



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE EN CIRUGÍA  
CARDÍACA ELECTIVA DE SUSTITUCIÓN VALVULAR:  
EFECTO DEL TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Pedro Luis Fernández García



Tesis **Doctorales**

[www.eltallerdigital.com](http://www.eltallerdigital.com)

UNIVERSIDAD de ALICANTE



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE EN CIRUGÍA  
CARDÍACA ELECTIVA DE SUSTITUCIÓN VALVULAR:  
EFECTO DEL TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO**

**PEDRO LUIS FERNÁNDEZ GARCÍA**

**Tesis presentada para aspirar al grado de  
DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE ALICANTE**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**Dirigida por:**

**Dra. Isabel Orts Cortés  
Dr. Joaquín Moncho Vasallo**

**Mayo 2019**



## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis Isabel Orts Cortés y Joaquín Moncho Vasallo por su disponibilidad, apoyo y dedicación.

A los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca de sustitución valvular en el Hospital Universitario del Vinalopó.

Al Dr. Eduardo Tebar, al resto de integrantes del Servicio de Cirugía Cardíaca y a todo el personal del Servicio de Hematología del Hospital Universitario del Vinalopó por su colaboración.

A mi familia.

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



ISABEL ORTS CORTÉS y JOAQUÍN MONCHO VASALLO profesores titulares de la Universidad de Alicante.

Certifican:

Que la tesis doctoral titulada:

GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE EN CIRUGÍA CARDÍACA ELECTIVA DE SUSTITUCIÓN VALVULAR: EFECTO DEL TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO, redactada por PEDRO LUÍS FERNÁNDEZ GARCÍA ha sido realizada bajo su dirección

Alicante 27 de marzo de 2019

Fdo: Isabel Orts Cortés

Fdo: Joaquín Moncho Vasallo

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**ÍNDICE**





# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	17
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	23
<b>Anemia preoperatoria en cirugía cardíaca</b> .....	27
Anemia preoperatoria, transfusión y morbimortalidad en cirugía cardíaca .....	28
Riesgo de la transfusión en pacientes anémicos.....	29
Riesgo de morbimortalidad asociado únicamente a la anemia .....	30
Morbilidad asociada a la anemia o al nivel de hemoglobina y/o hematocrito.....	31
Relación entre anemia y estancia hospitalaria .....	32
<b>Deficiencia de hierro preoperatoria en cirugía cardíaca</b> .....	33
Guías para la identificación y manejo de la deficiencia de hierro .....	35
Estudios sobre el impacto de la deficiencia de hierro .....	37
<b>Terapia transfusional en cirugía cardíaca</b> .....	39
Factores predictores de transfusión en cirugía cardíaca .....	39
Variabilidad de la transfusión en cirugía cardíaca .....	40
Relación entre transfusión y morbimortalidad .....	41
<b>Gestión de la Sangre del Paciente en cirugía cardíaca</b> .....	43
Buenas prácticas en la preservación de la sangre del paciente en cirugía cardíaca.....	45
Optimización de la masa eritrocitaria en cirugía cardíaca. ....	48
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	55
<b>HIPÓTESIS</b> .....	61
<b>OBJETIVOS</b> .....	65
<b>Objetivo general:</b> .....	65
<b>Objetivos específicos:</b> .....	65
<b>METODOLOGÍA</b> .....	69
<b>Diseño y ámbito</b> .....	69
<b>Población y muestra</b> .....	69
<b>VARIABLES A ESTUDIO</b> .....	70
<b>Procedimiento</b> .....	80
<b>Recogida, archivo y tratamiento de datos</b> .....	81
<b>Análisis de datos</b> .....	82
<b>Consideraciones éticas y de bioseguridad</b> .....	83
<b>RESULTADOS</b> .....	87
<b>Prevalencia de la anemia y la deficiencia de hierro en la cirugía valvular electiva.</b> .....	88
<b>Efecto de la administración preoperatoria de hierro carboximaltosa:</b> .....	89
Características clínicas basales de los pacientes tras aplicar los criterios de selección.....	89

Efecto del tratamiento en el riesgo de anemia en las 24h anteriores a la cirugía.....	91
Efecto del tratamiento en el incremento de la Hb previo a la cirugía. ....	94
Efecto del tratamiento en el incremento del filtrado glomerular en el preoperatorio.....	97
Efecto del tratamiento y otros factores predictores en el riesgo de transfusión.....	99
Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en la estancia hospitalaria postoperatoria total y la estancia en UCI.....	103
Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en el riesgo de reingreso.....	106
Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en la morbilidad postoperatoria.....	108
<b>DISCUSIÓN</b> .....	115
<b>Prevalencia de la anemia y la deficiencia de hierro en la cirugía valvular electiva.</b> ....	116
<b>Efecto de la administración preoperatoria de hierro carboximaltosa:</b> .....	118
Características clínicas basales de los pacientes tras aplicar los criterios de selección....	118
Efecto del tratamiento en el riesgo de anemia en las 24h anteriores a la cirugía.....	119
Efecto del tratamiento en el incremento de la Hb previo a la cirugía. ....	122
Efecto del tratamiento en el incremento del filtrado glomerular en el preoperatorio....	124
Efecto del tratamiento y otros factores predictores en el riesgo de transfusión.....	125
Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en la estancia hospitalaria postoperatoria total y la estancia en UCI.....	131
Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en el riesgo de reingreso.....	134
Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en la morbilidad postoperatoria.....	136
<b>Limitaciones del estudio</b> .....	141
<b>Consideraciones finales</b> .....	142
<b>CONCLUSIONES</b> .....	147
<b>IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA</b> .....	151
<b>LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	151
<b>REFERENCIAS</b> .....	155
<b>ANEXOS</b> .....	201
<b>Anexo I: Aprobación por el Comité de Investigación</b> .....	203
<b>Anexo II: Conformidad de la Dirección del centro</b> .....	205
<b>Anexo III: Ficha técnica Ferinject®</b> .....	207

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de alto riesgo hemorrágico en cirugía cardíaca.....	23
Tabla 2. Factores pronósticos en cirugía cardíaca .....	24
Tabla 3. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE).....	24
Tabla 4. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II).....	25
Tabla 5. Etiología de la deficiencia de hierro .....	33
Tabla 6. Contexto temporal de las medidas efectivas en la gestión de la sangre del paciente..	44
Tabla 7: Buenas prácticas de preservación de la sangre en cirugía cardíaca electiva .....	47
Tabla 8: Criterios de selección de pacientes para el estudio .....	70
Tabla 9: Categorías del índice de Charlson y ponderación asignada .....	73
Tabla 10: Definición de las variables incluidas en el EuroSCORE .....	75
Tabla 11: Definición de las variables incluidas en el EuroSCORE II .....	76
Tabla 12. Definición de las variables incluidas en el TRUST .....	77
Tabla 13. Definición de las variables incluidas en el TRACK.....	77
Tabla 14. Definición de las variables incluidas en el ACTA PORT-score .....	78
Tabla 15. Definición de las variables incluidas en el indicador de riesgo de Krishna et al.....	78
Tabla 16. Características clínicas y demográficas basales de los pacientes seleccionados. ....	90
Tabla 17. Tipo de cirugía cardíaca realizada en función del grupo. ....	91
Tabla 18. Estudio de variables potencialmente asociadas a la anemia basal en la primera visita .....	92
Tabla 19. Estudio de variables potencialmente asociadas a la anemia 24h antes de la cirugía .	93
Tabla 20. Estudio de variables potencialmente asociadas al incremento de Hb prequirúrgica respecto a la basal.....	95
Tabla 21. Niveles de Hb y otras variables el día de la cirugía en función del grupo. ....	97
Tabla 22. Estudio de variables potencialmente asociadas al incremento del filtrado glomerular prequirúrgico.....	98
Tabla 23. Estudio de variables potencialmente asociadas al riesgo de transfusión de concentrado de hematíes. ....	100
Tabla 24. Variables asociadas a la transfusión según el nº de unidades transfundidas .....	101
Tabla 25. Indicadores de riesgo de transfusión en la visita basal según el grupo de estudio ..	102
Tabla 26. Indicadores de riesgo de transfusión: evolución en el preoperatorio según el grupo .....	102
Tabla 27. Estudio de variables potencialmente asociadas a estancia hospitalaria superior a 11 días. ....	104
Tabla 28. Estudio de variables potencialmente asociadas a estancia en UCI superior a 2 días. ....	105
Tabla 29. Factores predictores de reingreso en los 30 días posteriores al alta hospitalaria....	107
Tabla 30. Mortalidad en los 30 días posteriores a la cirugía: tabla de contingencia .....	108
Tabla 31. Distribución de los éxitos en función de otras variables .....	108
Tabla 32. Estudio de variables potencialmente asociadas al daño renal agudo.....	110
Tabla 33. Factores predictores de proceso infeccioso durante el ingreso hospitalario. ....	112



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del total de pacientes intervenidos de sustitución valvular .....	87
Figura 2. Reducción del riesgo de anemia del grupo tratado según el nivel de Hb basal.....	94
Figura 3. Distribución de los pacientes según el nº de concentrados de hematíes transfundido .....	99



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**RESUMEN**





## RESUMEN

La administración de hierro intravenoso a pacientes con deficiencia de hierro mejora la hemoglobina preoperatoria y el riesgo de transfusión en cirugías de alto riesgo hemorrágico y reduce la morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca sintomática. En la cirugía cardíaca, el efecto de dicho tratamiento no ha sido bien analizado, a pesar de que son frecuentes tanto la deficiencia de hierro como la insuficiencia cardíaca sintomática y que la anemia preoperatoria condiciona mayor riesgo de transfusión y de forma sinérgica a esta una mayor morbimortalidad.

En el Hospital Universitario del Vinalopó la cirugía cardíaca consumía más del 20% de los concentrados de hematíes transfundidos antes de la incorporación a la práctica clínica de la optimización prequirúrgica con hierro intravenoso a los pacientes con deficiencia de hierro. Además, la cirugía de sustitución valvular era la modalidad quirúrgica que más componentes sanguíneos requería, a pesar de ser menos frecuente que la cirugía de bypass coronario.

Se diseñó un estudio observacional analítico retrospectivo con el objetivo de analizar el efecto que tuvo la incorporación a la práctica clínica en 2012, del tratamiento preoperatorio de la deficiencia de hierro en candidatos a sustitución valvular cardíaca electiva, tras obtener la aprobación de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario del Vinalopó.

Se analizaron las 624 sustituciones valvulares electivas consecutivas, que se realizaron a 620 pacientes desde septiembre de 2010 a diciembre de 2014. De estos pacientes intervenidos electivamente, el 62,66% presentaron deficiencia de hierro (36,0% absoluta), el 23,48% tenían anemia basal y un 83.1% insuficiencia cardíaca con clase funcional de la "New York Heart Association" (NYHA) II-IV.

Se adoptaron como criterios de inclusión para el estudio de la efectividad del tratamiento de la deficiencia de hierro: pacientes >18 años, sustitución valvular electiva, deficiencia de hierro (ferritina <100µg/L o [100-299µg/L] con índice de saturación de transferrina <20%). Como criterios de exclusión se consideraron: la ausencia de estudio de anemia y perfil férrico en la visita basal en la que se estableció la indicación de la cirugía (no determinación de Hb, ferritina o saturación de la transferrina), la ausencia de determinación de Hb en las 24 horas anteriores a la cirugía, el tratamiento con eritropoyetina, la administración de otra pauta de hierro intravenoso o la transfusión preoperatoria, las mujeres embarazadas y las

reintervenciones de cirugía cardíaca en ocasiones sucesivas durante el periodo a estudio en pacientes con un episodio previo ya incluido en el estudio.

Se identificaron 338 pacientes que cumplieron los criterios de selección, de los que un total de 191 pacientes recibieron una dosis de hierro carboximaltosa (grupo tratado) en el mes anterior a la cirugía, mientras que 147 no se trataron (grupo no tratado).

Para cada uno de los dos grupos se calcularon medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Para la detección de posibles diferencias significativas en los promedios de variables de interés se utilizó la prueba t de comparación de medias o la prueba U de Mann-Whitney en función del tamaño de la muestra y la distribución de los datos. En el caso de las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias y porcentajes y se utilizaron las pruebas Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando fue necesario.

