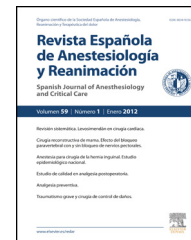




# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

## Optimización de la hemoglobina preoperatoria en cirugía ortopédica mayor utilizando hierro intravenoso con o sin eritropoyetina. Estudio epidemiológico ☆, ☆☆

M. Basora<sup>a,\*</sup>, M.J. Colomina<sup>b</sup>, M. Tio<sup>a</sup>, L. Mora<sup>b</sup>, G. Sánchez-Etayo<sup>a</sup>, F. Salazar<sup>a</sup>, E. Ciercoles<sup>b</sup>, M. Paños<sup>b</sup>, E. Guerrero<sup>b</sup> y R. Berge<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 27 de febrero de 2014; aceptado el 10 de julio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Anemia ferropénica;  
Deficiencia de hierro;  
Eritropoyetina;  
Índices eritrocitarios;  
Receptores;  
Transferrina;  
Ortopedia;  
Período preoperatorio

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del tratamiento con hierro intravenoso, solo o asociado a eritropoyetina (rHuEPO), mediante el incremento de hemoglobina (Hb). Como objetivo secundario se analizó la relación del incremento de Hb con los parámetros utilizados para evaluar la anemia. **Material y método:** Estudio observacional retrospectivo realizado en 2 centros entre enero de 2005 y diciembre de 2009. Se incluyeron pacientes sometidos a cirugía ortopédica electiva con déficit de hierro y que fueron tratados con hierro sacarosa intravenosos solo o asociado a rHuEPO. Se analizó la efectividad del tratamiento mediante la diferencia entre la Hb basal y la Hb previa a la cirugía y se valoró la relación entre los parámetros hematimétricos y del metabolismo del hierro con la efectividad del tratamiento. **Resultados:** Se incluyeron 412 pacientes que recibieron una mediana de 800 mg de hierro sacarosa. A 125 pacientes (30,4%) se les asoció 2,4 viales de rHuEPO. El incremento de Hb fue de 0,8 (1,1) g/dL en los pacientes tratados con hierro intravenoso y de 1,5 (1,3) g/dL en los que se asoció rHuEPO ( $p < 0,01$ ). El incremento de Hb en los pacientes tratados con hierro se correlacionó con el porcentaje de hematíes hipocromos ( $r = 0,52$ ) y el valor del receptor soluble de la transferrina ( $r = 0,59$ ).

☆ Este trabajo se presentó en la American Society Anaesthesiologists annual Meeting, celebrada el 14-18 de octubre de 2011, en Chicago, ILL, EE. UU.

☆☆ Los resultados preliminares fueron publicados en: Basora M, Colomina MJ, Tio M, Mora L, Salazar F, Ciercoles E. Optimizing preoperative haemoglobin with intravenous iron. Br J Anaesth. 2013; 110: 488-90.

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [mbasora@clinic.ub.es](mailto:mbasora@clinic.ub.es) (M. Basora).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2014.07.011>

0034-9356/© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Basora M, et al. Optimización de la hemoglobina preoperatoria en cirugía ortopédica mayor utilizando hierro intravenoso con o sin eritropoyetina. Estudio epidemiológico. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2014.07.011>

## KEYWORDS

Anaemia;  
Iron-deficiency;  
Erythropoietin;  
Erythrocyte indices;  
Receptors;  
Transferrin;  
Orthopaedic  
procedures;  
Preoperative period

**Conclusiones:** La efectividad del tratamiento con hierro sacarosa en pacientes con déficit de hierro para la optimización de la Hb preoperatoria fue moderada, siendo mayor con la administración adyuvante de eritropoyetina. La determinación de los parámetros funcionales del estado del hierro nos podría guiar para mejorar la efectividad del tratamiento.

© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Optimizing preoperative haemoglobin in major orthopaedic surgery using intravenous iron with or without erythropoietin. An epidemiologic study

### Abstract

**Aim:** To evaluate the effectiveness of intravenous iron treatment, with or without associated erythropoietin (rHuEPO), measured as haemoglobin (Hb) increase. The relationships between the Hb increase and parameters used to evaluate anaemia were analysed.

**Material and method:** Retrospective observational study carried out in two third-level hospitals between January 2005 and December 2009. The study included patients with iron deficiency anaemia scheduled for elective orthopaedic surgery and treated with intravenous iron sucrose alone or associated with rHuEPO. Treatment efficacy was analysed based on the Hb increase from baseline to just before surgery.

**Results:** A total of 412 patients who received a median of 800 mg of iron sucrose were included; 125 of them (30.4%) additionally received 2.4 vials of rHuEPO. The Hb increase was 0.8 (1.1) g/dL in patients treated with intravenous iron and 1.5 (1.3) g/dL in those additionally given rHuEPO ( $P < .01$ ). The percentage of hypochromic red blood cells ( $r = 0.52$ ) and soluble transferrin receptor ( $r = 0.59$ ) value were significantly correlated to the Hb increase in patients receiving iron.

**Conclusions:** In patients with iron deficiency anaemia, the effectiveness of iron sucrose treatment to optimize Hb before surgery was moderate; adjuvant administration of erythropoietin improved the results. Determination of functional iron status parameters may improve the treatment effectiveness.

© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La detección de anemia durante el preoperatorio de un paciente programado para cirugía es un factor de riesgo de transfusión colateral<sup>1,2</sup>. En los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, la anemia debe ser identificada e intentar ser corregida de acuerdo a las recomendaciones para el manejo sanguíneo<sup>3-6</sup>.

