or peptic ulcer is recommended for any patient with IDA, except possibly menstruating women or when the source of blood loss is readily apparent (27). Patients with IDA may benefit from oral or i.v. iron replacement therapy. If after a few weeks of iron therapy, a normal Hb level has not been attained, treatment with erythropoiesis stimulating agents (ESAs: epoetin, darbepoetin) might be considered (Figure 27.4).

Anemia of chronic disease

Patients should be considered to suffer from ACD when they have the following: (1) a chronic infection or inflammation, autoimmune disease, or malignancy (high CRP level); (2) a Hb concentration <13 g/dL for men and <12 g/dL for women; and (3) a low transferrin saturation (TfS < 20%), but normal or increased serum ferritin concentration (>100 ng/mL) or low serum ferritin concentration (30–100 ng/mL) and a sTfR/log ferritin ratio <1 (19, 28) (Figure 27.4). Measurement of reticulocyte counts, endogenous EPO secretion (ratio of

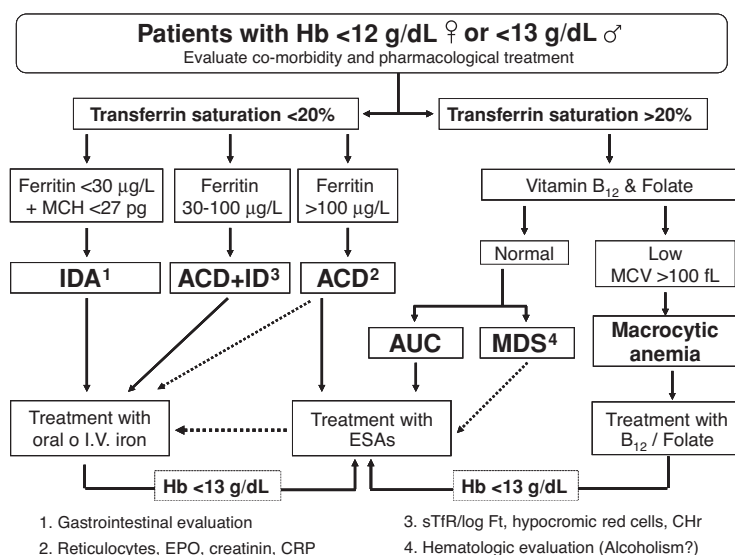


Figure 27.4 A simplified algorithm for anemia management. ACD, anemia of chronic disease; ACD + ID, ACD with true iron deficiency; AUC, anemia of unknown cause; CRP, C-reactive protein; CHR, reticulocyte hemoglobin content; EPO, erythropoietin; ESA, erythropoiesis stimulating agent; Ft, ferritin; Hb, hemoglobin; IDA, iron deficiency anemia; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MDS, myelodysplastic syndrome; sTfR, serum transferrin receptor.

observed EPO to expected EPO) (29), and serum creatinin (glomerular filtration), will be helpful in defining the cause of ACD. Although patients with ACD benefit from treatment with ESAs, some of them respond to i.v. iron. Nevertheless, i.v. iron replacement therapy should always be considered in patients receiving ESAs (Figure 27.4).

ACD with true iron deficiency

Patients should be considered to have ACD with true iron deficiency (ACD + ID) when they have the following: (1) a chronic infection or inflammation, autoimmune disease, or malignancy (high CRP level); (2) a Hb concentration <13 g/dL for men and <12 g/dL for women; and (3) low transferrin saturation (TfS <20%), a serum ferritin concentration <100 ng/mL and a sTfR/log ferritin ratio >2 (19, 28) (Figure 27.4). There are two important hematologic indices that may also help in the diagnosis of ID in ATC: reticulocyte hemoglobin content (CHr) and hypochromic red blood cells (HYPO). In nonferropenic patients, the 2.5 percentile values were 28 pg for CHr and 5% for HYPO (15). However, these hematologic indices are only available in specific hematology analyzers. The Advia 120 hematology analyzer determined CHr and erythrocyte hemoglobin content (CH; ≥ 27 pg), whereas the Sysmex XE-2100 hematology analyzer determines RET-Y, which can be considered as the reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He), as well as RBC-Y, which can be considered as the erythrocyte hemoglobin equivalent (30, 31). These hematologic indices (CHr, CH, and HYPO) are direct indicators of FID in contrast to the majority of biochemical markers, which measure FID indirectly via iron-deficient erythropoiesis and demonstrate weaknesses in the diagnosis of functional ID as defined by hematologic indices (15). Although patients with ACD + ID benefit from treatment with ESAs, most of them may initially respond to i.v. iron or even oral iron (26) (Figure 27.4).