Para determinar potenciales diferencias significativas en la variación de determinadas variables resultado (cuantitativas) en dos instantes de tiempo (ej. Valor basal vs Valor previo a la cirugía) se utilizó, según las características de la variable y el tamaño muestral la prueba t para muestras apareadas o la prueba por rangos de Wilcoxon.

Para el análisis de la posible asociación entre las variables de interés (incluida la variable grupo) y el incremento de hemoglobina, la anemia preoperatoria, el incremento del filtrado glomerular, la transfusión, el número de concentrados de hematíes transfundidos, la estancia hospitalaria o en la Unidad de Cuidados Intensivos, reingreso y morbimortalidad se emplearon modelos de regresión logística multivariante, regresión ordinal multivariante (comprobando previamente la hipótesis de líneas paralelas) y regresión lineal múltiple dependiendo de las características de la variable y ajustando por diversas variables sociodemográficas y clínicas. En todos los casos las variables se introdujeron en el modelo de forma progresiva, analizando los cambios en cada paso, así como los posibles efectos de interacción.

La menor hemoglobina basal del grupo tratado ( $12,96 \pm 1,39$  vs  $13,59 \pm 1,45$  g.l-1,  $p < 0.005$ ), no impidió que el tratamiento aumentara significativamente la proporción de pacientes sin anemia preoperatoria (79.1% vs 63.3%) (odds ratio para la mejora, 0.456; 95% intervalo de confianza [CI], 0,281 a 740;  $P < 0.001$ ), gracias al incremento significativo de la hemoglobina (odds ratio 8,075; 95% CI, 5,198 a 10,953;  $P < 0.001$ ). Ese efecto positivo fue evidente en pacientes con deficiencia funcional de hierro y sin anemia basal, si bien fue aún más marcado en aquellos con deficiencia absoluta y anemia basal.

La mejora significativa de la Hb preoperatoria y el filtrado glomerular preoperatorio (odds ratio para la mejora, 2.515; 95% intervalo de confianza [CI], -0.436 a 5.466; P 0.095), se asoció a una significativamente menor proporción de pacientes con anemia preoperatoria, que se acompañó de una reducción del riesgo de transfusión (odds ratio para la mejora, 0.424; 95% intervalo de confianza [CI], 0.258 a 0.696; P 0.001) y del número de concentrados de hematíes transfundidos. Además, se comprobó que, en pacientes con deficiencia de hierro, la ausencia de anemia basal no aseguró una Hb óptima que evitara la anemia en el momento de la cirugía. Por otra parte, no se detectó un efecto del tratamiento sobre la morbimortalidad, si bien el número de exitus fue muy reducido.

La administración de una sola dosis de hierro carboximaltosa a pacientes con deficiencia de hierro con o sin anemia fue segura y no produjo un mayor riesgo de infección ni de otros efectos secundarios graves.

La corrección de la deficiencia de hierro es un objetivo terapéutico independiente, en la mejora preoperatoria del paciente y en la optimización de la transfusión en la sustitución electiva de válvula cardíaca.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

La cirugía cardíaca engloba procedimientos de elevada complejidad que requieren de la disponibilidad de infraestructura y recursos propios de un hospital terciario de referencia<sup>1</sup>.

Uno de los elementos diferenciadores de la cirugía cardíaca que condiciona parte de esa complejidad es la circulación extracorpórea, que supone una derivación cardiopulmonar del flujo de sangre manteniendo la perfusión sistémica de sangre oxigenada gracias a que las funciones del corazón y del pulmón se suplen por la bomba y el oxigenador, lo que facilita la intervención al proporcionar un corazón exangüe y parado<sup>2</sup>.

La circulación extracorpórea confiere a la cirugía cardíaca su singularidad respecto a otras modalidades quirúrgicas y, junto a otros factores de riesgo prevalentes en esta cirugía, condiciona su elevado riesgo hemorrágico<sup>3</sup>, con una pérdida media cercana a 1.500ml<sup>4</sup>, de especial relevancia en el estudio de su posible asociación con la anemia, la deficiencia de hierro y la transfusión.

Los factores de riesgo hemorrágico deben ser considerados en el estudio basal previo a la cirugía cardíaca para optimizar al paciente y minimizar las pérdidas perioperatorias<sup>3</sup>. En la [Tabla 1](#) se diferencia los factores intrínsecos al paciente de los atribuibles a la propia cirugía.

**Tabla 1.** Factores de alto riesgo hemorrágico en cirugía cardíaca

<b>Factores de alto riesgo hemorrágico en cirugía cardíaca</b>	
<b>Propios del paciente</b>	
	– Edad avanzada
	– Bajo nivel de Hb preoperatoria
	– Tratamiento antiagregante - anticoagulante
	– Insuficiencia renal
<b>Propios de la cirugía</b>	
	– Intervención urgente
	– Reintervención de cirugía cardíaca
	– Cirugía cardíaca combinada (bypass y valvular)
	– Recambio valvular o reparación múltiple
	– Cirugía aorta ascendente o arco aórtico
	– Duración de la circulación extracorpórea > 150 min
	– Fluidoterapia intraoperatoria administrada

*Adaptado de Pajares, A. y Vicente, R, 2010<sup>3</sup>.*

Coincidentes en gran parte con los anteriores, se han identificado los factores de riesgo con impacto en los resultados y en el pronóstico de la cirugía cardíaca. En la [Tabla 2](#). se exponen



dichos factores pronóstico destacando aquéllos que, como la anemia preoperatoria, son modificables y, por tanto, objetivos hacia los que orientar las intervenciones con potencial impacto pronóstico.

**Tabla 2.** Factores pronósticos en cirugía cardíaca

Factores no modificables	Factores modificables
– Edad	– Control de diabetes
– Sexo	– Control de hipertensión
– Obesidad	– Mejora de la disfunción renal
– Infarto agudo de miocardio previo	– Manejo de la arteriosclerosis
– Cirugía cardíaca previa	– Cese del consumo tabaco
– Cirugía emergente	– Corrección de la anemia
– Procedimiento quirúrgico combinado	– Insuficiencia cardíaca congestiva

*Adaptado de Chakravarthy et al., 2017<sup>5</sup>.*

Con el fin de facilitar la cuantificación del riesgo de mortalidad asociada a cirugía cardíaca en 1999 se publicó el *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)*<sup>6</sup>. En la **Tabla 3** se incluyen las variables que configuran el EuroSCORE, que pueden clasificarse en función de que sean factores relacionados con el paciente, factores cardíacos o factores quirúrgicos. Este modelo de análisis del riesgo ha sido ampliamente utilizado en todo el mundo con esa finalidad y como “*benchmarking*” de la calidad de los servicios de cirugía cardíaca<sup>7,8</sup>.

**Tabla 3.** European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)

Variables incluidas en el EuroSCORE	
– Edad	– Angina inestable
– Sexo	– Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
– Enfermedad pulmonar crónica	– Infarto agudo de miocardio reciente
– Arteriopatía extracardíaca	– Presión sistólica pulmonar >60 mmHg
– Disfunción neurológica	– Cirugía de emergencia
– Cirugía cardíaca previa	– Cirugía distinta a la coronaria aislada
– Creatinina > 200 µmol/l	– Cirugía sobre la aorta torácica
– Endocarditis activa	– Rotura septal postinfarto
– Situación crítica preoperatoria	

*Adaptado de Roques et al., 1999<sup>9</sup>.*

En España se ha objetivado un incremento paulatino del número de cirugías cardíacas mayores realizadas anualmente, desde las 18.891 intervenciones de 2002 a las 22.298 de 2015<sup>10</sup>. Ese incremento, se ha producido a expensas del aumento de la cirugía valvular (8.123 en 2012 frente a 11.422 en 2015) y de la aorta, frente al descenso observado en la cirugía coronaria<sup>10</sup>.

En las dos últimas décadas se ha observado un incremento de la complejidad de las intervenciones y de la edad de los pacientes en el momento de la cirugía, en relación con los cambios demográficos de los países occidentales<sup>2,11</sup> y la mejora de las técnicas y el soporte, que han facilitado su aplicación a poblaciones de edad creciente<sup>12</sup>. De hecho, incluso se ha superado la barrera de los 90 años en casos seleccionados mediante un abordaje individualizado<sup>13</sup>, que ha permitido alcanzar resultados similares a los obtenidos en otros ancianos más jóvenes, incluso en patologías complejas, con una buena supervivencia y calidad de vida a medio plazo<sup>14</sup>.

Este incremento en el número de intervenciones de mayor complejidad, a pacientes de mayor edad y con más comorbilidades se ha acompañado de un aumento del consumo de componentes sanguíneos en cirugía cardíaca<sup>15</sup>.

Por el contrario, las mejoras introducidas en la cirugía cardíaca han reducido la mortalidad asociada a los procedimientos, motivando que con el paso del tiempo el modelo tendiera a sobreestimar el riesgo. Por ello, en 2011 se actualizaron las variables y criterios incluidos en el EuroSCORE (Tabla 4), lo que permitió conservar la discriminación lograda inicialmente y mejorar su calibración<sup>8</sup>.

**Tabla 4. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II)**

Variables incluidas en el EuroSCORE II	
– Edad	– Angina clase IV CCS
– Sexo	– Función del ventrículo izquierdo
– Enfermedad pulmonar crónica	– Infarto agudo de miocardio reciente
– Arteriopatía extracardíaca	– Hipertensión pulmonar
– Movilidad limitada	– Grado de urgencia de la cirugía
– Cirugía cardíaca previa	– Peso de la cirugía
– Disfunción renal	– Cirugía sobre la aorta torácica
– Endocarditis activa	– Clase funcional NYHA
– Situación crítica preoperatoria	
– Diabetes insulino dependiente	

*Adaptado de Nashef et al., 2012<sup>8</sup>.*

Como ha sido mencionado con anterioridad, la cirugía valvular supone, con respecto al bypass coronario, un incremento de la complejidad quirúrgica y del riesgo hemorrágico sobre una población con una característica mayor proporción de pacientes de sexo femenino, con mayor deterioro de la capacidad funcional y frecuentes comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, que pueden ayudar a condicionar la mayor frecuencia de anemia preoperatoria observada y en definitiva la mayor frecuencia de transfusión<sup>15-18</sup> y mayor mortalidad<sup>19</sup> observada en pacientes con enfermedad valvular.

Dado que la patología valvular frecuentemente tiene un comportamiento evolutivo, la decisión sobre el momento adecuado para indicar la cirugía se basa en una valoración global del paciente que incluye su sintomatología, la evaluación cuantitativa de la gravedad de la enfermedad que confirme que los síntomas son atribuibles a la valvulopatía y la valoración de la mejoría hemodinámica esperable tras la cirugía. Otros factores que pueden condicionar la decisión y que deben ser considerados son la coexistencia de indicación para otro tipo de cirugía cardíaca, la morfología valvular y la sintomatología no atribuible a otra causa<sup>20</sup>.

La patología valvular está presente en el 2.5% de la población<sup>21</sup>, aunque su prevalencia se incrementa en paralelo al proceso de envejecimiento de la sociedad<sup>22</sup>. La estenosis aórtica y la regurgitación mitral son las lesiones valvulares más comunes, con una distribución de su prevalencia similar entre ambos sexos<sup>21</sup>. A pesar de ello, existen importantes diferencias entre ambos sexos en el diagnóstico, el tratamiento y los resultados, de tal forma que las mujeres tienen con mayor frecuencia una sola válvula afectada, una enfermedad más avanzada y sufren derivaciones tardías para la intervención quirúrgica con resultados menos favorables<sup>21</sup>.

La valvulopatía puede ser causa de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, o por el contrario, desarrollarse secundariamente como consecuencia de una disfunción ventricular existente<sup>21</sup>. De hecho, hasta el 14% de los pacientes atendidos en Atención Primaria con sintomatología de insuficiencia cardíaca tiene una valvulopatía moderada severa y la frecuencia llega al 21% en pacientes ingresados en el hospital por insuficiencia cardíaca<sup>23</sup>.

Entre 2010 y 2014 se realizaron 164.499 cirugías cardíacas en los 62 hospitales españoles, incluido el Hospital Universitario del Vinalopó, que representan el 90% de la actividad quirúrgica del país<sup>10</sup>. La tasa de cirugías con circulación extracorpórea por millón de habitantes y año en España fue de 428,5 (403,8 en la Comunidad Valenciana)<sup>10</sup>. De ellas, un total 52.537 se correspondieron con sustituciones únicas de válvula cardíaca o cirugías combinadas que incluyeron la sustitución de al menos una válvula cardíaca<sup>10</sup>.