La administración intravenosa de hierro-sacarosa ha demostrado efectividad para la corrección de la anemia por déficit de hierro en pacientes programados para cirugía<sup>3,7</sup>. Se ha descrito que el 21,4-35% de los pacientes intervenidos de cirugía ortopédica tienen anemia preoperatoria<sup>8-10</sup>. El diagnóstico adecuado del déficit de hierro se considera importante, ya que puede tener una influencia en la eficacia del tratamiento correctivo y conducen a un uso más rentable de esta medida con menos efectos adversos<sup>11</sup>.

La evaluación del déficit de hierro en pacientes ancianos es difícil utilizando test convencionales como la ferritina, la saturación de transferrina (TSAT), el hierro plasmático o el análisis de transferrina. El uso de otros parámetros analíticos recientemente desarrollados para diagnosticar déficit funcional de hierro<sup>12,13</sup> ha llevado a la mejor comprensión de

la fisiopatología de este estado (tabla 1). Cuando se administra eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) para tratar la anemia puede originarse un déficit funcional de hierro. Eso se debe a un desequilibrio entre las necesidades de hierro de la eritropoyesis y las reservas de hierro, que no permite la hemoglobinización normal de reticulocitos y eritrocitos maduros aun con adecuadas reservas corporales de hierro<sup>11,14</sup>.

Este estudio observacional trató de determinar la efectividad de la terapia con hierro-sacarosa asociada o no a rHuEPO en pacientes con anemia ferropénica preoperatoria mediante el incremento de hemoglobina (Hb). El objetivo secundario del estudio fue identificar qué parámetros de laboratorio pueden ser útiles en la valoración de la eficacia del tratamiento con hierro intravenoso.

## Material y métodos

Este es un estudio observacional calificado como retrospectivo por la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.es)* dentro de la categoría «estudio postautorización con un diseño diferente al seguimiento

**Tabla 1** Indicadores de estado del hierro para guiar el tratamiento intravenoso

	Concepto	Significado	Valores en anemia ferropénica
Ferritina (F)	Almacenamiento de hierro en tejido o hierro bloqueado	Proteína de fase aguda Sus niveles aumentan con la edad	Baja (Normal o alta en ACD y anemia por enfermedad inflamatoria)
Saturación de transferrina (TSAT)	Cuánto hierro sérico hay realmente unido a la transferrina	Influida con gran variabilidad por hierro sérico y transferrina	Baja (Amplio rango de valores normales para el hierro sérico y la capacidad de unión total de hierro)
Receptor soluble de transferrina (sTfR)	Demanda de hierro celular y tasa de proliferación eritroide	Indicador de déficit funcional de hierro	Alto (No se afecta por enfermedades crónicas concomitantes ni inflamación)
Índice sTfR/log ferritina	Fórmula matemática	Cociente para incrementar la sensibilidad de la deficiencia de hierro	Alto
Eritrocitos hipocrómicos (Hypo)	Hemoglobinización de glóbulos rojos en los últimos 90 días	Indicador de déficit de hierro funcional	Alto
Contenido de Hb de reticulocitos (CHr)	Hemoglobinización de glóbulos rojos de los últimos 2 días	Indicador precoz de déficit de hierro funcional	Bajo

ACD: anemia de proceso crónico; Hb: hemoglobina; IDA: anemia por déficit de hierro.

prospectivo» (EPA-OD, código BAS-HIE-2011-01), y aprobado por el comité de ética local.

El estudio incluyó a todos los pacientes que habían recibido tratamiento con hierro-sacarosa intravenoso (iv), solo o asociado a eritropoyetina (rHuEPO) para optimizar la anemia preoperatoria en cirugía ortopédica mayor (artroplastia de cadera y rodilla, fusión espinal quirúrgica de más de 2 niveles). Se llevó a cabo desde 2005 hasta 2009 en 2 hospitales de tercer nivel de Barcelona; Hospital Universitari Vall d'Hebron (centro 1) y Hospital Clínic (centro 2). Se excluyeron los pacientes tratados con hierro iv que estaban participando en un programa de donación de sangre autógena y los pacientes que recibieron rHuEPO sin hierro iv. Se recogieron los datos de cada paciente, durante el tratamiento, en un registro clínico y terapéutico que fueron consultados en el postoperatorio. Durante la evaluación preoperatoria, que generalmente tuvo lugar uno o 2 meses antes de la cirugía, se realizó la historia clínica de cada paciente y se llevaron a cabo pruebas analíticas.