Noniron deficiency anemia

As shown in Figure 27.4, in patients presenting with anemia and TfS >20%, vitamin B12 and folate levels should be investigated. If low and accompanied of a MCV >100 fL, macrocytic anemia

should be suspected and the patient should be referred to the hematologist for further evaluation. However, up to one third of older patients may present with vitamin B12 or folate deficiency and without macrocytosis, especially when coexisting ID. Nevertheless, when vitamin B12 or folate levels are normal, the diagnosis of a myelodysplastic syndrome (MDS) or an anemia of unknown cause (AUC) should be considered and patient should be referred to the hematologist for further evaluation. In this regard, it has been recently reported that both AUC and B12/folate deficiency anemia in elderly patients are characterized by low levels of inflammatory markers (CRP) and low endogenous EPO secretion (32). Therefore, patients with AUC and those with B12/folate deficiency not responding to vitamin supplementation might benefit from treatment with ESAs (Figure 27.4). Two important considerations should be taken: first, after starting with the specific treatment (intramuscular [i.m.] or high oral dose), patients with vitamin B12 deficiency should receive oral iron to avoid iron-restricted erythropoiesis; second, no older patient should receive folic acid without vitamin B12 (unless vitamin B12 deficiency has been ruled out) to avoid further complications as transverse myelitis.

Iron therapy

When body iron stores are depleted, iron supplementation seems beneficial, although the optimal route of administration remains a controversial. Oral iron supplementation is adequate in some clinical conditions. Administration of oral iron, in the absence of inflammation or significant ongoing blood loss, can correct the anemia, provided significant doses (200 mg) can be tolerated. However, although conventional wisdom “says” that up to 200 mg of elemental iron per day is required to correct IDA, this is probably incorrect. As a maximum of 10 mg of iron can be absorbed per day, higher doses are questionable. Early studies indicated that the coadministration of iron with ascorbic acid (vitamin C) might be of benefit in enhancing iron absorption, since, in theory, more ferrous iron is maintained in solution. However, reports

indicated that such coadministration could induce severe toxicity in the gastrointestinal tract. Moreover, intake independent of meals is recommended for increasing iron absorption but increases digestive intolerance and, therefore, decreases compliance. The absorption of oral iron can be diminished by coadministration of tetracyclines, proton pump inhibitor and anti-acid medication, phytates (high fiber diets), calcium, and phenolic compounds (coffee, tea).

On the other hand, nonabsorbed iron salts may produce a variety of highly reactive oxygen species including hypochlorous acid, superoxides, and peroxides that may lead to digestive intolerance, causing nausea, flatulence, abdominal pain, diarrhea or constipation, and black or tarry stools, and perhaps could activate relapsed inflammatory bowel disease (IBD). To avoid the risk of poisoning, other compounds (such as iron polymaltose, which has very low toxicity and meets the requirements for a food supplement) might be used instead of ferrous salt preparations. In addition, lower doses of iron compounds (e.g., 50–100 mg of elemental iron) should be recommended, especially in patients with IBD (33).

Total iron deficit (TID) can be calculated using the Ganzoni's formula: $TID (mg) = Weight (kg) \times [Ideal Hb - Actual Hb] (g/dL) \times 0.24 + depot iron (500 mg)$. According to this formula, a person weighing 70 kg with an Hb level of 9 g/dL would have a body iron deficit of about 1400 mg (34). Following the administration of oral iron in the preoperative period, it takes 2–2.5 weeks for the Hb to start rising, 2 months for it to return to normal levels, and 6 months for iron stores to be repleted (35). Although preoperative oral iron plus a restrictive transfusion protocol reduces transfusion requirements in patients scheduled for knee arthroplasty (36) or colorectal cancer resection (37), in ACD (e.g., rheumatoid arthritis, Crohn's disease, chronic renal or heart failure, cancer, etc.), as well as in that associated with acute inflammation (e.g., trauma, postoperative period, etc.), the utility of oral iron administration is rather limited, since absorption is downregulated, and the small amount of iron absorbed is directed to the RES, where it is sequestered. Currently available evidence does not

support the efficacy of postoperative oral iron supplementation: in five randomized controlled trials (RCTs) (four after orthopedic surgery and one after cardiac surgery), postoperative administration of oral iron failed to increase hemoglobin levels (9).