## Anemia preoperatoria en cirugía cardíaca

La anemia afecta a un tercio de los pacientes candidatos a cirugía<sup>24</sup> y es aún más frecuente en el caso concreto de la cirugía cardíaca<sup>25,26</sup>, superando a la cirugía de prótesis de cadera o rodilla<sup>27</sup> que han sido uno de los ámbitos referentes en la introducción de alternativas a la transfusión de sangre y en el estudio y desarrollo de la gestión de la sangre del paciente.

Entre la población candidata a la cirugía cardíaca hay una elevada prevalencia de comorbilidades que comportan una mayor probabilidad de deficiencia de hierro como la insuficiencia cardíaca congestiva o la enfermedad renal crónica. Ambas contribuyen a que la deficiencia funcional de hierro sea la causa de anemia más frecuente en pacientes candidatos a cirugía cardíaca<sup>28</sup>. A lo anterior cabe sumar factores demográficos que caracterizan frecuentemente dicha población (como la edad avanzada y el sexo femenino) y otros de carácter nutricional, étnico y socio-económico<sup>16</sup>.

En consecuencia, la prevalencia de la anemia preoperatoria varía en función de las diferencias poblacionales en la distribución de esos factores etiológicos, de las diferencias en su manejo y del diferente tratamiento de la anemia preoperatoria en sí, lo que por sí solo justificaría la necesidad de adoptar e introducir el conjunto de medidas propias de la gestión de la sangre del paciente<sup>16</sup>. Es más, incluso el tipo de cirugía condiciona no solo la prevalencia sino también la distribución de causas específicas de anemia<sup>29</sup>.

De esta forma, en estudios diseñados para analizar esa variabilidad se ha encontrado diferencias intercentro en la prevalencia de anemia previa a cirugía cardíaca de entre el 22% y 30%<sup>30</sup> y entre el 23% y el 45%<sup>16</sup>.

La diferencia observada fue aún mayor de entre el 16% y el 54% en estudios de revisión<sup>31</sup> de la frecuencia reportada por diferentes artículos individuales en relación a las características concretas de su muestra, incluso a pesar de emplear el mismo criterio de la OMS para la definición de anemia<sup>32,33</sup>.

En cirugía cardíaca, se han identificado como factores asociados a la anemia preoperatoria: la cirugía valvular o combinada respecto a la cirugía única de bypass coronario<sup>15-18,27</sup>, el sexo femenino<sup>16,17,34</sup> (aunque en otros estudios<sup>35</sup> la anemia preoperatoria fue significativamente más frecuente en hombres), la edad avanzada<sup>11,16,17</sup>, la diabetes<sup>16,17,36</sup>, un mayor EuroSCORE<sup>16</sup> o un EuroSCORE de alto riesgo ( $\geq 4$ )<sup>17,37</sup>, la hipertensión arterial<sup>16</sup>, la cirugía no electiva<sup>36</sup>, un menor

índice de masa corporal<sup>16</sup>, una mayor creatinina basal o la enfermedad renal<sup>17,36</sup> y la deficiencia de hierro<sup>27,38</sup>.

Por otra parte, se ha relacionado una mayor hemoglobina (Hb) preoperatoria con el consumo de tabaco, el índice de masa corporal superior a 30 y la hipercolesterolemia<sup>17</sup>.

De forma complementaria, se ha descrito una intensa correlación entre el hematocrito (Hto) preoperatorio y el nadir del Hto tras la cirugía cardíaca y, en menor grado, entre este último y el sexo femenino, mayor edad, menor índice de masa corporal, mayor clase funcional de la NYHA e intervenciones de mayor complejidad (cirugía combinada valvular y bypass frente al bypass únicamente)<sup>39</sup>.

### Anemia preoperatoria, transfusión y morbimortalidad en cirugía cardíaca

La anemia preoperatoria es un factor de riesgo que muestra un efecto dosis dependiente para el aumento de morbilidad, la estancia hospitalaria, la mortalidad y el riesgo de transfusión en cirugía nocardíaca<sup>40-45</sup>. En ese mismo sentido, un meta-análisis<sup>46</sup> sobre 949.445 pacientes sometidos a diferentes cirugías ha asociado la anemia preoperatoria al fallo renal agudo, a la infección, a una mayor mortalidad temprana y a una mayor transfusión alogénica. En este meta-análisis se incluyeron 51.787 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, entre los que el 19.7% presentaban anemia preoperatoria y un incremento de riesgos similar al expuesto para la muestra global de cirugías al que se añadió una mayor probabilidad de ictus.

De forma paralela, múltiples estudios han identificado en el ámbito concreto de la cirugía cardíaca la asociación estadísticamente significativa entre la anemia preoperatoria y la transfusión con una mayor morbimortalidad<sup>15,35,36,47-52</sup>. Recientemente, un meta-análisis<sup>53</sup> sobre 18.165 pacientes concluyó que los pacientes anémicos sometidos a cirugía cardíaca tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos postoperatorios. También, se ha atribuido a la mejora de la Hb prequirúrgica un potencial efecto en la reducción observada en el tiempo del riesgo de transfusión en un centro hospitalario concreto<sup>49</sup>.

Dada esa triple asociación entre anemia, transfusión y resultados adversos tras la cirugía cardíaca, diversos autores han destacado en las últimas décadas la necesidad de confirmar si la anemia se comporta como un factor de riesgo independiente o si es un simple marcador de las patologías crónicas subyacentes y de la propia transfusión<sup>46,47</sup> y, por extensión de lo anterior, si la reversión de la anemia podría contribuir a la atenuación de la morbilidad observada<sup>16,46</sup>.

En este sentido, se ha propuesto que la anemia y la transfusión se comportan como factores de riesgo independientes pero aditivos<sup>17</sup> y que su efecto es de carácter sinérgico sobre la morbimortalidad asociada al procedimiento<sup>27,54,55</sup>. Así, la anemia incrementaría de forma independiente el riesgo de morbimortalidad y simultáneamente, y de forma aún más intensa, la probabilidad de transfusión, mientras que la transfusión estaría más estrechamente relacionada con el riesgo ajustado de morbimortalidad postoperatoria que el nivel preoperatorio de Hb o Hto por si solo<sup>56</sup>.

Por el contrario, hasta la fecha no se ha podido demostrar de forma inequívoca que con el tratamiento prequirúrgico de la anemia se subsane el riesgo sobre la mayor morbimortalidad asociada<sup>16,57</sup> más allá del beneficio de evitar la transfusión. Sin embargo, se considera que ello no debe disuadir de su tratamiento<sup>58</sup> y se ha resaltado el potencial beneficio de una visión multimodal que mejore la Hb preoperatoria y evite las condiciones relacionadas con la transfusión<sup>56</sup>. Por todo lo anterior, múltiples autores coinciden en la oportunidad de investigar el efecto de la optimización de la Hb preoperatoria antes de la cirugía cardíaca electiva<sup>39,56,59</sup> y se ha planteado la necesidad de incluir el Hto o la Hb preoperatoria en escalas de predicción de riesgo en cirugía cardíaca, como el *Society of Thoracic Surgeons (STS) predicted risk* o el EuroSCORE II<sup>56</sup>, dado que se ha comprobado la mejora del poder de predicción del riesgo considerando la anemia junto con el EuroSCORE II<sup>29</sup>.

### Riesgo de la transfusión en pacientes anémicos

La asociación entre la anemia preoperatoria y el incremento de riesgo de transfusión ha sido estudiada<sup>47,50,51,60,61</sup> estimándose un exceso de riesgo de transfusión de un 300%<sup>56</sup>.

Así, se ha evidenciado que entre los pacientes transfundidos hay una frecuencia de pacientes anémicos 3 veces superior a la encontrada en los no transfundidos<sup>51</sup>, y que la Hb preoperatoria media en los pacientes no transfundidos supera en 1.8mg/dl la del grupo transfundido<sup>62</sup>.

A modo de aproximación al análisis del impacto de la anemia prequirúrgica en el riesgo de transfusión en cirugía cardíaca, se ha reportado un porcentaje de transfusión alogénica en pacientes anémicos que fluctúa entre el 54.1%<sup>47</sup>, 63.9%<sup>16</sup>, 65.6% para Hb <10g/dl<sup>48</sup>, 79.8%<sup>35</sup>, el 80%<sup>50</sup> y el 88.5%<sup>63</sup>. Por el contrario la frecuencia en pacientes no anémicos en esos mismos estudios fue de 22.4%<sup>47</sup>, 36.6%<sup>16</sup>, 15.3%<sup>48</sup>, 46.4%<sup>35</sup>, 38%<sup>50</sup> y 32.5%<sup>63</sup>.

De forma paralela, se ha asociado un incremento de menor magnitud pero estadísticamente significativo del riesgo de transfusión de plaquetas (8%) y plasma (3%) en pacientes anémicos intervenidos de cirugía cardíaca<sup>64</sup>.

Una vez establecida la asociación entre anemia preoperatoria y un mayor riesgo de transfusión, varios estudios han coincidido en cuantificar en 1g/dl el descenso de Hb basal asociado con un incremento significativo del riesgo de transfusión, si bien el incremento observado en la frecuencia de transfusión varía de forma marcada (43%<sup>16</sup> y 11%<sup>64</sup>).

### Riesgo de morbimortalidad asociado únicamente a la anemia

Dado que la transfusión alogénica es una variable que puede interferir en la valoración del efecto de la anemia y Hb preoperatoria sobre la morbimortalidad asociada a la cirugía cardíaca, diversos estudios han analizado el riesgo asociado a la anemia sobre pacientes no transfundidos, confirmando el carácter de ambos como indicadores independientes de la morbilidad posoperatoria<sup>39,65,66</sup>.

Utilizando esa misma metodología, ha podido confirmarse la relación independiente entre el Hto preoperatorio y la mayor morbilidad asociada al bypass siempre que condicione un Hto inferior a 28% durante el periodo de circulación extracorpórea<sup>67</sup>.

En una revisión sistemática de estudios diseñados para confirmar la asociación independiente entre anemia preoperatoria y morbimortalidad tras cirugía cardíaca, al incluir la transfusión en el análisis multivariante<sup>25</sup> se identificaron 16 artículos, de los que en 15 se confirmó tal asociación (en uno de ellos solo para la mortalidad tardía) y solo en un estudio retrospectivo en pacientes intervenidos únicamente de bypass coronario sin empleo de bomba<sup>68</sup> la mayor mortalidad de los pacientes con anemia no alcanzó la significación estadística.

A los anteriores, cabe añadir estudios posteriores que han evidenciado que la anemia y la Hb o Hto preoperatorios se asocian de forma independiente con la morbimortalidad del procedimiento quirúrgico<sup>48,64,65,69-71</sup>.

Por último, en otros estudios<sup>72</sup> no se pudo comprobar que la Hb preoperatoria se comportara como un predictor independiente de morbimortalidad tras bypass coronario, dado que la asociación no fue estadísticamente significativa y podría ser justificada por la insuficiencia cardíaca congestiva y la función renal.

En la cuantificación de ese impacto se ha observado que reducciones en 1g/dl de Hb se asociaron con un incremento del 16% de la *odds* de mortalidad<sup>16</sup>, que reducciones en 5 puntos porcentuales de Hto preoperatorio se acompañaron de un aumento del 8% en la *odds* de mortalidad<sup>63</sup> y que incrementos de un punto en el Hto preoperatorio se asociaron a reducciones de la probabilidad de mortalidad y fallo renal<sup>56</sup>. También se ha señalado que cada descenso de un punto en el porcentaje de variación del hematocrito respecto del nivel preoperatorio condiciona aumentos del 1.5% de la mortalidad<sup>73</sup>.

### Morbilidad asociada a la anemia o al nivel de hemoglobina y/o hematocrito

La anemia preoperatoria se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones tras la cirugía cardíaca, como la insuficiencia renal aguda postoperatoria<sup>17,30,63,74,75</sup> o un menor filtrado glomerular postintervención a través de su influencia en el nadir de Hto postintervención<sup>39</sup> (de hecho se ha sugerido que la corrección de la anemia preoperatoria y la modificación de la homeostasis del hierro podría tener un potencial efecto preventivo sobre la insuficiencia renal aguda postcirugía<sup>39,56,74</sup>), el tiempo de ventilación mecánica prolongado<sup>39,50,63</sup>, la infección profunda de la herida esternal<sup>63</sup> o de otra focalidad<sup>50</sup>, el ictus<sup>17,42,54,63,66</sup>, la isquemia intestinal<sup>76</sup> u otras complicaciones gastrointestinales<sup>17</sup> y la mortalidad<sup>16,39,47,54,56,66,77,78</sup> (aunque no en todos los estudios fue estadísticamente superior en pacientes anémicos<sup>64</sup> o perdió la significación estadística en el estudio multivariante de la mortalidad temprana<sup>30,79</sup>).