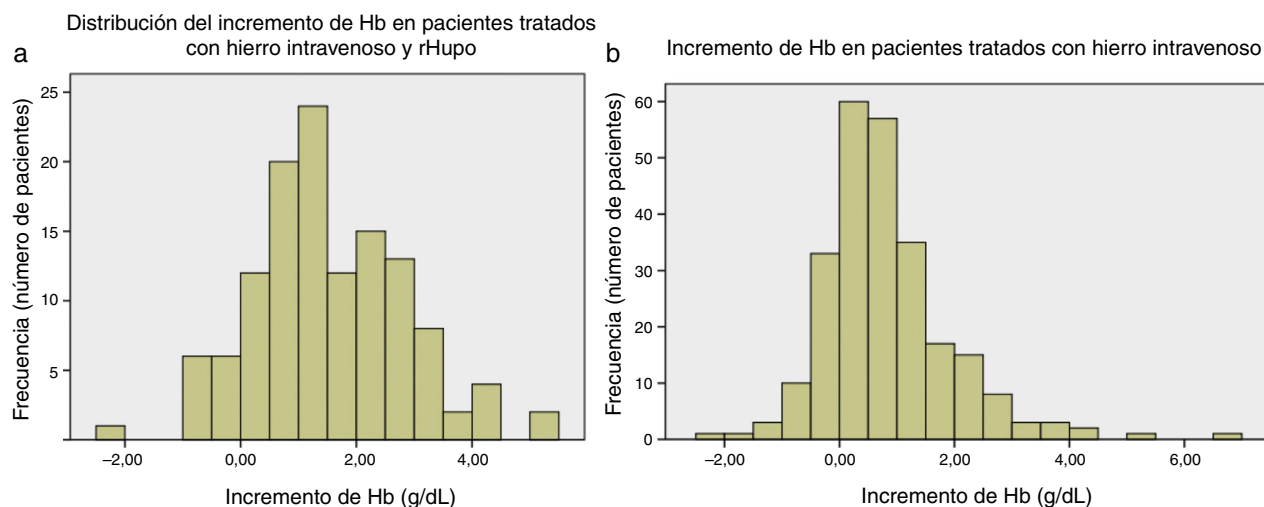
Las indicaciones para el tratamiento con hierro iv fueron Hb preoperatoria < 13 g/dL y déficit de hierro que se determinó con uno o más de los siguientes criterios: ferritina sérica < 30 ng/mL, TSAT < 20%, receptor soluble de la transferrina (sTfR) > 1,76 mg/L, hemoglobina corpuscular media (HCM) < 26,7 pg, volumen corpuscular medio (VCM) < 80 fL, o el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos > 2,8%. Se prescribió hierro iv en aquellos pacientes con intolerancia al hierro oral y en aquellos pacientes que rechazaron el aplazamiento de la cirugía mientras se corregía su déficit de hierro por vía oral. Sin embargo, no todos los pacientes que presentaron estos criterios recibieron hierro iv debido a otros factores limitantes: falta de medios para desplazarse al hospital para

ser tratados, presencia de contraindicaciones según lo indicado en ficha técnica (por ejemplo, enfermedad respiratoria severa) y rechazo del tratamiento.

Todos los pacientes recibieron un máximo de 200 mg de hierro sacarosa (Venofer®, Vifor International Inc. o FERIV®, G.E.S, Genéricos Españoles Laboratorio S.A., Madrid, España) al día en infusión iv lenta de 100 mg en 100 mL de solución salina al 0,9% hasta una dosis semanal máxima de 600 mg. El total de dosis administrada dependió de la Hb basal u objetivo, de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica.

Si después del tratamiento con hierro iv (dosis mínima de 600 mg), la Hb no hubo alcanzado el valor deseado (13 g/dL) o si se sospechó que la causa de la anemia era un estado crónico, una patología renal o un problema desconocido, se trató al paciente con rHuEPO, comprobando que el paciente no cumplía con ninguna de las contraindicaciones de la ficha técnica. Estas incluían hipertensión no controlada, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o de arteria carótida severa, infarto de miocárdico reciente y Hb > 13 g/dL. Se administraron 40.000 UI de epoetina alfa (Eprex®, JANSSEN-CILAG, S.A., Madrid, España o Epopen®, Esteve, Barcelona, España) en las semanas -3, -2, y -1 antes de la cirugía.

En el centro 1 se realizó el recuento sanguíneo completo mediante impedancia utilizando un aparato Coulter LH 750 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.) y la Hb se determinó mediante fotometría. La ferritina (rango de referencia 25-400 ng/mL<sup>-1</sup> para hombres y 25-250 ng/mL para mujeres) y el sTfR (rango de referencia, 0-1,8 mg/L) se midieron utilizando nefelometría (Olympus AU5400 High-Volume Chemistry ImmunoAnalyzer, Diamond Diagnostics, EE. UU.). La



**Figura 1** Histograma que muestra el incremento de hemoglobina (Hb) recombinante humana en los pacientes tratados con hierro intravenoso (a) y con hierro intravenoso más eritropoyetina (b).

TSAT sérica se calculó dividiendo los niveles de hierro total sérico por la capacidad de unión total sérica, expresado como porcentaje (rango de referencia, 20-55%), la velocidad de sedimentación globular (VSG) (normal,  $\leq 20$  mm/h<sup>-1</sup>) se midió mediante un analizador Test-1 BCL HALIFAX (Beckman, Nova Scotia, Canadá), y los niveles de CPR (normal,  $< 0,5$  mg/dL<sup>-1</sup>) se determinaron mediante un método turbidimétrico.

En el centro 2, el recuento sanguíneo completo se realizó mediante un sistema ADVIA 2120 (Siemens HealthCare, Tarrytown, NY, EE. UU.), que utiliza tecnología láser y la Hb se determinó por fotometría. Los reticulocitos se cuantificaron mediante láser y tinción de oxacina-750. Los glóbulos rojos hipocrómicos (densidad celular), definidos como el porcentaje de eritrocitos con Hb  $< 28$  g/dL, y el contenido de Hb de los reticulocitos se determinó mediante láser y oxacina y se expresó en cantidad de Hb por reticulocito en picogramos. La ferritina (rango de referencia, 20-300 ng/mL) se determinó por técnica de inmunoanálisis «sandwich-like» y quimioluminiscencia directa mediante un analizador Advia-Centaur (Bayer Española, Barcelona, España). El sTfR (rango de referencia, 0,3-1,76 mg/L) se calibró mediante proteína humana para calibración SL OQIM (Dade-Behring, Marburg, Alemania). El índice del sTfR se calculó como sTfR/log ferritina. El VSG (normal,  $< 20$  mm/h) se midió con un sistema Vesmatic 60S (Menarini, Barcelona, España), y los niveles de PCR (normal,  $< 0,8$  mg/dL) por nefelometría en un sistema ABN II (Dade-Behring, Marburg, Alemania) utilizando los reactivos proporcionados por la misma empresa. La vitamina B<sub>12</sub> sérica y el ácido fólico se midieron por medio de inmunoanálisis automatizado por electroquimioluminiscencia por un sistema Advia-Centaur (Siemens Healthcare Solutions, Barcelona, España) utilizando reactivos proporcionados por el fabricante del mismo.