In these situations, i.v. iron has emerged as a safe and effective alternative for perioperative anemia management. This takes into consideration factors such as intolerance of or contraindications to oral iron, short time to surgery, severe preoperative anemia (especially if accompanied by significant ongoing bleeding), or the use of erythropoiesis-stimulating agents (9). As i.v. iron can allow up to a fivefold erythropoietic response to significant blood-loss anemia in normal individuals (38), Hb starts rising in a few days, the percentage of responding patients is higher and iron stores are repleted. Boosting iron stores is an advantage, particularly for patients receiving ESAs (34).

Intravenous iron agents

All i.v. iron agents are colloids with spheroidal iron-carbohydrate nanoparticles. Each particle consists of an iron-oxyhydroxide core (Fe [III]) and a carbohydrate shell that stabilizes the iron-oxyhydroxide core. Differences in core size and carbohydrate chemistry determine pharmacological and biologic differences between the different iron complexes, including clearance after injection, iron release in vitro, early evidence of iron bioactivity in vivo, and maximum tolerated dose and rate of infusion (39,40). Complexes can generally be classified as labile or robust (kinetic variability), and as weak or strong (thermodynamic variability), with all possible intermediates. Four different products are principally used in clinical practice: iron gluconate, iron sucrose, iron dextran, and iron polycarboxymaltose (41–43) (Table 27.1).

Iron gluconate, which has a core tightly bound to gluconate and weakly associated with sucrose (molecular weight 38 kD), is a type III iron complex (labile and weak) with fast degradation kinetics and direct release to plasma proteins (apotransferrin, apoferritin, and others). The potential for acute adverse reactions related to labile iron release after i.v. injection, which is caused by oversaturation of the transferrin binding capacity, is higher with iron

Table 27.1 Some characteristics of the different intravenous iron formulations.

	Iron gluconate	Iron sucrose	Iron dextran (LMWID)	Ferric carboxymaltose
Preparations	Ferlecit [®]	Venofer [®]	Cosmofer [®] InFeD [®]	Ferinject [®] Injectafer [®]
Complex type	Type III Labile and weak	Type II Semi-robust and moderately strong	Type I Robust and strong	Type I Robust and strong
Molecular weight (kD)	38	43	73	150
Initial distribution volume (L)	6	3.4	3.5	3.5
Plasma half-life (hours)	1	6	30	16
Labile iron release	+++	±*	—	—
Direct iron donation to transferrin (% injected dose)	5–6	4–5	1–2	1–2
Test dose required	No	No	Yes	No
Maximal single dose (mg)	125	300	TDI	1000
Premedication	No	No	TDI only	No
Life-threatening ADE [†] ($\times 10^6$ doses)	0.9	0.6	11.3	??
Death rate ($\times 10^6$ doses) [†]	0.25	0.11	0.78	??

ADE, adverse drug events; LMWID, low molecular weight iron dextran; TDI, total dose infusion.

*If the infusion speed >4 mg Fe³⁺/min or dose >7 mg Fe³⁺/kg.

[†]Data from patients with chronic kidney disease.

gluconate compared to the other available i.v. iron preparations. Nontransferrin bound labile iron may induce acute endothelial cell injury and a transient capillary leak syndrome. Clinical symptoms of iron acute toxicity include nausea, hypotension, tachycardia, chest pain, dyspnea (lung edema), and bilateral edema of the hands and feet, and should not be misread as anaphylaxis (39). To avoid these side effects, maximum recommended dose is 125 mg, whereas the administration of total dose is not recommended. The use of iron gluconate for iron deficiency in patients on dialysis has been found to be efficacious and safe (39, 40).