Además, la anemia es uno de los cuatro ítems integrantes de la escala de fragilidad “*Essential Frailty Toolset (EFT)*” que se comporta como un fuerte predictor de mortalidad a los 30 días y al año de la cirugía valvular cardíaca<sup>80</sup>. Por ello, se ha considerado que la evaluación de la anemia y la fragilidad, puede contribuir al análisis del beneficio potencial atribuible a la cirugía de sustitución de válvula cardíaca, fundamental en el contexto del consentimiento informado de una medicina centrada en el paciente<sup>81</sup>. De hecho, se ha comprobado que la precisión del EuroSCORE mejoró con la adición de la anemia como un criterio extra<sup>54</sup>.

Por otro lado, el Hto preoperatorio está estrechamente vinculado al nadir de Hto en el postoperatorio y un menor nivel de este se ha asociado con un peor filtrado glomerular, un mayor nivel de troponina, mayor tiempo con soporte ventilatorio, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad<sup>39</sup>.



## Relación entre anemia y estancia hospitalaria

La asociación entre la anemia preoperatoria y el aumento estadísticamente significativo de la estancia hospitalaria en cirugía cardíaca ha sido reportada por diversos estudios<sup>16,17,39,64,75,77</sup>, y de forma paralela, se ha descrito un aumento de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes anémicos<sup>47,50,64,75</sup>.

En base a esa evidencia, se ha identificado como predictor independiente de la estancia a los descensos en un 5% del Hto preoperatorio<sup>63</sup> y a la reducción de 1g/dl de la Hb preoperatoria<sup>64</sup> con un descenso en la probabilidad de alta de ratio de 1.12 en el caso del alta hospitalaria y de 1.04 para el alta de la UCI.

Por el contrario, no parece que exista una asociación entre los niveles de Hb postoperatoria y la tasa de readmisiones tras el alta hospitalaria asociada a la cirugía<sup>82</sup>.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## Deficiencia de hierro preoperatoria en cirugía cardíaca

La deficiencia de hierro es la condición de salud en la que la disponibilidad de hierro, ya se acompañe o no de anemia, es insuficiente para las necesidades del organismo<sup>83</sup>. Esta situación puede producirse por insuficiente depósito de hierro (deficiencia absoluta) o por limitación de la disponibilidad del hierro en la médula ósea a pesar de su presencia en el sistema retículo-endotelial (deficiencia funcional)<sup>84</sup>.

La deficiencia de hierro es el déficit nutricional más frecuente<sup>85</sup> y se asocia a trastornos de elevada prevalencia como la insuficiencia cardíaca crónica, la enfermedad renal crónica, el cáncer y las enfermedades inflamatorias, lo que contribuye a que siga siendo la primera causa de anemia<sup>86</sup>, incluido el contexto previo a la cirugía cardíaca<sup>28</sup>.

El hierro no solo tiene un papel fundamental en la eritropoyesis, sino que su deficiencia afecta a otros procesos celulares incluyendo la inmunidad celular<sup>85</sup>, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la apoptosis y la reducción de la eficiencia miocárdica<sup>87</sup>.

La deficiencia de hierro puede estar causada por situaciones o enfermedades que ocasionen un incremento de las pérdidas, una limitación del aporte y un aumento de los requerimientos (Tabla 5) que, de mantenerse o intensificarse, pueden conducir a una anemia ferropénica. Por tanto, el estudio de las causas y su corrección son trascendentales para evitar la anemización<sup>26</sup>.

**Tabla 5.** Etiología de la deficiencia de hierro

Incremento de pérdidas	Limitación de aporte	Incremento de demanda
Flebotomías	Dieta inadecuada o pobre	Infancia, adolescencia y embarazo
– Analíticas	Malabsorción	Administración de eritropoyetina
– Hemodiálisis	– Resección gástrica	
Hemorragia	– Bypass duodenal	
– Cirugía	– Infección por <i>Helicobacter Pylori</i>	
– Trauma	– Enfermedad de Crohn	
– Otros sangrados	– Colitis ulcerosa	
	– Celiaquía	
	Fármacos	
	– Antiácidos	
	– Inhibidores bomba de protones	

*Adaptado de Muñoz et al., 2017<sup>85</sup>.*

Sin embargo, muchas veces el origen de la deficiencia de hierro asociada a una patología o contexto clínico es multifactorial como en la insuficiencia cardíaca, en la enfermedad renal

crónica y en la obesidad severa, donde a la elevación de los niveles de hepcidina se puede añadir una variada combinación de los factores etiológicos antes citados<sup>88,89</sup>.

En los últimos años se han incorporado al estudio de la deficiencia de hierro parámetros como la determinación de Hb de baja densidad  $>4\%$ <sup>28</sup> y la ratio entre los niveles séricos del receptor de la transferrina (sTfr) y el logaritmo de los niveles de ferritina (sTfr/log ferritina)  $>2$ , escasamente utilizados en la práctica clínica hasta el momento<sup>90</sup>.

Sin embargo, en la mayoría de los estudios y de las guías clínicas se siguen empleando para definir la deficiencia de hierro los parámetros clásicos de determinación de los niveles de ferritina, saturación de la transferrina y proteína C reactiva, por su fácil accesibilidad y por la falta de concreción del beneficio de emplear los nuevos parámetros<sup>87</sup>.

Así, en base a esas variables el perfil férrico normal incluiría unos niveles de ferritina entre 30 y 300  $\mu\text{g/L}$ , con un índice de saturación de la transferrina (IST) de entre el 20 y 50% y una proteína C reactiva  $<5\text{mg/l}$ . Por contraposición, los criterios que actualmente pueden considerarse para el diagnóstico de la deficiencia de hierro en pacientes quirúrgicos engloban diferentes estadios<sup>85</sup>:

1. Depósitos de hierro inadecuadamente bajos: una ferritina  $<100 \mu\text{g/L}$  que no permitiría garantizar la sostenibilidad de la eritropoyesis tras una cirugía.
2. Deficiencia de hierro absoluta: una ferritina  $<30 \mu\text{g/L}$  como único criterio o bien, en su lugar, la combinación de unos niveles de ferritina  $<100 \mu\text{g/L}$  junto con un IST  $<20\%$  y/o proteína C reactiva  $>5\text{mg/l}$ .
3. Deficiencia de hierro funcional o insuficiente capacidad de movilización de los depósitos de hierro: una ferritina entre 100 y 299  $\mu\text{g/L}$ <sup>91</sup> (o entre 100 y 499  $\mu\text{g/L}$  según otros autores)<sup>85</sup> junto con un IST  $<20\%$ .
4. Anemia por deficiencia de hierro: situación en el que la deficiencia de hierro con los criterios expuestos condiciona el desarrollo de anemia.

No obstante, cabe señalar que hasta alcanzar este consenso se ha comprobado una marcada heterogeneidad entre los niveles de ferritina empleados en la definición de deficiencia de hierro<sup>92</sup> y que tan solo el IST  $<20\%$  ha sido validado frente al estudio de los depósitos de hierro medular en el diagnóstico de deficiencia de hierro<sup>93</sup>.

De esta forma, en la última década se han propuesto diferentes guías de manejo de la deficiencia de hierro con puntos de corte de ferritina superiores a la asociada a una deficiencia de hierro

absoluta, tanto en el contexto de patologías médicas como la insuficiencia cardíaca como en el contexto quirúrgico asociado a una previsión de hemorragia significativa.

### Guías para la identificación y manejo de la deficiencia de hierro

Entre las recomendaciones recogidas en guías de diagnóstico y manejo de la deficiencia de hierro en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva, frecuentemente presente en pacientes candidatos a cirugía electiva de sustitución valvular cardíaca, se debe considerar:

1. 2017 American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America Focused Update of the 2013 ACC Foundation/AHA Guideline for the Management of Heart Failure<sup>91</sup>:

*“La administración de hierro intravenoso puede ser razonable para mejorar el estatus funcional y la calidad de vida, en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional NYHA II y III con deficiencia de hierro definida como ferritina <100 µg/L o bien ferritina entre 100 y 300 µg/L cuando el IST es <20 %.”*

2. Revisión crítica del manejo de la anemia en la insuficiencia cardíaca congestiva<sup>94</sup>:

En esta revisión se aconseja la administración de hierro intravenoso para mejorar el estatus funcional y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con clase funcional de la NYHA II-IV, con deficiencia de hierro definida por un IST <20% y ferritina <300 µg/L independientemente de la coexistencia de anemia.

Estas recomendaciones se basan en los resultados y conclusiones de múltiples estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca, en los que se comprobó que la deficiencia de hierro y no la anemia es un factor determinante de la calidad de vida asociada a la enfermedad<sup>95</sup>. Así, el tratamiento con hierro carboximaltosa no solo corrigió la deficiencia, sino que mejoró el nivel de Hb, la clase funcional de la NYHA y la calidad de vida<sup>96</sup>, y redujo la frecuencia de la anemia, la morbimortalidad y los reingresos<sup>96-98</sup>. Además, esa mejora se produjo también en pacientes sin anemia<sup>99,100</sup>, con un incremento medio de 1g/dl de Hb en el grupo tratado<sup>99</sup>, hasta el punto de que el tratamiento de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca crónica asociada o no a la anemia se ha considerado coste-efectivo<sup>101</sup>.

Paralelamente, en otros contextos clínicos como la enfermedad renal crónica y la enfermedad inflamatoria intestinal, se han establecido consensos para el diagnóstico y manejo de la

deficiencia de hierro, con idénticos criterios analíticos a los expuestos para la insuficiencia cardíaca crónica<sup>83</sup>.

Entre las guías clínicas propuestas para el diagnóstico y manejo de la deficiencia de hierro en el contexto quirúrgico, siguiendo un orden cronológico que permita valorar la evolución temporal de las recomendaciones, cabe destacar:

1. Consenso de la Network for Advancement of Transfusion Alternatives (NATA) 2008<sup>102</sup>:

En este consenso se consideró una buena práctica la administración de hierro oral o intravenoso, dependiendo de la presencia de comorbilidades y del tiempo disponible hasta la cirugía, a los pacientes no anémicos con ferritina <100µg/L, o bien, con ferritina 100-300 µg/L junto con un índice de saturación de transferrina <20%, que requieran una cirugía con una expectativa de hemorragia >1500 ml (caída de Hb 3-5g/dl).

2. Guías NATA para el manejo de la anemia en cirugía ortopédica electiva 2011<sup>103</sup>:

En esta guía clínica se recomienda considerar un estudio causal de la anemia e iniciar tratamiento con hierro en pacientes con anemia y deficiencia de hierro por niveles de ferritina <30 µg/L y/o un IST <20% (con administración intravenosa en caso de intolerancia al tratamiento oral o disponibilidad de un tiempo reducido antes de la cirugía).

3. Consenso internacional Anaesthesia 2017<sup>85</sup>:

En este consenso se incluye como recomendación para la mejor práctica clínica la administración de hierro oral en pacientes anémicos con deficiencia de hierro (ferritina <30µg/L, o bien, IST <20% con ferritina <100 µg/L), o la administración intravenosa en pacientes que no respondan al tratamiento oral o en los que la cirugía este planificada en menos de 6 semanas tras considerar el beneficio riesgo de posponer la cirugía. También aconseja la administración de 500 mg de hierro intravenoso a pacientes con deficiencia de hierro sin anemia candidatos a cirugía programada en menos de 4 semanas y asociada a un alto riesgo de anemia postoperatoria.

Este déficit de estandarización de los criterios diagnósticos entre las diferentes guías o contextos clínicos ha facilitado que la deficiencia de hierro haya sido frecuentemente infra diagnosticada e infra tratada<sup>104</sup>. A ello ha contribuido también, que frecuentemente sea asintomática o se asocie a síntomas inespecíficos o no distinguibles de los propios de la enfermedad subyacente y que no sea una condición que, a menudo, sea percibida como asociada a la necesidad de iniciar un tratamiento, a pesar de que en la última década numerosos estudios han puesto en evidencia

su influencia en la evolución, pronóstico y capacidad funcional asociada a la patología que acompañe<sup>104</sup>.