El intervalo de tiempo evaluado para determinar la efectividad del tratamiento de hierro iv se calculó como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento del hierro hasta el análisis final de Hb preoperatoria en el laboratorio central o mediante la determinación de sangre con un fotómetro de Hb HemoCue 201+ (HemoCue AB, Ängelholm, Suecia).

El incremento total de la Hb tras el tratamiento se utilizó para valorar la efectividad del mismo. Además se analizó la relación entre el aumento de Hb y los parámetros utilizados para valorar la anemia, incluyendo los resultados de los análisis de sangre y del estado funcional de hierro.

Para determinar qué pacientes tuvieron peor o mejor respuesta al tratamiento recibido y los factores que podían influir en la misma, se clasificaron en 3 grupos de percentiles de efectividad, evaluados como  $\Delta$ Hb por 100 mg de hierro iv administrado:  $< 33$ , respuesta deficiente; 33-66, respuesta moderada; y  $> 66$ , buena respuesta.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico (percentil 25-75), frecuencia y porcentaje (%), salvo que se especifique lo contrario. Se estudiaron las correlaciones utilizando el coeficiente de «Pearson» para variables cuantitativas o «Spearman» para variables continuas, según correspondiera. Se usó la prueba exacta de Fisher para comparar variables categóricas entre grupos. Se utilizó el test de la t de Student para comparar variables continuas entre 2 grupos y ANOVA entre más de 2 grupos.

Se ajustaron post-hoc las comparaciones entre pares utilizando el método de Bonferroni. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante SAS, versión 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.) y el grado de significación se estableció en  $< 0,05$  (bilateral).

### Resultados

Durante el período de estudio de 5 años, 412 pacientes (278 del centro 1 y 134 del centro 2) recibieron hierro iv, 279 pacientes como tratamiento único y 133 combinado con rHuEPO. Del total, el 88,5% de los pacientes fueron mujeres y el 78% con ASA I o II. La edad media (DE) fue 68,3 años (13,8) y el peso fue de 73,1 kg (13,3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros entre los 2 grupos de tratamiento.

**Tabla 2** Parámetros sanguíneos y de estado funcional de hierro durante el preoperatorio,

	Hierro iv	Hierro iv + rHuEPO	Todos los pacientes
Hb, g/dL	279; 11,9 (1,1)	133; 11,8 (1)	412; 11,9 (1,1)
VCM, fl	278; 85,1 (8,5)	131; 86,75 (6,5)	409; 85,6 (7,9)
% < 80	19,4	18,3	19,1
HCM, pg	278; 28,6 (4,1)	131; 28,9 (2,6)	411; 28,7 (3,7)
% < 26,7	25,9	20,6	24,2
Reticulocitos, %	139; 1,1 (0,62)	73; 1,2 (0,90)	213; 1,2 (0,7)
% > 2	10,0	15,1	11,7
Hypo, %	215; 7,4 (8,9)	99; 8,1 (8,8)	314; 7,6 (8,9)
% > 2,8	54,9	57,6	55,7
CHR, pg	210; 27,7 (4,5)	97; 28 (4,9)	307; 27,8 (4,6)
% < 28,9	56,2	51,6	54,7
Ferritina, ng/mL	260; 56,6 (63,5)	123; 72,5 (73,3)	383; 61,8 (67,2)
% < 30	49,6	34,7	44,9
TSAT%	177; 25,6 (12,8)	87; 24,0 (12,9)	264; 25,1 (12,8)
% < 20	32,8	37,9	34,5
sTfR, mg/L	90; 2,3 (1,02)	37; 2,0 (0,81)	127; 2,2 (0,97)
% > 1,76	70,0	51,4	64,6
sTfR/log ferritina cociente	88; 1,0 (0,7)	36; 0,7 (0,4)	124; 0,9 (0,7)
Vit. B <sub>12</sub> , pg/mL	115; 494 (245)	65; 507 (359)	180; 498 (291)
% < 250	9,6	6,2	8,3
Ácido fólico, ng/mL	174; 10,6 (4,2)	87; 9,3 (3,9)	261; 10,2 (4,1)
% < 3	0	0	0
PCR, mg/dL	92; 1,1 (1,9)	39; 0,9 (1,0)	131; 1,0 (1,8)
% > 1	30,4	23,1	28,2
VSG, mm/h	122; 31,9 (18,1)	51; 33,5 (19,8)	173; 32,4 (18,6)
% > 20	67,2	66,7	67,1

CHR: contenido de hemoglobina de reticulocitos; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; Hypo: eritrocitos hipocrómicos; iv: intravenoso; PCR: proteína C reactiva; rHuEPO: eritropoyetina recombinante humana; sTfR, receptor soluble de transferrina; TSAT: saturación de transferrina; VCM; volumen corpuscular medio; VSG: velocidad de sedimentación globular.  
Los resultados se muestran en número de pacientes, media (DE) de resultados de test analíticos, y porcentajes de valores anormales.