Iron sucrose, which has a core tightly bound to sucrose (molecular weight 43 kDa), is a partially stable type with medium degradation kinetics and partial uptake of released iron by plasma proteins such as (apo)-transferrin but also by the RES (Type II: semirobust and moderately strong). Its half-life is relatively short (5–6 hours) and the amount of iron transported by transferrin, calculated using the

Michaelis–Menten model for a single dose containing 100 mg of iron, is around 30 mg Fe/24 hours (44). Following a single i.v. injection of 100 mg iron sucrose administered to anemic patients, up to 95% of the injected iron was utilized within 2–4 weeks. During the last few years, experience of using iron sucrose in various forms of ID has evolved. Single dose of 100–200 mg as an i.v. injection (45) or up to 500 mg over an infusion time of 3.5 hours seems to be safe (46). The maximal recommended dosage is 600 mg/week (200 mg iron as iron sucrose injected or infused intravenously no more than 3 times a week) but this amount exceeds the physiological needs of the proliferating erythroblast. If the infusion speed is too fast (above 4 mg Fe³⁺/minute) or the single total iron dose too high (above 7 mg Fe³⁺/kg, with a maximum of 500 mg), nontransferrin bound labile iron may cause transient hypotension, tachycardia, and dyspnea, as described for iron gluconate. Overall, iron sucrose is currently considered as the safest i.v. iron preparation (47).

Low molecular weight iron dextran (LMWID) is a stable parenteral iron product with a molecular weight of 73 kDa. This type I iron complex (robust and strong) shows high structural homogeneity and only slow and competitive delivery to endogenous iron binding proteins. Complexes are actively phagocytosed by macrophages of the RES before they are released and become available for hemoglobin synthesis. Although plasma half-life is 30 hours (3 days for high molecular weight iron dextran, HMWID), the full process of iron release from dextran complex in the RES, storage in ferritin, and delivery as TBI to the bone marrow or other tissues may take several months (48). Iron dextran can be administered as i.m. or i.v. injections and as i.v. infusion. The stability of the dextran complex allows administration of high single doses (so-called “total dose infusion” which may be given for over 4–6 hours). In contrast, the bioavailability of iron following i.m. administration has not been studied extensively. There seems to be a risk of incomplete and variable absorption of the iron from the injection site, and considerable amount (30–50%) of iron can remain at the i.m. injection site for many months. Therefore i.m. injections are no longer recommended (49). However, these iron complexes may cause well known dextran-induced anaphylactic reactions, especially in patients receiving high molecular weight iron dextran (not commercially available in Europe and considered as an obsolete i.v. iron agent). Although the exact mechanism of the anaphylactic reaction to iron dextran has not been clarified yet, it seems to be related to the antibody-mediated release of mediators by mast cells.

Ferric carboxymaltose (FCM) is another stable parenteral iron product with a molecular weight of 150 kDa very similar to iron dextran in terms of stability and structure (Type I, robust and strong). The pharmacokinetics characteristics of FCM are similar but not identical to iron dextran. The distribution volume of both preparations corresponds nearly to that of plasma, but half-life is approximately 16 hours for FCM as compared with 30 hours for LMWID. It seems that the FCM is broken down more rapidly than iron dextran because α -amylase does not affect dextran, or acts at a very slow rate

(43). A study using positron emission tomography has shown that the iron from FCM accumulates in the liver, spleen, and bone marrow and substantial amounts were found in these organs within minutes. In addition, FCM is able to exchange iron rapidly with transferrin (50). As a result, the utilization of iron for RBC increased rapidly up to day 6–9, after which the utilization increased at a much lower rate. Patients with IDA showed over 90% iron utilization after 24 days compared with 60–80% utilization for patients with renal anemia (50). FCM is designed to mimic physiologically occurring ferritin, provide high iron utilization, and eliminate disadvantageous characteristics associated with iron dextran (anaphylaxis) and iron sucrose (high pH, high osmolarity, dosage limitations, and the long duration of administration). Up to 100–200 mg FCM can be administered as i.v. injection and up to 1000 mg iron can be infused in at least 15 minutes and test dose is not required.

Efficacy of parenteral iron agents

FID is frequent and neglected in the perioperative setting. Serum ferritin < 100 g/L, TSAT < 20%, increase in % HYPO, and low CHr values have been proposed as the most indicative parameters for the assessment of FID outside the context of CKD. The early detection and treatment of FID is essential to assure an adequate iron supply to the bone marrow, particularly in patients receiving EPO therapy.