De esta forma, se ha identificado como clave para el diagnóstico y manejo de la deficiencia de hierro, considerar que las concentraciones normales de ferritina no excluyen la deficiencia de hierro ni el beneficio asociado a su administración<sup>105</sup>: mejorar los síntomas, evitar el desarrollo de anemia y beneficiar a los candidatos a cirugía de alto riesgo hemorrágico. Además, se ha señalado que las dosis bajas o moderadas de hierro oral son eficaces, aunque deben mantenerse durante meses para lograr la corrección de la anemia y superar la deficiencia de hierro<sup>105</sup>. Por ello, la administración de hierro intravenoso no debería restringirse a la anemia severa y su uso sería apropiado en caso de intolerancia, sangrado activo, procesos inflamatorios intercurrentes o ante la necesidad de corregir la Hb sin demora<sup>105</sup>.

### Estudios sobre el impacto de la deficiencia de hierro

En las últimas décadas se ha estudiado ampliamente la relevancia de la deficiencia de hierro y su manejo en el contexto no quirúrgico<sup>83,96-100,106,107</sup> y también en el ámbito de la cirugía mayoritariamente no cardíaca<sup>108-115</sup>, lo que ha permitido alcanzar consensos para la optimización de la Hb preoperatoria<sup>85</sup>.

En cirugía cardíaca la deficiencia de hierro puede detectarse en el preoperatorio dada la frecuente coexistencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca (donde la deficiencia de hierro está presente en el 60% de los pacientes<sup>93</sup>) o la enfermedad renal crónica y acentuarse por las frecuentes flebotomías para analíticas, la inflamación o la hemólisis<sup>26</sup>.

A pesar de ello, solo en los últimos años se ha diseñado estudios sobre la frecuencia e impacto de la deficiencia de hierro en la cirugía cardíaca. Debido al reducido número de estudios en cirugía cardíaca y a sus limitaciones de diseño, se considera preciso definir el efecto de la administración preoperatoria de hierro intravenoso<sup>25,116</sup>, lo que ha contribuido a que no se haya extendido la optimización de la Hb preoperatoria hasta fechas recientes<sup>56,117,118</sup>.

Del reducido número de estudios orientados al análisis de la deficiencia de hierro en cirugía cardíaca, se puede concluir que la deficiencia absoluta de hierro es menos frecuente en cirugía cardíaca que en el preoperatorio de otras cirugías como la ortopédica y de cáncer colorrectal<sup>27</sup>.

La frecuencia de la deficiencia de hierro reportada en cirugía cardíaca ha oscilado entre el 33%<sup>119</sup>, 37%<sup>38</sup>, 39.4%<sup>120</sup>, 42.6%<sup>27</sup> y el 47.2%<sup>28</sup>, en función de los criterios empleados para su definición, los criterios de selección y el tipo de cirugía incluida en la muestra. La deficiencia fue

más frecuente en pacientes anémicos que en aquellos sin anemia<sup>27,38,119</sup> y se asoció a cifras de Hb inferiores<sup>28,119</sup> y a una mayor frecuencia de sexo femenino que aquellos con anemia de otra etiología<sup>119</sup>. Además, en pacientes anémicos la deficiencia de hierro se asoció a un mayor riesgo de transfusión y fatiga postoperatoria<sup>38</sup>, mientras que en pacientes sin anemia<sup>120</sup> no se encontró un incremento significativo del porcentaje de pacientes transfundidos, de la estancia hospitalaria ni del nadir de Hb postoperatoria.

Para valorar los resultados de los estudios sobre deficiencia de hierro en cirugía cardíaca se debe considerar la variabilidad de los criterios de selección empleados y las limitaciones en su diseño. El estudio retrospectivo de Abraham et al.<sup>119</sup> sobre 442 pacientes intervenidos de bypass o sustitución valvular empleó como definición de deficiencia absoluta de hierro un nivel de ferritina  $<30 \mu\text{g/L}$  y para la deficiencia funcional un nivel de ferritina entre 100 y 300 con un IST inferior a 20%. Por su parte, el estudio prospectivo de Piednoir et al.<sup>38</sup> incluyó 100 pacientes sucesivos y utilizó como definición de deficiencia de hierro una ferritina  $<80 \mu\text{g/L}$ , o bien una ferritina entre 80 y 150 junto con un índice de saturación de transferrina  $<20\%$ , en caso de unos niveles de proteína C reactiva  $<5\text{mg/l}$ , o bien un  $\text{sTfr}/\log$  ferritina  $>0.7$  si la proteína C reactiva era  $>5\text{mg/l}$ . El estudio retrospectivo de Miles et al.<sup>120</sup> incluyó 277 pacientes sin anemia intervenidos de bypass o sustitución valvular única y utilizó como definición de deficiencia de hierro una ferritina  $<100 \mu\text{g/L}$ , o bien, una ferritina entre 100 y 300 con un IST  $<20\%$  y/o una proteína C reactiva  $>5 \text{mg/ml}$ . El estudio retrospectivo de Muñoz et al.<sup>27</sup> incluyó 2884 pacientes de diversas cirugías (691 cardíacas) y utilizó como definición de deficiencia absoluta de hierro una ferritina  $<30 \mu\text{g/L}$ , o bien, una ferritina  $<100 \mu\text{g/L}$  en caso de IST  $<20\%$  o proteína C reactiva  $>5\text{mg/l}$ . Por último, el estudio prospectivo de Hung et al.<sup>28</sup> sobre 165 pacientes anémicos consideró como definición de deficiencia absoluta de hierro una ferritina  $<15 \mu\text{g/L}$  en mujeres y  $<22 \mu\text{g/L}$  en hombres y como deficiencia funcional una Hb de baja densidad  $>4\%$ .

Además, en pacientes anémicos se ha asociado la microcitosis con una menor cifra de Hb<sup>35,121</sup>. En ambos casos, no se incluyó consideración alguna sobre el perfil de hierro o sobre su posible deficiencia y, con esa limitación, llegaron a resultados contrapuestos respecto del significado de la asociación. Así, en el primero acompañó de una mejor evolución con menor morbilidad y menor porcentaje de pacientes transfundidos, mientras que en el segundo, se observó una mayor frecuencia de transfusión.

## Terapia transfusional en cirugía cardíaca

La transfusión es una práctica frecuente en cirugía cardíaca para la que se ha llegado a destinar más del 10% de la sangre transfundida en un año en los EEUU<sup>122</sup>. De hecho, es la modalidad quirúrgica que más concentrados de hematíes transfunde, superando el 22% de unidades empleadas en cirugía<sup>123</sup> y el 6% del total transfundido en el Reino Unido<sup>124</sup>.

La tendencia de consumo observada en los últimos registros publicados en los EEUU siguió siendo globalmente ascendente en el periodo 1999-2010<sup>15</sup>, con elevadas tasas de transfusión que superan como media al 50% de los pacientes operados<sup>18,125,126</sup>.

## Factores predictores de transfusión en cirugía cardíaca

En el apartado referido a la anemia preoperatoria en cirugía cardíaca se ha expuesto la estrecha relación entre los niveles de Hb o presencia de anemia preoperatoria y la transfusión.

En base a ello, no debe extrañar que gran parte de los factores asociados a la anemia preoperatoria enumerados en aquel apartado, se hayan identificado también como predictores de un mayor riesgo de transfusión en cirugía cardíaca: sexo femenino<sup>15,34,36,51,127,61</sup>, bajo índice de masa corporal<sup>36,49,60</sup>, insuficiencia renal<sup>15,36</sup> (o la elevación de la creatinina basal<sup>128,129</sup>), edad (se ha asociado con el riesgo de transfusión<sup>47,60,61</sup> y con el volumen relativo transfundido<sup>51</sup>), diabetes<sup>15</sup>, cirugía urgente<sup>60,128,61</sup>, cirugía valvular o combinada frente a la cirugía únicamente de bypass<sup>15,18,47,60,128</sup> (o la de sustitución valvular frente a cirugía de reparación valvular<sup>62</sup>), etnia diferente a la caucasica<sup>15</sup> y EuroSCORE elevado<sup>47,49</sup>.

A esos factores se han de sumar aquellos específicos y asociados exclusivamente a un mayor riesgo de transfusión como el uso de la bomba de circulación extracorpórea<sup>130,61</sup> (o el tiempo que esta se ha empleado<sup>49,60</sup>), un balance de fluidos positivo en las 6 horas siguientes a la cirugía<sup>49</sup> (aunque diferentes estrategias en la perfusión para reducir la hemodilución no influyeron en el riesgo de transfusión<sup>36</sup>), la antiagregación<sup>51,60,128</sup>, la cirugía cardíaca previa<sup>60,128,61</sup>, la coagulopatía<sup>15,129</sup>, los antecedentes de hepatopatía<sup>15,60</sup>, el volumen de la hemorragia<sup>51</sup>, la clase funcional de la NYHA III-IV y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 30%<sup>60</sup>, las diferencias en la práctica transfusional (en ensayos clínicos multicéntricos la indicación liberal con Hb <9g/dl, se acompañó de un 92.2% de pacientes transfundidos frente al 53.4% del grupo con indicación restrictiva con Hb <7g/dl<sup>126</sup>).

Se han propuesto diversos indicadores o scores para la estimación del riesgo transfusional a partir de variables clínicas y quirúrgicas identificables en el preoperatorio de la cirugía



cardíaca<sup>131</sup>. Todos ellos coinciden en incluir la Hb o Hto preoperatorios, añadiendo en muchos casos el filtrado glomerular preoperatorio como una segunda variable potencialmente modificable antes de la cirugía.

Se ha atribuido a estos indicadores la capacidad de seleccionar grupos de alto riesgo transfusional y de permitir el análisis de las diferencias entre diferentes poblaciones. Queda por delimitar el impacto de su incorporación a la práctica clínica diaria y su utilidad para mejorar el manejo de los pacientes y sus resultados<sup>131</sup>.

### Variabilidad de la transfusión en cirugía cardíaca

En relación a esa diversidad de factores con influencia en la tasa transfusional, numerosos estudios han resaltado la elevada variabilidad intercentro observada en la práctica transfusional en diferentes ámbitos geográficos, sin que esta variabilidad se puede justificar únicamente por diferencias en la prevalencia de la anemia preoperatoria<sup>16</sup> o el nivel de Hto preoperatorio<sup>132</sup>.

Analizando aquellos estudios específicamente diseñados para estudiar esa variabilidad intercentro en la práctica transfusional cabe destacar que, aunque el porcentaje de receptores de concentrados de hematíes superó de media el 50%, osciló entre el 9 y el 100% en un estudio multicéntrico que incluyó 16 países<sup>133</sup> y entre el 7,8% y el 92,8% en un estudio sobre 102.470 pacientes intervenidos de bypass coronario en 798 hospitales de EEUU<sup>125</sup>.

Esta variabilidad ha seguido siendo significativa en estudios más recientes, fluctuando entre el 13% y el 95% en 25 centros del Reino Unido e Irlanda (5.389 pacientes)<sup>18</sup>, del 22% al 67% en 25 hospitales en Australia (42.743 pacientes)<sup>134</sup>, del 31% al 60% en 12 hospitales del Reino Unido (19.063 pacientes)<sup>16</sup>, del 13% al 60% en 10 centros de EEUU (8.141 pacientes)<sup>135</sup> y del 37% al 63% en 18 hospitales en Austria (777 pacientes)<sup>136</sup>. Además, este último intervalo de variabilidad no disminuyó tras 10 años de seguimiento del benchmarking en Austria (entre el 42% y el 65%)<sup>51</sup>.

También la variabilidad intercentro fue mayor en cirugías complejas: combinación de reparación o sustitución valvular con bypass cardíaco entre el 13% y el 95%, cirugía valvular aislada entre el 22 y el 78% y bypass cardíaco aislado entre el 22 y el 67%<sup>18</sup>.