**Tabla 3** Efectividad del tratamiento con hierro iv y hierro iv asociado a rHuEPO

	Hierro iv	Hierro iv + rHuEPO	Todos
n	252	125	377
Dosis de hierro, mg	752,8 (271,4)	736,8 (343,5)	747,5 (296,9) 800 [600-800]
Viales de rHuEPO, 40.000 UI	-	2,5 (0,8)	-
Tiempo, días	28,9 (19,4) 26 [15-35]	30,1 (20,8) 26 [17-39]	29,7 (19,9) 26[16-36]
Hb basal, g/dL	11,9 (1,2) 12 [11,2-12,7]	11,8 (1) 11,9 [11,3-12,4]	11,9 (1,1) 12,9 [11,3-12,6]
Hb tras tratamiento, g/dL	12,7 (1,1) 12,7 [12,1-13,4]	13,2 (1,2)** 13,2 [12,3-14,10]	12,9 (1,2) 13,6 [13,6]
ΔHb, g/dL	0,80 (1,1) 0,6 [0,2-1,3]	1,50 (1,3)** 1,3 [0,6-2,3]	1,04 (1,2) 0,8 [0,2-1,7]
% pacientes Hb > 13 g/dL	39,3%	56,8%	45,1%

Hb: hemoglobina; iv: intravenoso; rHuEPO: eritropoyetina recombinante humana.

Los resultados se muestran como media (DE) y mediana [percentil 25-75], salvo que se diga lo contrario.

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,001 (diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento).

La determinación de Hb después del tratamiento no se realizó en 35 pacientes. Por lo tanto, en el análisis de efectividad del tratamiento se incluyeron 377 pacientes que recibieron hierro iv, 252 como tratamiento único y 125 en combinación con rHuEPO (fig. 1).

El intervalo promedio desde el inicio del tratamiento hasta la evaluación preoperatoria de Hb fue de 30 días.

Los pacientes incluidos fueron intervenidos de las siguientes cirugías: artroplastia de rodilla en el 62,3%; cirugía de revisión de prótesis de rodilla en el 6%; artroplastia de cadera en el 21,2%; cirugía de revisión de prótesis de cadera en el 4,4%; y en el 6,1% de los pacientes se realizaron otros tipos de cirugías mayores ortopédicas electivas, incluyendo cirugía de columna. Los parámetros analíticos y los indicadores de estado del hierro, así como el porcentaje de valores anormales según los criterios definidos se muestran en la tabla 2.

La efectividad del tratamiento con hierro iv y rHuEPO se muestra en la tabla 3. En ambos grupos de tratamiento, el mayor incremento de Hb se produce en los pacientes con los valores de Hb inicialmente más bajos.

El incremento de Hb y de los parámetros analíticos estudiados mostraron una correlación negativa con el estado basal de Hb ( $r = -0,57$ ), la HCM ( $r = -0,25$ ), el VCM ( $r = -0,28$ ), y el CHR ( $r = -0,15$ ); y una correlación positiva con la dosis de hierro recibida ( $r = 0,47$ ); el porcentaje de reticulocitos ( $r = 0,42$ ); el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos

**Tabla 4** Análisis de resultados con relación al tratamiento únicamente con hierro

Efectividad <sup>a</sup> Percentil n	Deficiente 33 84	Moderada 33-66 84	Buena > 66 84
ΔHb, g/dL	-0,19 (0,47)	0,65 (0,29)	1,95 (1,06)
Dosis hierro, mg	673,8 (212,3) 600 [600-800]	726,4 (219,0) 800 [600-800]	858,3 (333,7) 800 [600-1000]
Tiempo, días	28,1 (20,2) 22 [13-35]	25,2 (17,5) 22 [14-32]	33,4 (19,7) 28 [22-44]
Hb basal, g/dL	12,4 (0,9)	12,0 (0,9)	11,4 (1,4)
Hb tras tratamiento, g/dL	12,2 (1) [11,5-12,9]	12,7 (0,9) [12,1-13,2]	13,3 (1,1) [12,6-14]
HCM, pg	84; 29,1 (2,5)	84; 29,2 (5,6)	84; 27,6 (3,6)
VCM, fl	84; 86,9 (6,2)	84; 84,4 (10,4)	84; 83,9 (8,4)
Reticulocitos, %	47; 1 (0,6)	38; 1,1 (0,7)	43; 1,4 (0,7)*
Eritrocitos hipocrómicos	66; 4,9 (5,6)	72; 6,2 (6)	63; 10,7 (12,2)**
Ferritina, ng/mL	79; 56,3 (50,9)	77; 55,9 (56,9)	79; 63,9 (83,3)
TSAT, %	57; 26,7 (9,2)	65; 25,5 (15,4)	47; 24,2 (13,1)
sTfR, mg/L	23; 2 (0,7)	14; 2 (0,6)	37; 2,8 (1,2)*

Hb: hemoglobina; HCM, hemoglobina corpuscular media; iv: intravenoso; sTfR: receptor soluble de transferrina; TSAT: saturación de transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

Los resultados se muestran como número de pacientes, media (DE) y mediana [percentil 25-75].

<sup>a</sup> Efectividad evaluada como ΔHb por 100mg de hierro iv administrado.

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,001 (diferencias estadísticamente significativas entre grupos).