Experience with the use of i.v. iron therapy is extensive in different clinical settings over the last 60 years. In the late 1980s, the introduction of rHuEPO led to a revitalized interest in the use of iron therapy, either in combination with rHuEPO therapy, or alone. Intravenous iron therapy can be used in a variety of clinical settings, as long as iron parameters are carefully monitored. In a number of studies, i.v. iron was shown to be clearly superior to oral iron for the treatment of anemia associated with CKD, IBD, chronic inflammatory arthritis, congestive cardiac failure, pregnancy, and postpartum, or cancer (35, 51, 52). In the settings of CKD or cancer related anemia, the use of i.v. iron resulted not only in a more rapid and complete response to rHuEPO, but also in a reduction

of rHuEPO dose, and probably in a reduction of rHuEPO side effects, such as thrombosis (53–55).

Only recently, i.v. iron therapy has been used in patients undergoing orthopedic, cardiac and gynecological surgical procedures (35, 51, 52), whereas the information regarding the use of i.v. in critically ill patients is even more scant (56, 57).

Safety of parenteral iron agents

Nausea, abdominal pain, constipation, diarrhea, injection site reactions (pain, superficial phlebitis), metallic taste, headache, dizziness, and rash may occur with all i.v. preparations, and were observed in clinical trial with an incidence of 1–3%. However, the incidence of adverse drug events (ADEs) associated with parenteral iron is much smaller.

Allergic and anaphylactic reactions

The numbers of non-CKD patients receiving i.v. iron are not large enough to draw definitive conclusions regarding the safety of i.v. iron agents in these clinical settings. Therefore, we will focus on ADEs associated with parenteral iron in CKD patients, as they are the largest collective receiving these drugs. According to data from the United States Food and Drug Administration (FDA) on ADEs attributed to the provision of four formulations of intravenous iron (HMWID, LMWID, iron gluconate, and iron sucrose) during 2001–2003, including, the total number of reported parenteral iron-related ADEs was 1141 among approximately 30 million doses administered (approximately 38 ADEs per million), with 11 deaths (7 iron dextran, 3 iron gluconate, 1 iron sucrose) (47). Relative to lower molecular weight iron dextran, total and life-threatening ADEs were significantly more frequent among recipients of higher molecular weight iron dextran and significantly less frequent among recipients of sodium ferric gluconate complex and iron sucrose. The absolute rates of life-threatening ADEs were 0.6, 0.9, 3.3, and 11.3 per million for iron sucrose, sodium ferric gluconate complex, lower molecular weight iron dextran, and higher molecular weight iron dextran, respectively, whereas absolute rates of death were 0.11, 0.25, 0.75, and 0.78 per million, respectively (Table 27.1). However, there were no significant differences in mor-

talities between LMWID and iron gluconate (OR 0.3, 95% CI 0.1–1.3) or iron sucrose (OR 0.2, 95% CI 0.1–1.0), and there are no data available regarding the safety of iron carboxymaltose. As for FCM, since 2007 the use of Ferinject corresponds to over 17,000 patient-years (one patient corresponds to 2000 mg iron). Up to September 2008, no anaphylactoid reactions or death have been reported, confirming the good safety profile of FCM (43).

Therefore, the frequency of intravenous iron-related ADEs reported to the FDA has decreased, and overall, the rates are extremely low (Table 27.1). In addition, the rates of ADEs associated with i.v. iron, including iron-related deaths, are much lower than that of ABT-related severe side effects (10 per million) and ABT-related deaths (4 per million) (58).

Intravenous iron and infection

Current information on the relationship between i.v. iron and infection, and between i.v. iron and oxidative stress deserves special consideration. Elemental iron is an essential growth factor for bacteria with many species expressing iron transport proteins that compete with transferrin, and it has long been suggested that patients with iron overload are at increased risk of infection (59). In contrast, in the peritoneal dialysis population, no increased risk of peritonitis was found in patients receiving with respect to those not receiving i.v. iron (60). In addition, a meta-analysis of 6 observational studies (807 patients) revealed that the administration of i.v. iron to patients undergoing major orthopedic surgery led to a significant decrease in both transfusion rate (RR: 0.60; 95% confidence interval [CI]: 0.50–0.72; $p < 0.001$) and infection rate (RR: 0.45; 95% CI: 0.32–0.63; $p < 0.001$) (61). Nevertheless, despite this absence of definitive clinical data, it seems sensible to avoid i.v. iron administration in the setting of acute infection, and to withhold i.v. iron in patients with pretreatment ferritin values >500 ng/mL (43).