Además, la variabilidad intercentro en la práctica transfusional fue más marcada en el grupo de receptores de menos de 5 concentrados de hematíes<sup>134,137</sup> y también afectó a la media de unidades de hematíes transfundidas por paciente, que osciló entre 0 y 4 unidades<sup>132</sup>, y al porcentaje de pacientes transfundidos de plasma fresco congelado y plaquetas. La variabilidad en estos dos últimos componentes osciló según los estudios entre el 0% y el 97,5% para el

plasma y el 0,4% y 90,4% en las plaquetas<sup>125</sup>, entre el 0 y el 36%<sup>132</sup>, entre el 7 y el 57%<sup>18</sup> y más recientemente entre el 11% y el 48% para el plasma y entre el 11% y el 39% para las plaquetas<sup>134</sup>.

A partir de estudios observacionales, muchas veces retrospectivos y con resultados en ocasiones dispares, se han identificado como factores asociados a esta variabilidad: la experiencia del cirujano<sup>138</sup>, el número de intervenciones anuales (a menor número mayor variabilidad)<sup>15,125</sup>, diferencias en el grado de cumplimiento de las guías internacionales sobre perfusión, anestesia y cirugía<sup>139</sup>.

Otros factores que también se han propuesto como factores que pueden influir en la variabilidad intercentro son: las diferencias en el soporte transfusional por la escasa evidencia en la práctica transfusional en cirugía cardíaca<sup>18</sup>, la práctica de transfusión en múltiples pares frente a transfusión única<sup>51</sup>, las diferencias en la restricción de las indicaciones<sup>51</sup>, la falta de homogeneidad en el tratamiento de la anemia preoperatoria y en otras medidas efectivas de gestión de la sangre del paciente<sup>51</sup>.

Por último, los resultados son dispares respecto a distintas variables cuyo estudio se ha considerado de interés: diferencias en la ubicación geográfica del hospital<sup>125</sup> y en su carácter académico<sup>125</sup> que no se han objetivado en otros estudios (ni por la localización urbana o no<sup>15</sup>, ni por el tamaño<sup>15</sup> o el carácter universitario del centro hospitalario<sup>15,134</sup>).

### Relación entre transfusión y morbimortalidad

En el ámbito de la cirugía no cardíaca se considera la transfusión un factor de riesgo independiente y aditivo para resultados negativos<sup>40,41,140-143</sup>.

En la cirugía cardíaca, múltiples estudios han comprobado la relación entre transfusión y mayor morbimortalidad postoperatoria<sup>17,47,60,62,144-148,61</sup> y ya se ha apuntado en anteriores apartados su potencial efecto sinérgico con la anemia preoperatoria. Sin embargo, se debe considerar que estudios limitados a receptores de tan solo 1 ó 2 unidades obtuvieron resultados opuestos en probable relación con la multitud de factores con influencia tanto en la indicación de la transfusión como en la morbimortalidad<sup>149-151</sup>.

También y aunque parece prevalecer la práctica transfusional restrictiva frente a la liberal en base a su no inferioridad en los resultados tras la cirugía<sup>55,152-156</sup>, la restricción de la transfusión no está exenta de riesgos en cirugía cardíaca y han sido publicado resultados divergentes o que generan incertidumbre sobre la morbimortalidad asociada a una indicación restrictiva frente a una liberal con un mayor porcentaje de pacientes transfundidos<sup>126,157</sup>. Por ello, este punto sigue

siendo objeto de investigación<sup>158</sup> con el fin de identificar grupos que se beneficien de una u otra estrategia o incluso para definir indicadores que faciliten un abordaje individualizado<sup>159</sup>. De hecho, se ha planteado la oportunidad de sustituir el paradigma de “uso restrictivo” por el de “uso óptimo o adecuado”, transfundiendo la cantidad mínima necesaria para revertir los síntomas y signos de hipoxia y alcanzar un nivel seguro de Hb en función de las características clínicas de cada paciente en ese momento<sup>160</sup>.

Además, la asociación entre transfusión y mortalidad no se ha evidenciado en todos los estudios<sup>161</sup> o no se ha podido desligar del efecto pronóstico negativo de comorbilidades o del mayor índice de predicción de riesgo de mortalidad de la Sociedad de cirujanos torácicos en pacientes transfundidos<sup>62</sup>.

Del análisis de los factores asociados a la mayor mortalidad observada en pacientes transfundidos (mayor edad, sexo femenino, cirugía no electiva, empleo de bomba, menor Hto preoperatorio y nadir de Hto durante el bypass), se desprende su efecto en el contexto de una compleja interrelación con factores propios del paciente y relacionados con la presencia de comorbilidades<sup>61</sup>, a lo que cabe añadir aquellos asociados al criterio y práctica transfusional aplicada.

Así, para explicar esa relación se ha apuntado al efecto de la transfusión en la inmunomodulación, la sobrecarga circulatoria, la lesión pulmonar aguda producida por transfusión y a su mayor riesgo en población de mayor edad y con presencia de comorbilidades<sup>31</sup>.

Entre las complicaciones que se han asociado a la transfusión de forma dosis dependiente destaca la mortalidad, el fallo renal, el soporte ventilatorio prolongado, la infección y los eventos neurológicos y cardíacos<sup>61,144</sup>, asociándose a su vez estos últimos a la necesidad de aplicar balón intracardíaco, de reintroducir en bomba cardiopulmonar y a la administración de dos o más fármacos inotrópicos en las primeras 48 horas<sup>148</sup>.

De forma paralela, la transfusión de sangre se ha asociado en diversos estudios a un aumento significativo de la estancia hospitalaria<sup>47,62,146,61</sup>.

## Gestión de la Sangre del Paciente en cirugía cardíaca

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un uso racional de la sangre que reduzca las transfusiones inadecuadas aplicando prácticas clínicas seguras e idóneas como la gestión de la sangre del paciente<sup>162</sup>.

La gestión de la sangre del paciente es un enfoque multidisciplinario, multimodal e individualizado basado en la evidencia<sup>163</sup>, que tiene por objetivo la optimización de la atención de los pacientes que podrían necesitar una transfusión con el fin de disminuir su exposición a la sangre alogénica, reducir las complicaciones y mejorar los resultados tras la cirugía<sup>117</sup>.

Este concepto incluye todos los aspectos de la evaluación del paciente y del tratamiento clínico, con especial énfasis en la prevención que, en el contexto de una correcta indicación de la transfusión, influyen en los tres pilares de la gestión de la sangre del paciente<sup>40,163</sup>: la optimización de la masa de glóbulos rojos (detectando y tratando la anemia), la reducción de la hemorragia y las pérdidas perioperatorias y la mejora de la tolerancia del paciente a la anemia.

Cada pilar está dirigido a asegurar uno de los tres factores de riesgo predictores de resultados adversos tras la cirugía: la anemia preoperatoria, la hemorragia y la transfusión<sup>40</sup>.

Se ha destacado que esa visión global y multimodal puede ser la más efectiva en un contexto donde cada vez es más evidente la interrelación e interdependencia de esos factores con impacto en la evolución postoperatoria de los pacientes<sup>59</sup>, resaltando el potencial beneficio de mejorar la Hb preoperatoria y de evitar las condiciones que suponen un riesgo para la transfusión, sin ello suponga efectos negativos sobre la calidad de la atención a los pacientes ni sobre los resultados<sup>164</sup>.

En los últimos años ha quedado demostrada la aplicabilidad y efectividad de la gestión de la sangre del paciente en la práctica clínica a gran escala, tras un periodo de implantación relativamente breve<sup>165</sup>, que adquiere mayor relevancia si se tiene en cuenta que esto sucede a pesar de un desarrollo incompleto y parcial de las medidas que potencialmente engloba<sup>117</sup>. Su impacto positivo ha permitido una reducción significativa del porcentaje de pacientes con anemia preoperatoria en cirugía electiva (al identificar la anemia y la deficiencia de hierro semanas antes de la cirugía<sup>166</sup>), el porcentaje de pacientes transfundidos<sup>117,163,167</sup>, las complicaciones clínicas<sup>117,163,168</sup>, la mortalidad asociada<sup>163,168</sup>, los costes directos<sup>117</sup> e incluso su potencial en la mejora de la costefectividad<sup>163,168</sup>.

En la Tabla 6 se resume las medidas efectivas en cirugía electiva en función de la secuencia temporal para su incorporación:

**Tabla 6.** Contexto temporal de las medidas efectivas en la gestión de la sangre del paciente

Preoperatorio	Intraquirúrgico	Postoperatorio
<b>Pilar I: Manejo de la anemia</b>		
– Estudio 2-4 semanas antes	– Minimizar tiempo quirúrgico	– Tratamiento anemia postcirugía: hierro, EPO...
– Identificar y controlar comorbilidades		– Controlar interacciones farmacológicas
– Diagnosticar deficiencias de hierro, vitamina b12 y fólico		
– Derivación para pruebas complementarias		
– Tratamiento: hierro, EPO...		
– Valorar beneficio-riesgo de posponer cirugía		
<b>Pilar II: Manejo de la hemorragia</b>		
– Identificar pacientes de alto riesgo hemorrágico	– Control homeostasis: temperatura, pH, etc..	– Control clínico
– Minimizar analíticas	– Test intraquirúrgico	– Control hemorragia
– Revisión fármacos	– Recuperador celular	– Minimizar analíticas
– Planificación procedimiento	– Optimización técnica quirúrgica	– Optimizar anticoagulación
	– Fármacos: antifibrinolíticos...	– Recuperador celular
	– Transfusión autóloga y métodos de ahorro de sangre	
<b>Pilar III: Mejora de la tolerancia del paciente a la anemia</b>		
– Identificar y optimizar la reserva fisiológica	– Monitorización hemodinámica	– Minimizar consumo de oxígeno
	– Optimizar tolerancia cardiopulmonar	– Garantizar aporte tisular de oxígeno
		– Evitar transfusiones innecesarias

*Modificado de Butcher et al., 2018<sup>57</sup>; Leahy et al., 2017<sup>163</sup>.*

La implantación de los programas de gestión de la sangre del paciente en la cirugía cardíaca está especialmente justificada<sup>117</sup> por la elevada prevalencia de anemia preoperatoria, el volumen de las pérdidas perioperatorias, la alta tasa de transfusiones<sup>122</sup> y la elevada variabilidad observada en la práctica transfusional<sup>132</sup>, que hacen de ella la cirugía de mayor consumo de sangre<sup>123</sup>.

La efectividad de la gestión de la sangre del paciente se ha demostrado en diversos estudios específicamente diseñados en el ámbito de la cirugía cardíaca<sup>169</sup>, logrando reducir el porcentaje de pacientes transfundidos de forma significativa<sup>70,71,170</sup>, mejorar resultados<sup>117</sup> y alcanzar la coste efectividad<sup>171</sup>.

La cirugía de sustitución valvular debe considerarse objetivo prioritario para la aplicación y evaluación del impacto de las buenas prácticas de la gestión de la sangre del paciente, por su potencial en la optimización de la práctica transfusional y en la mejora de los resultados en salud (minimizando las complicaciones y racionalizando el empleo de los recursos), dado que como se ha expuesto con anterioridad, se caracteriza, frente a la cirugía de bypass coronario, por su mayor complejidad, frecuencia de anemia preoperatoria, porcentaje de pacientes transfundidos y variabilidad intercentro en el riesgo de transfusión.

### Buenas prácticas en la preservación de la sangre del paciente en cirugía cardíaca

Entre 2007 y 2011 *“The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists”* preconizó, como mejor práctica clínica, la aplicación individualizada de medidas de ahorro de sangre en la cirugía cardíaca dentro de programas de ahorro de sangre multidisciplinarios<sup>122,172</sup>.

Entre las recomendaciones que incluyeron dichas guías cabe destacar la administración de eritropoyetina y hierro en el preoperatorio de pacientes con anemia o en alto riesgo de desarrollarla, tras una valoración individual del beneficio-riesgo. La falta de adherencia a sus recomendaciones limitó su impacto en la práctica clínica<sup>139</sup> y supuso frecuentemente la falta de aplicación de medidas de mejora de la Hb preoperatoria<sup>117</sup>.

En 2008 la guía de consenso de la NATA<sup>102</sup> sobre el tratamiento con hierro intravenoso consideró una buena práctica la administración de hierro oral o intravenoso, dependiendo de la presencia de comorbilidades y del tiempo disponible hasta la cirugía, a los pacientes no anémicos con ferritina <100µg/L, o bien, con ferritina 100-300 µg/L junto con un índice de saturación de transferrina <20%, que requieran una cirugía con una expectativa de hemorragia >1500 ml (caída de Hb 3-5g/dl).