(r = 0,52), el sTfR (r = 0,59); y el sTfR/log ferritina (r = 0,67). No se encontró correlación con la ferritina, la TSAT, la PCR, o la VSG.

En los pacientes que recibieron hierro en combinación con rHuEPO, el incremento de Hb y de los parámetros analíticos estudiados mostraron correlación negativa con la Hb basal (r = -0,42) y la ferritina (r = -0,19) y correlación positiva con la dosis de hierro (r = 0,34). No hubo correlación con HCM, VCM, reticulocitos, eritrocitos hipocrómicos, CHR, TSAT, sTfR, PCR, VSG o TSAT.

Los valores de los parámetros a estudio en relación con la efectividad, según los criterios de respuesta pobre, moderada o buena, se describen para los pacientes tratados con hierro en la [tabla 4](#) y para pacientes tratados con hierro y rHuEPO en la [tabla 5](#).

El valor inicial de Hb fue superior a 13 g/dL en 51 pacientes (42 tratados con hierro y 9 tratados con hierro y rHuEPO). Aunque estos pacientes no cumplían con los criterios establecidos para prescribir terapia con hierro iv, los anestesiólogos que realizaron el preoperatorio consideraron

**Tabla 5** Análisis de resultados con relación al tratamiento con hierro combinado con rHuEPO

Efectividad <sup>a</sup> Percentil n	Deficiente < 33% 42	Moderada 33-66 41	Buena > 66 42
ΔHb, g/dL	0,24 (0,57)	1,82 (0,78)	2,45 (1,15)
Dosis hierro, mg	740,5 (335,7) 800 [600-800]	887,8 (352,3) 800 [600-1000]	585,7 (277,2) 600[400-800]
Viales rHuEPO, 40.000 UI	3 [2-3]	3 [2-3]	2 [2-3]
Tiempo, días	27,1 (15,7) 23 [15-34]	35,4 (26,4) 27 [19-43]	31 (18,8) 26[17-40]
Hb basal, g/dL	12 (0,9)	11,4 (1)	11,7 (1,1)
Hb tras trata- miento, g/dL	12,3 (0,9) 12,2 [11,7-12,7]	13,3 (0,9) 13,3 [12,5-14]	14,2 (1,1) 14,1 [13,4-14,9]
HCM, pg	42; 29,1 (2,7)	41; 28,6 (2,5)	41; 29,1 (2,7)
VCM, fl	42; 86,5 (6,7)	41; 85,5 (6,3)	41; 87,8 (6,5)
Reticulocitos, %	21; 1,3 (1,1)	19; 1 (0,6)	24; 1,3 (0,87)
Eritrocitos hipocrómi- cos	34; 9,7 (10,7)	32; 9,2 (9,5)	30; 5,5 (5,9)**
Ferritina, ng/mL	38; 85,4 (88,4)	39; 75,4 (82,6)	38; 61,9 (48,3)
TSAT, %	30; 22,5 (13,3)	31; 22,3 (12,9)	24; 27 (12,2)
sTfR, mg/L	8; 2,2 (0,7)	8; 2,7 (0,9)	15; 1,8 (0,7)*

Hb: hemoglobina; HCM, hemoglobina corpuscular media; iv: intravenoso; rHuEPO: eritropoyetina recombinante humana; sTfR: receptor soluble de transferrina; TSAT: saturación de transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

Los resultados se muestran como número de pacientes, media (DE) y mediana [percentil 25-75].

<sup>a</sup> Efectividad evaluada como ΔHb por 100mg de hierro iv administrado.

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,001 (diferencias estadísticamente significativas entre grupos).

este tratamiento aconsejable para incrementar la Hb. El análisis de este subgrupo de pacientes los incluyó dentro del grupo de pacientes con respuesta deficiente, con un promedio (DE) de aumento de Hb de 0,26 g/dL (0,84) después del tratamiento con hierro iv.

## Discusión

Se ha descrito la efectividad del tratamiento con hierro-sacarosa iv en varios escenarios como la insuficiencia renal crónica<sup>15</sup>, la anemia obstétrica<sup>16</sup>, la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>17</sup> y la insuficiencia cardíaca<sup>18,19</sup>. En cirugía, la experiencia se ha centrado con la corrección preoperatoria de la anemia por déficit de hierro debido a

miomas<sup>20</sup> o neoplasia de colon<sup>21</sup>, o cirugía traumatológica y ortopédica<sup>22,23</sup>. En el campo de la cirugía ortopédica solo hay disponibles estudios observacionales con tamaños muestrales de 21<sup>24</sup>, 20<sup>25</sup>, y 21<sup>26</sup> pacientes. En esos estudios, el tratamiento con una dosis media de hierro iv de 700 a 900 mg incrementaba el valor de la Hb de 1 a 1,8 g/dL en un período medio de 2 a 3 semanas desde el inicio del tratamiento a la determinación de la Hb.

En este estudio, el incremento medio de la Hb (0,8 g/dL) fue moderado en los pacientes que solo recibieron hierro iv. A esta respuesta moderada pueden haber contribuido varios factores. Primero, la media de los niveles basales de Hb en nuestros pacientes fue de 11,9 g/dL, un valor similar al incremento de 1 g/dL obtenido en el estudio de Theusinger et al.<sup>25</sup>. Segundo, el agente causal del déficit de hierro puede continuar activo independientemente de la instauración del tratamiento. Otro factor relevante es la técnica utilizada para la medición de la Hb preoperatoria. En todos los casos, la determinación de la Hb basal se llevó a cabo en el laboratorio clínico del hospital participante, pero la obtención de la Hb preoperatoria postratamiento, al menos en todos los pacientes tratados con rHuEPO, se realizó mediante un sistema de determinación de Hb capilar (HemoCue), cuyos resultados pueden llegar a ser una media de 0,6 g/dL menores que los determinados mediante otros procedimientos<sup>27</sup>. A causa de esta infraestimación sistemática, la concentración real de Hb posiblemente fuera mayor que la obtenida mediante el dispositivo HemoCue.