Intravenous iron and oxidant damage

Biologically active iron, which is released by all i.v. iron agents, also plays a role in inflammation, oxidant stress, and the propensity for accelerated

atherosclerosis. Persistent oxidative stress in CKD patients promotes inflammation and, in turn, atherogenesis, and increased cardiovascular morbidity and mortality. However, available evidence relating i.v. iron administration to atherogenesis is indirect, and there is little evidence that i.v. iron adversely affects survival in patients with dialysis-dependent CKD. Nevertheless, the evidence argues for caution, not complacency, in prescribing i.v. iron (43).

Intravenous iron and cancer development

The association between iron overload with cancer risk in humans has been under increased scrutiny in recent decades, although epidemiological studies on the association of iron with cancer remain inconclusive. The concerns are mostly focused on a possible risk associated with dietary iron in colorectal cancer, the increased risk of developing hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis and related hepatic iron overload and cirrhosis, and association between occupational exposure to iron and kidney, lung, and stomach cancers. The risk of iron-induced sarcoma by repeated intramuscular injections of iron dextran has also been raised. However, i.v. iron therapy has not been associated with a tumor incidence increase (62).

General good practice points

Based on the clinical experience of the expert panel members of the Consensus Statement on the use of i.v. iron for the treatment of perioperative anemia, the following points might be considered as good clinical practice for surgical patients (9):

- Patients at risk of receiving perioperative transfusions should be identified on the basis of patient's RBC mass, the transfusion trigger, and the expected blood loss (e.g., using Mercuriali's algorithm).
- Whenever clinically feasible, patients undergoing elective surgery with a high risk of severe postoperative anemia should have Hb level and iron status (serum iron, ferritin, and transferrin saturation index) tested preferably 30 days before the scheduled surgical procedure. For patients older than 60

years, vitamin B12 and folic acid should also be measured.

- Patients with preoperative anemia due to iron deficiency or chronic diseases may receive preoperative treatment with i.v. iron, with or without rHuEPO. In addition, i.v. iron should be given to improve the response to rHuEPO and might allow for a reduction in the total dose of rHuEPO.
- Unexplained anemia should always be considered as secondary to some other process and, therefore, elective surgery should be deferred until an appropriate diagnosis has been made.
- Nonanemic patients with ferritin <100 ng/mL and scheduled for surgical procedures with an expected blood loss >1500 mL (Hb drop of 30–50 g/L) might benefit from preoperative oral or i.v. iron administration, as they may not have enough stored iron to reconstitute their perioperative Hb loss and to keep a normal iron store (ferritin \geq 30 ng/mL).
- The administration of i.v. iron should be avoided in patients with pretreatment ferritin values >500 ng/mL. Nevertheless, as all i.v. iron agents have the potential to release biologically active iron, i.v. iron should not be given to patient with ongoing bacteremia.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the critical review of the manuscript by Prof. Alice Maniatis (Athens, Greece), Prof. Antonio Herrera (Zaragoza, Spain), and Dr. Jorge Cuenca (Zaragoza, Spain).

References

1. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. The prevalence of anemia in persons aged 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263–8.
2. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116:58S–69.