Por su parte, en 2012 las sociedades españolas de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR); Farmacia Hospitalaria (SEFH), Hematología y Hemoterapia (SEHH), Transfusión Sanguínea (SETS), Trombosis y Hemostasia (SETH) y Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), avalaron la actualización del documento Sevilla<sup>173</sup>, con la finalidad de

generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia clínica sobre la indicación de alternativas a la transfusión alogénica. Este documento incluyó entre las recomendaciones para la cirugía cardíaca el uso de recuperador intraoperatorio y la administración de ácido tranexámico, y entre las sugerencias la administración de hierro intravenoso en el postoperatorio. Sin embargo, no incluyó expresamente a la cirugía cardíaca en la sugerencia sobre la administración preoperatoria de hierro intravenoso, a pesar de vincularla a cirugías con alto riesgo de producir anemia y la limitó al ámbito de la cirugía traumatológica, ginecológica y digestiva.

De esta forma, y aun cuando en el año 2012 en España el 80% de los hospitales disponía de un programa de ahorro de sangre para la cirugía cardíaca, tan solo el 39.5% de los hospitales utilizaba un protocolo específico de mejora de la Hb preoperatoria con hierro intravenoso y solo el 28% incluía el uso eritropoyetina<sup>118</sup>. Todo ello se produjo a pesar de que esos mismos expertos recomendaban, en aquella época, administrar hierro oral o intravenoso en función del tiempo disponible hasta la cirugía a pacientes no anémicos candidatos a cirugía de alto riesgo hemorrágico<sup>174</sup>.

En 2013 la guía de la Sociedad Europea de Anestesiología<sup>175</sup> recomendaba el estudio de la anemia 4 a 8 semanas antes de la cirugía de alto riesgo hemorrágico, el tratamiento adaptado a la etiología de la anemia y el tratamiento de la deficiencia de hierro con suplementos orales o intravenosos.

En 2015 la guía NICE para la transfusión<sup>176</sup> incluyó entre sus recomendaciones para la cirugía cardíaca el empleo del recuperador y la administración de ácido tranexámico. Además, de forma genérica y sin especificar el tipo de cirugía concreta, recomendó la evaluación clínica tras cada unidad transfundida (en lugar de tras la administración de un número superior de unidades) y la administración de hierro intravenoso antes o después de la cirugía en pacientes con deficiencia funcional de hierro y en pacientes con anemia por deficiencia de hierro (cuando por la programación de la cirugía no sea esperable que el hierro oral sea efectivo).

Gracias a esta evolución en las recomendaciones de las guías clínicas, la administración preoperatoria de hierro ha sido cada vez más frecuente<sup>177</sup> hasta ser considerada como el tratamiento más apropiado para una mayoría de pacientes con cirugía cardíaca electiva<sup>169</sup>. Esa evolución también ha dado preferencia a la administración intravenosa frente a la oral en la cirugía de alto riesgo hemorrágico<sup>175,178</sup>.

A pesar todo, en la actualidad se sigue considerando necesario mejorar el grado de evidencia de dicha recomendación en cirugía cardíaca, profundizando en el estudio de su impacto en la mejora de la Hb, de los resultados y de las complicaciones tras la cirugía cardíaca<sup>169</sup>.

En la **Tabla 7** se presenta el conjunto de buenas prácticas para la gestión de la sangre del paciente aplicables en la cirugía cardíaca electiva.

**Tabla 7:** Buenas prácticas de preservación de la sangre en cirugía cardíaca electiva

Intervenciones	Recomendaciones
<b>Preoperatorio:</b>	
Mejora de Hb:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Estudio analítico al menos 4 semanas antes de la cirugía</li> <li>– Controlar comorbilidades</li> <li>– Estudio causal de anemia y deficiencia de hierro</li> <li>– Valorar beneficio-riesgo de posponer cirugía con Hb subóptima (Hb &lt;13g/dl)</li> <li>– Tratamiento precoz de la anemia y/o de la deficiencia de hierro</li> <li>– Hierro oral/iv si cirugía &lt; 6-8 semanas en anemia con deficiencia de hierro<sup>85</sup></li> <li>– Hierro oral/iv si cirugía &lt; 4 semanas en deficiencia de hierro sin anemia<sup>85</sup></li> <li>– Hierro iv y eritropoyetina en anemia con secuestro de hierro<sup>85</sup></li> </ul>
Reducción hemorragia:	– Discontinuación protocolizada de antiagregantes y anticoagulantes
Autotransfusión predepósito:	– Fenotipos infrecuentes
<b>Intraoperatorio:</b>	
Agente hemostático	– Ácido Tranexámico y agentes hemostáticos locales
Tratar defectos específicos:	– Complejo protrombínico, plasma fresco congelado, plaquetas y Novoseven®
Reducción impacto cirugía:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sin bomba si es factible (by pass)</li> <li>– Cirugía mínimamente invasiva si es factible</li> </ul>
Reducción impacto by pass:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Circulación extracorpórea mínimamente invasiva</li> <li>– “Priming” retrógado autólogo</li> <li>– Hemodilución normovolémica</li> </ul>
Reevaluación y guía indicación	– “Point of care test”
Recuperador	– Recuperador intraoperatorio
<b>Posoperatorio:</b>	
Evitar pérdidas:	– Minimizar pérdidas iatrogénicas de sangre
Evitar transfusión innecesaria:	– Reevaluación tras cada unidad transfundida
Recuperador:	– Recuperador postcirugía
Mejora de Hb:	– Administración de hierro

Modificado de Blaudszun et al., 2018<sup>169</sup>; Dhir et al., 2017<sup>55</sup>.

Las medidas para la mejora de la Hb deben implantarse en la práctica clínica evitando algunos errores comunes en el tratamiento preoperatorio con hierro<sup>179</sup> como administrar hierro intravenoso en cualquier tipo de anemia (ya que no está indicado en ausencia de un déficit absoluto o funcional de hierro) o esperar que el incremento de Hb se produzca en 24-48 h tras el tratamiento con hierro intravenoso (dado que precisa al menos 7 a 10 días para aumentar cerca de 1 punto la Hb).



## Optimización de la masa eritrocitaria en cirugía cardíaca.

El desarrollo de estrategias efectivas para manejar la anemia preoperatoria es una de las contribuciones más importantes de la gestión de la sangre del paciente, dado que la Hb preoperatoria es un predictor clave de la transfusión en cirugía cardíaca<sup>57,180</sup>, cuya mejora actúa de forma complementaria al resto de buenas prácticas de preservación de la sangre del paciente<sup>181</sup>.

Por ello, actualmente el tratamiento de la anemia preoperatoria es considerado un estándar clínico<sup>166,182</sup>, dado que la mejora de la Hb preoperatoria junto con otras medidas perioperatorias debería limitar las transfusiones innecesarias y contribuir a obtener mejores resultados tras la cirugía cardíaca<sup>59</sup>.

La administración preoperatoria de hierro, de forma aislada o en combinación con eritropoyetina<sup>183</sup>, permite mejorar la Hb preoperatoria y reduce el porcentaje de pacientes transfundidos, si bien queda por definir el beneficio clínico que comporta al paciente<sup>57</sup>. La administración en monoterapia de 1 g de hierro intravenoso recupera la anemia preoperatoria en 1-2 g/dl en el 58% de los casos, especialmente en la ferropenia pura<sup>184</sup>.

En el ámbito de la cirugía traumatológica, ginecológica y digestiva, múltiples estudios han aportado evidencia suficiente para que, desde hace años, las guías clínicas<sup>103,173</sup> hayan incorporado como recomendación la administración preoperatoria de hierro intravenoso en pacientes anémicos o en alto riesgo de desarrollar anemia tras la intervención quirúrgica. En el estudio prospectivo no aleatorizado cuasi experimental de González-Porras et al<sup>185</sup> se comprobó una reducción significativa del porcentaje de pacientes transfundidos, respecto del grupo histórico tomado como control, tras la aplicación de un protocolo individualizado de ahorro de sangre en cirugía traumatológica, que incluyó una rama de tratamiento con al menos 400 mg de hierro sucrosa en pacientes con Hb  $\geq 13$  g/dl y ferritina  $< 50$   $\mu\text{g/L}$ .

En cirugía abdominal, el ensayo clínico de Froessler et al<sup>110</sup> comprobó que la administración preoperatoria de hasta 1000 mg de hierro carboximaltosa incrementó significativamente la Hb preoperatoria (aumento medio de 0.8g/dl de Hb), reduciendo significativamente el riesgo de transfusión y la estancia hospitalaria,. Cabe destacar, que este estudio incluyó a 626 pacientes con anemia preoperatoria y deficiencia funcional de hierro, definida con un índice de saturación de transferrina  $< 25\%$  y ferritina  $< 300\mu\text{g/L}$ , y que se objetivó la significación estadística a pesar de que el grupo control recibió tratamiento con hierro oral.

En cirugía de adenocarcinoma colorrectal no metastásico, el ensayo clínico de Keeler et al<sup>111</sup> constató que la administración preoperatoria de hasta 2000 mg de hierro carboximaltosa en pacientes anémicos sin sobrecarga de hierro, incrementó significativamente la Hb (aumento medio de 1.55g/dl de Hb) frente a la administración de hierro oral (incremento medio de 0.5 g/dl). Este efecto, no se acompañó de una reducción significativa del riesgo de transfusión ni de morbimortalidad postoperatoria, en probable relación con el limitado tamaño muestral (se incluyó en la aleatorización a 116 pacientes).

Por último, en el ámbito de la cirugía no cardíaca se ha comprobado la efectividad de la administración de hierro intravenoso en el postoperatorio de pacientes con deficiencia de hierro. En el ensayo clínico de Khalafallah et al<sup>112</sup> la administración postoperatoria de hasta 1000 mg de hierro carboximaltosa mejoró significativamente la Hb a las 4 semanas de la cirugía (el incremento medio fue de 0.8g/dl) y redujo el riesgo de transfusión. En dicho estudio sobre 201 pacientes con anemia preoperatoria y deficiencia funcional de hierro se consideró como criterio de inclusión un índice de saturación de transferrina <20% o una ferritina <100µg/L. En ese sentido, se ha apuntado que la efectividad hubiera sido aún mayor si la definición de deficiencia de hierro hubiera abarcado concentraciones de ferritina <300 con un IST <20%<sup>186</sup>.

Por el contrario, en cirugía cardíaca se considera insuficiente la evidencia de la efectividad del tratamiento preoperatorio con hierro<sup>25,26,116,187,188</sup>, por la escasez de estudios y por sus limitaciones<sup>25</sup> respecto al reducido tamaño muestral<sup>189,190</sup>, la exclusión o infrarrepresentación de la población con mayor potencial de respuesta (exclusión de la anemia ferropénica<sup>189</sup> o infrarrepresentación de la deficiencia absoluta al suponer únicamente el 13.6% de la muestra<sup>190</sup>), la reducida dosis empleada<sup>189</sup> (300mg de hierro sucrosa), el escaso margen temporal entre tratamiento y cirugía<sup>189</sup> (6 días) y la reducida adherencia al tratamiento (54%)<sup>190</sup>. Así, los ensayos clínicos que analizaron el efecto sobre la Hb preoperatoria de la administración intravenosa de hierro en monoterapia, en pacientes con<sup>190</sup> o sin anemia<sup>189</sup>, coincidieron en no hallar evidencia de mejoría de la Hb ni reducción del riesgo de transfusión. El ensayo clínico de Garrido-Martin et al<sup>189</sup> no constató mejoría de la Hb ni diferencias con el placebo en el porcentaje de pacientes transfundidos ni el grupo tratado con hierro oral ni en el de la administración intravenosa. Por su parte, el ensayo clínico de Padmanabhan et al<sup>190</sup> no encontró diferencias en el incremento de Hb o la tasa transfusional, tras la administración de hasta 2000mg de hierro carboximaltosa antes de la cirugía cardíaca, respecto del grupo de tratamiento con hierro oral.