En nuestro estudio, en los pacientes tratados con hierro iv y rHuEPO la media de incremento de Hb fue de 1,5 g/dL. La media de dosis de hierro recibida fue prácticamente idéntica que la que recibieron aquellos pacientes tratados únicamente con hierro iv y la dosis de rHuEPO fue de 2,4 inyecciones de 40.000 UI. La administración de hierro se ha utilizado también para mejorar la eficacia del tratamiento intravenoso con rHuEPO<sup>23</sup>. En un estudio que incluyó solo a 12 pacientes en los cuales se comparó la administración de 200 mg de hierro-sacarosa asociada a rHuEPO con la administración únicamente de hierro oral, Rohling et al.<sup>28</sup> no observaron mejorías en la Hb preoperatoria. Sin embargo, en otro estudio, la administración simultánea de hierro iv con rHuEPO en pacientes con enfermedad neoplásica y anemia por déficit de hierro mejoró la respuesta eritropoyética y contribuyó al mantenimiento de las reservas de hierro<sup>29</sup>.

La efectividad del hierro-sacarosa para aumentar la Hb también depende del grado de precisión con el que se diagnostica la anemia por déficit de hierro<sup>30</sup>. Es improbable que ocurra un aumento de Hb en aquellos pacientes con reservas de hierro suficientes y un buen estado funcional. En pacientes jóvenes se diagnostica muy fácilmente un déficit de hierro por metrorragia<sup>31</sup> y responde muy bien al tratamiento<sup>20</sup>, mientras que el diagnóstico de anemia por déficit de hierro es más complejo en el anciano, haciendo difícil predecir si el tratamiento con hierro mejorará los niveles de Hb preoperatoria<sup>12,32</sup>.

Otro hallazgo de nuestro estudio es que los parámetros clínicos que generalmente se utilizan para clasificar la anemia<sup>33</sup>, como la concentración de ferritina, TSAT y VCM, fueron de poca utilidad para establecer el estado de hierro basal, indicar el tratamiento con hierro y determinar la necesidad de asociar rHuEPO en pacientes de edad avanzada. En nuestro estudio, menos del 25% de los

pacientes presentaban una baja HCM y menos del 20% mostraban microcitosis. Sin embargo, los niveles de parámetros funcionales como el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos o el sTfR se encontraron altos en más del 60% de los pacientes, mostrando un déficit funcional de hierro. Por lo tanto, la determinación del estado funcional de hierro podría ser de gran ayuda en la práctica clínica diaria para la indicación de hierro en esta población y proporcionaría una predicción de eficacia más confiable.

En los pacientes que recibieron rHuEPO asociada a hierro iv, solo la dosis de hierro administrada y la Hb basal mostraron correlación negativa significativa con el aumento de Hb. La poderosa estimulación eritrocitaria asociada puede haber logrado el aumento de Hb, mostrando que había suficiente hierro disponible para la síntesis de Hb (hierro proveniente tanto de las reservas de hierro como del hierro funcional), tal y como se evidencia en el aumento del sTfR visto tras el tratamiento con rHuEPO<sup>34</sup>.

La relación paradójica entre los mayores aumentos de Hb y la ferritina sérica (es decir, mayores incrementos de Hb a menores valores de ferritina) apoya la idea que la rHuEPO actúa más en relación con el hierro iv administrado que con el hierro almacenado, medido por la ferritina. Es posible y lógico que un valor menor de ferritina pueda conducir a una prescripción de mayores dosis de hierro<sup>35</sup>.

En el análisis de los factores relacionados con la respuesta en los pacientes con el mayor incremento de Hb, los mejores indicadores de una buena o mala respuesta al tratamiento con hierro fueron los parámetros que medían el estado funcional de hierro, como el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos y la sTrf. Al contrario de la ferritina, el sTfR puede diferenciar entre anemia por déficit de hierro o por enfermedad crónica ya que no está asociada a la respuesta inflamatoria<sup>36</sup>. El sTfR y el índice sTfR-ferritina han probado ser útiles para optimizar el tratamiento con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis<sup>13</sup>, y son los parámetros primarios para la evaluación preoperatoria del estado funcional de hierro en pacientes programados para artroplastia<sup>12</sup>.

Una de las limitaciones del presente estudio es la falta de datos sobre de transfusión de glóbulos rojos en estos pacientes. No obstante, el principal objetivo de la administración de hierro preoperatorio es corregir la anemia, aumentar el valor de la Hb del suero y por lo tanto, reducir las transfusiones. Otra limitación es la naturaleza retrospectiva del estudio. Los estudios retrospectivos son útiles para evaluar la efectividad de la administración de hierro iv en condiciones clínicas reales (fuera de los ensayos clínicos), pero están sujetos a la variabilidad de la práctica clínica diaria. Además, el uso de los parámetros analíticos para estudiar el estado del hierro difiere algo entre los 2 centros, al igual que lo hicieron los plazos en los que se incorporaron nuevos parámetros en la práctica clínica durante el período de estudio de 5 años. Los parámetros del estado funcional del hierro estaban disponibles en ambos centros aunque su uso, durante el período del estudio, no fue idéntico. Debido a estas diferencias, hemos podido establecer la capacidad de estos parámetros para predecir la efectividad del tratamiento con hierro iv. Por último, se debe tener en cuenta que los pacientes sin déficit de hierro que recibieron tratamiento con eritropoyetina solo para optimizar la Hb no se incluyeron en el estudio. Los nuevos analizadores hematológicos (Siemens, Abbott, Sysmex), que incluyen parámetros

relacionados con la tipocromía, proporcionan información valiosa sobre el déficit funcional de hierro<sup>37</sup> sin coste adicional.