3. Bisbe E, Castillo J, Saez M, Santiveri X, Nomen N, Muñoz M. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective major orthopedic surgery. *TATM* 2008;10: 166–73.
4. Semba RD, Guralnik JM, Chaves P, Ricks MO, Fried LP. Women's health and aging studies. Iron status and anemia in a population-based study of women with and without disability living in the community: the women's health and aging studies. *Haematologica* 2004;89:357–8.
5. Muñoz M, Campos A, García-Erce JA. Intravenous iron in colorectal cancer surgery. *Semin Hematol* 2006;43 (Suppl. 6): S36–8.
6. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, et al. Orthopedic surgery transfusion hemoglobin European overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003;43:459–69.
7. García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Factores predictivos de la necesidad de transfusión en la fractura subcapital de cadera en pacientes mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2003;120:161–6.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery. A national clinical guideline. www.sign.ac.uk, 2001 (update in 2009; last accessed February 2010).
9. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van Der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100:599–604.
10. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33:34–41.
11. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *Clin Biochem Rev* 2006; 27:5–16.
12. Muñoz M, Molero S, García-Erce JA. Fisiopatología del metabolismo del hierro y sus implicaciones en la anemia perioperatoria. *Anemia* 2008;1:47–60.
13. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112:219–30.
14. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352:1741–4.
15. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron loading anemias. *Haematologica* 2006;91:727–32.
16. Muñoz M, Campos A, García-Erce JA, Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología* 2005; 25:9–19.
17. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066–76.
18. Thomas C, Krischbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot. *Med Oncol* 2006;23:23–36.
19. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
20. King WN, Zhao SE, Duan XL, Yang Z, Qian ZM, Chang YZ. Decreased DMT1 and increased ferroportin I expression in the mechanisms of reduced iron retention in macrophages by erythropoietin in rats. *J Cell Biochem* 2008;104:629–41.
21. Franke A, Lante W, Fackeldey V, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28: 569–75.
22. Muñoz M, García-Vallejo JJ, Sempere JM, Romero R, Olalla E, Sebastián C. Acute phase response and cytokine release in patients undergoing lumbar spinal surgery: modulation by perioperative treatment with naproxen and famotidine. *Eur Spine J* 2004; 13:367–73.
23. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJM, van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998;85:41–5.
24. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:319–32.
25. García-Erce JA, Cuenca J, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Perioperative intravenous iron may transfusion requirements and hasten the recovery from postoperative anaemia after knee replacement surgery. *Transf Med* 2006;16: 335–41.
26. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009;113:5277–86.
27. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg* 2005;101: 1858–61.
28. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052–7.
29. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptors and erythropoietin. *Blood* 1993;81:1067–76.

30. Thomas L, Franck S, Messinger M, Linssen J, Thomas M, Thomas C. Reticulocyte hemoglobin measurement—comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1193–202.
31. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (RetHe) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol* 2006;28:303–8.
32. Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, et al. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. *Br J Haematol* 2007;136:849–55.
33. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1299–307.
34. Briges KR. Prevention of iron deficiency in surgical women. In: *Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion*. R & J Éditions Médicales, Paris, 2000, pp. 251–8.
35. Maniatis A. The role of iron in anaemia management: can intravenous iron contribute to blood conservation? *ISBT Sci Ser* 2008;3:139–43.
36. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg* 2007;5:89–94.
37. Okuyama M, Ikeda K, Shibata T, Tsukahara Y, Kitada M, Shimano T. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. *Surg Today* 2005;35:36–40.
38. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823–33.
39. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:S99–106.
40. Van Wyck DB. Labile iron: manifestations and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 (Suppl. 2):S107–11.
41. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000;13:381–4.
42. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004;76:74–8.
43. Crichton RR, Danielsson BG, Geisser P. *Iron Therapy With Special Emphasis On Intravenous Administration*. UNI-Med Verlag AG, Bremen, 2008.
44. Danielsson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:S93–8.
45. Madougall. Experience with intravenous iron in nephrology. *Semin Hematol* 2006;43 (Suppl. 6):S9–12.
46. Schroder O, Mickisck O, Seidler U, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2503–9.
47. Chertow GM, Mason PD, Vaaga-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:378–82.
48. Grau PW. Intravenous iron therapy. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C (eds) *Disorders of Iron Homeostasis, Erythrocytes, Erythropoiesis*. European School of Haematology, Paris, 2006, pp. 420–34.
49. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007;369:1502–4.
50. Beshara S, Sörensen J, Lubberink M, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol* 2003;120:853–9.
51. Muñoz M, Breymann C, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang* 2008;94:172–83.
52. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* 2008;48:988–1000.
53. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:727–36.
54. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:372–9.
55. Dahl NV, Henry DH, Auerbach M. Is thromboembolism in cancer patients treated with erythropoietic stimulating agents related to thrombocytosis and iron restricted erythropoiesis?. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:1625 [Abstract].

56. 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.
57. Georgopoulos D, Matamos D, Routsis C, et al. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study. *Crit Care* 2005;9:R508–15.
58. Stainsby D, Jones H, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006;20:273–82.
59. Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest* 2003;32 (Suppl. 1): 70–8.
60. Vychytil A, Haag-Weber M. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999;55 (Suppl.): S71–8.
61. García-Erce JA, Cuenca J, Gómez-Ramírez S, Villar I, Herrera A, Muñoz M. Posibilidades de tratamiento de la anemia perioperatoria en cirugía ortopédica y traumatología. *Anemia* 2009;2:17–27.
62. Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res* 2003;533:153–71.