Con los años ha crecido nuestro conocimiento sobre la anemia preoperatoria. Hemos aprendido que es importante determinar su causa antes de establecer un tratamiento y que deben pasar varias semanas para ver un aumento de Hb tras la corrección del déficit de hierro. El conocimiento de los parámetros de laboratorio que proporcionan una mejor guía para establecer el diagnóstico etiológico de la anemia ayudará a obtener un mejor rendimiento del tratamiento con hierro iv con o sin rHuEPO. Como nota final, la corrección de la anemia se debe acompañar de estrategias para disminuir el sangrado intraoperatorio. Estos objetivos se pueden alcanzar con un enfoque multidisciplinario que involucra a todos los miembros del equipo quirúrgico<sup>38</sup>.

## Financiación

Se obtuvieron recursos para la traducción y análisis estadístico del estudio a través de la Fundación Clínic (Barcelona) para la investigación biomédica y el Institut de Recerca (VHIR) de la Vall d' Hebron (Barcelona).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Josep Maria Jou y Arturo Pereira la revisión del manuscrito previa a su publicación y el trabajo de Celine Cavallo, que tradujo el artículo a inglés.

## Bibliografía

1. 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;84:216–20.
2. Garcia-Erce JA, Manuel SV, Cuenca J, Ortega P. Preoperative hemoglobin as the only predictive factor of transfusional needs in knee arthroplasty. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:254–60.
3. 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.
4. Keating EM, Meding JB. Perioperative blood management practices in elective orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002;10:393–400.
5. Shander A, Javidrooz M, Goodnough LT. Anemia screening in elective surgery: Definition, significance and patients' interests. *Anesth Analg.* 2006;103:778–9.
6. World Health Organisation. *The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life.* Geneva: World Health Organization; 2002.
7. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion.* 2008;48:988–1000.
8. World Health Organisation. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005.* Geneva: World Health Organization; 2008.
9. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anaemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anaemia. *Blood.* 2004;104:2263–8.
10. 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:585–695.
11. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: Intravenous iron for anaemia. *Lancet.* 2007;369:1502–4.
12. Basora M, Deulofeu R, Salazar F, Quinto L, Gomar C. Improved preoperative iron status assessment by soluble transferrin receptor in elderly patients undergoing knee and hip replacement. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:370–5.
13. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem.* 2002;48:1066–76.
14. 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;43:1193–202.
15. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:300–7.
16. Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breyman C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *Br J Nutr.* 2002;88:3–10.
17. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Otsborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1058–65.
18. Sullivan JL. The iron paradigm of ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1989;117:1177–88.
19. Sullivan JL. Iron therapy and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 1999;69:S135–7.
20. Kim YH, Chung HH, Kang SB, Kim SC, Kim YT. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: A phase IV, open-label, prospective, randomized study. *Acta Haematol.* 2009;121:37–41.
21. Auerbach M, Ballard H. Intravenous iron in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6:585–92.
22. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with peritrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: A pilot study. *Transfusion.* 2004;44:1447–52.
23. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang.* 2005;88:235–43.
24. Munoz M, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E. Usefulness of the administration of intravenous iron sucrose for the correction of preoperative anemia in major surgery patients. *Med Clin (Barc).* 2009;132:303–6.
25. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: Efficacy and limits: A prospective study. *Anesthesiology.* 2007;107:923–7.
26. 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;52:536–40.
27. Rippmann CE, Nett PC, Popovic D, Seifert B, Pasch T, Spahn DR. Hemocue, an accurate bedside method of hemoglobin measurement? *J Clin Monit.* 1997;13:373–7.
28. Rohling RG, Zimmermann AP, Breyman C. Intravenous versus oral iron supplementation for preoperative



- stimulation of hemoglobin synthesis using recombinant human erythropoietin. *J Hematother Stem Cell Res.* 2000;9:497–500.
29. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Corizia L, Di Carlo V. Erythropoiesis after therapy with recombinant human erythropoietin: A dose-response study in anemic cancer surgery patients. *Vox Sang.* 1999;76:38–42.
  30. Basora M, Colomina MJ, Tio M, Mora L, Salazar F, Ciercoles E. Optimizing preoperative haemoglobin with intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2013;110:488–90.
  31. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hulten L. Screening for iron deficiency: An analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol.* 1993;85:787–98.
  32. Yang Y, Li H, Li B, Wang Y, Jiang S, Jiang L. Efficacy and safety of iron supplementation for the elderly patients undergoing hip or knee surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res.* 2011;171:e201–7.
  33. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, Waters JH, Friedman AJ, Carson JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg.* 2005;101:1858–61.
  34. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem.* 1998;44:45–51.
  35. Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: The relevance of storage iron. *Vox Sang.* 1998;75:128–33.
  36. 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.
  37. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Biomarkers of hypochromia: The contemporary assessment of iron status and erythropoiesis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:603786.
  38. Basora M. From blood-saving techniques to patient blood management. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013;60:245–8.