Por otra parte, sí ha podido comprobarse el incremento significativo de la Hb preoperatoria y la reducción del riesgo de transfusión<sup>182,191,192</sup> tras el tratamiento de combinación de eritropoyetina y hierro oral o intravenoso. Como en los estudios de administración de hierro en cirugía cardíaca también se excluyó a los pacientes con ferropenia<sup>191</sup> o se incluyeron pacientes sin deficiencia de hierro<sup>182,192</sup>, pero en este caso la coadministración de eritropoyetina permitió la consecución de esos efectos positivos dada su efectividad en la anemia con secuestro de hierro<sup>85</sup>. Así, en el estudio prospectivo no aleatorizado cuasi experimental de Yoo et al<sup>191</sup>, la administración de 500 UI/Kg de eritropoyetina junto con 200 mg de hierro sucrosa 24 h antes de la cirugía cardíaca se asoció a una reducción significativa de la transfusión y del fallo renal. También en el estudio prospectivo no aleatorizado cuasi experimental de Cladellas et al<sup>192</sup>, la coadministración de 5 dosis de eritropoyetina 500UI/Kg y de hierro sucrosa en pacientes anémicos, incrementó la Hb en una media de 1.6g/dl, reduciendo la transfusión, la estancia hospitalaria y la morbimortalidad (el fallo renal y las complicaciones cardíacas). El ensayo clínico de Weltert et al<sup>183</sup> comprobó la reducción significativa del porcentaje de pacientes transfundidos y del número de unidades administradas sin incremento de los efectos adversos, tras administrar 80.000 UI de eritropoyetina y 40 mg de hierro oral 48 h antes de la cirugía cardíaca.

Además, en el ensayo clínico de Johansson et al<sup>193</sup> se evidenció un incremento significativo de la Hb postoperatoria con reducción del riesgo de anemia al mes de la cirugía tras la administración de 1000mg de hierro isomaltosa 24h antes de la intervención, especialmente relevante si se tiene en cuenta el reducido tamaño muestral (60 pacientes) y que los criterios de selección excluyeron la anemia y permitieron la inclusión de pacientes sin deficiencia de hierro (ferritina <800 µg/L). Sin embargo, no existe evidencia en cirugía cardíaca sobre la que sustentar la administración de hierro en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en probable relación con el mayor tiempo disponible para el efecto terapéutico del diseño del ensayo clínico de Johansson et al<sup>193</sup>, pero potencialmente también por limitación en el tamaño muestral<sup>194,195,196</sup>, la exclusión de pacientes anémicos<sup>195,196</sup> y la potencial inclusión de pacientes sin deficiencia de hierro<sup>195,196</sup>. El ensayo clínico de Crosby et al<sup>194</sup> no evidenció mejora de la Hb ni de las reservas de hierro, tras la administración postoperatoria de hierro oral. El ensayo clínico de Madi-Jebara et al<sup>195</sup> no observó diferencias significativas en el incremento de Hb ni en el riesgo de transfusión, tras la administración postoperatoria de hierro sucrosa como monoterapia o en combinación con eritropoyetina. Por su parte, en el ensayo clínico de Karkouti et al<sup>196</sup> la administración postoperatoria de 600 mg de hierro sucrosa, en monoterapia o en combinación con eritropoyetina, no mejoró significativamente la Hb, el riesgo de transfusión ni la estancia hospitalaria.

En otros contextos clínicos diferentes del ámbito quirúrgico, el tratamiento único con hierro intravenoso también se ha mostrado efectivo. En pacientes con deficiencia absoluta o funcional de hierro que ingresan en el servicio de urgencias, se ha podido constatar que repleciona los niveles de hierro en un 90% pacientes, elevando la Hb en el 79% de ellos y corrigiendo la anemia en el 57% de los casos, lo que se asocia a una reducción de la frecuencia de la transfusión de un 17%<sup>197</sup>. Así mismo, en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA II/III el hierro intravenoso mejora la Hb, la función renal, la capacidad funcional y la calidad de vida, y reduce la mortalidad y los ingresos recurrentes<sup>96-98,107</sup>.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**JUSTIFICACIÓN**



## JUSTIFICACIÓN

Desde una consideración ética cabe resaltar la necesidad de realizar un uso responsable de los componentes sanguíneos procedentes de la donación altruista que, además, contribuya a la necesaria autosuficiencia en su abastecimiento. Para ello es preciso priorizar estudios que evalúen el impacto de medidas de optimización de la práctica transfusional en población a riesgo.

La revisión de la literatura existente evidencia la efectividad de la gestión de la sangre del paciente para reducir el riesgo de transfusión y de morbimortalidad tras la cirugía<sup>163,168</sup>, mediante la introducción de buenas prácticas entre las que destaca la mejora de la Hb preoperatoria<sup>180,181</sup>.

La cirugía cardíaca es uno de los ámbitos donde su implantación está a priori más justificada<sup>117</sup>, por la elevada incidencia de anemia preoperatoria, el volumen de las pérdidas perioperatorias<sup>4</sup>, la alta tasa de transfusiones<sup>18,125,126</sup> y la elevada variabilidad intercentro observada en la práctica transfusional<sup>125,133</sup>. De hecho, la cirugía de sustitución valvular cardíaca es una de las modalidades quirúrgicas con mayor prevalencia de anemia preoperatoria y mayor riesgo de transfusión<sup>15-18,27</sup>, ambos indicadores independientes pero sinérgicos sobre la evolución del paciente tras la cirugía<sup>55</sup>. Sin embargo, y a pesar de ello, se ha puesto en duda si este efecto negativo está relacionado con el nivel de Hb en sí mismo o con otros factores de riesgo asociados a la anemia, quedando por dilucidar en qué grado se compensa el riesgo con la corrección de la Hb preoperatoria<sup>55</sup>.

Diversas variables, comorbilidades y características clínicas de la población subsidiaria de cada modalidad quirúrgica influyen en la prevalencia de la anemia, de la deficiencia de hierro y en el porcentaje de pacientes transfundidos<sup>16,27,29,198</sup>. Dado que la mayoría de los estudios publicados incorporan muestras con una combinación variada de procedimientos, parece necesario que su estudio se oriente preferentemente al análisis de una muestra homogénea. La cirugía de sustitución valvular incorpora como atributos una elevada complejidad, frecuente coexistencia de comorbilidad<sup>199</sup>, alto porcentaje de pacientes transfundidos<sup>15,18,47,60,128</sup> y marcada variabilidad en la práctica transfusional<sup>18</sup>, todos ellos criterios de utilidad para evaluar la idoneidad y potencial impacto de la aplicación de un programa de gestión de la sangre del paciente. Este enfoque, facilitaría información precisa para la planificación de la mejora de la Hb preoperatoria, dado su potencial en la optimización de la práctica transfusional y en la mejora de los resultados en salud al minimizar las complicaciones.



A pesar de que la deficiencia de hierro es la primera causa de anemia en cirugía cardíaca, seguida de la enfermedad renal crónica, solo recientemente se ha iniciado el estudio de su efecto y de su tratamiento en este contexto<sup>28</sup>. A ello se suma que, en dichos estudios, existe una gran variabilidad en los criterios empleados para el diagnóstico de la deficiencia y que la insuficiencia cardíaca NYHA II-IV es muy frecuente en pacientes que precisan una sustitución valvular cardíaca<sup>62,199,200</sup>, por lo que empleando el criterio internacionalmente aceptado para esa indicación, se justificaría el tratamiento con hierro intravenoso con independencia de la Hb preoperatoria.

De hecho, hoy en día se conoce que la administración de hierro intravenoso mejora la Hb, la morbimortalidad, la capacidad funcional y la calidad de vida<sup>96-98,107</sup> en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA II-IV con deficiencia de hierro asociada o no a anemia. En contraposición, solo recientemente se ha extendido su administración<sup>56,117,118</sup> en cirugía cardíaca, dado que se ha considerado preciso mejorar la evidencia de ese potencial beneficio<sup>25,116,169,187,188</sup>, e investigar la dosificación óptima, el intervalo adecuado desde su administración a la cirugía, la formulación de hierro intravenoso más apropiada<sup>26</sup> y su efecto en dos contextos diferenciados: deficiencia de hierro aislada sin anemia y anemia preoperatoria con deficiencia de hierro<sup>26</sup>.

En cualquier caso, ya sea por un efecto propio o subrogado de la comorbilidad subyacente, los pacientes se benefician de limitar la transfusión innecesaria<sup>59</sup>, por lo que es preciso analizar los factores predictores de la transfusión en el nuevo contexto de mejora de la Hb preoperatoria para analizar si difieren de aquellos apuntados en estudios que no incluyeron dicha medida de optimización prequirúrgica.

En 2012 en el Hospital Universitario del Vinalopó, la cirugía cardíaca precisaba más del 20% de los componentes sanguíneos transfundidos y la cirugía de sustitución valvular era la modalidad quirúrgica que más componentes sanguíneos requería, a pesar de ser menos frecuente que la cirugía de bypass coronario.

A pesar de ello, hasta el año 2012 no se administraba en el Hospital Universitario del Vinalopó ningún tratamiento de mejora de la Hb prequirúrgica en la sustitución de válvula cardíaca, al igual que en muchos estudios<sup>117</sup> y como era práctica habitual en el 60% de hospitales de españoles<sup>118</sup>.

En el año 2012 se trasladó a la práctica clínica en el preoperatorio de cirugía electiva de sustitución de válvula cardíaca, las recomendaciones de la guía de consenso de la NATA<sup>102</sup> y del documento Sevilla<sup>173</sup> sobre optimización de la Hb en cirugía mayor electiva de alto riesgo

hemorrágico o alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria grave respectivamente. Así, se consideraba plenamente justificada la administración de hierro intravenoso para mejorar la Hb preoperatoria y/o reducir la transfusión alogénica cuando a ese riesgo de hemorragia se añadiera la constatación de deficiencia absoluta o funcional de hierro y no se dispusiera de tiempo necesario para esperar a la respuesta del tratamiento con hierro oral.

En consecuencia, desde 2012 se administró hierro intravenoso previo a cirugía de sustitución valvular electiva en pacientes que cumplieran los criterios de selección, incluyendo la deficiencia de hierro definida por un nivel de ferritina menor a 100  $\mu\text{g/L}$  o ferritina inferior a 300  $\mu\text{g/L}$  con un índice de saturación de transferrina inferior a 20% con independencia del nivel de la Hb.

Tras la adopción de este nuevo estándar en la práctica clínica para optimizar la Hb preoperatoria en cirugía de sustitución valvular electiva en el Hospital Universitario del Vinalopó, la Comisión de Farmacia y la Dirección del Hospital Universitario del Vinalopó solicitaron una evaluación de su impacto.

En ese contexto, se diseñó el presente estudio con el fin de establecer si la deficiencia de hierro es una diana terapéutica en la optimización preoperatoria del paciente candidato a sustitución electiva de válvula cardíaca. Para ello, se analizó el efecto del tratamiento con hierro intravenoso, en pacientes con deficiencia de hierro asociada o no a anemia, en la mejora de la Hb y el filtrado glomerular el día de la cirugía y su relación con la transfusión y otros resultados en salud, frente a un grupo de idéntica condición sin esas medidas de mejora prequirúrgica.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**HIPÓTESIS**

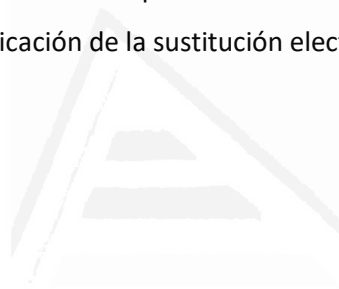


## HIPÓTESIS

La hemoglobina y el filtrado glomerular preoperatorios de pacientes candidatos a cirugía electiva de sustitución valvular con deficiencia de hierro, se optimiza con una sola administración de hierro intravenoso en las cuatro semanas anteriores a la intervención.

La mejora de la hemoglobina y el filtrado glomerular preoperatorios con la administración de hierro intravenoso, en pacientes con deficiencia de hierro con indicación de sustitución electiva de válvula cardíaca, reduce el riesgo de transfusión, el número de unidades transfundidas, el número de estancias tanto hospitalarias como en la Unidad de cuidados intensivos, los reingresos y la morbimortalidad tras la cirugía.

La administración de hierro intravenoso aporta estos beneficios en todos los pacientes con deficiencia de hierro, con independencia de que esta sea absoluta o funcional, y se acompañe o no de anemia al establecer la indicación de la sustitución electiva de válvula cardíaca.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**OBJETIVOS**





## OBJETIVOS

### Objetivo general:

Establecer si la deficiencia de hierro es una diana terapéutica en la optimización preoperatoria del paciente candidato a sustitución electiva de válvula cardíaca.

### Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de la anemia preoperatoria y la deficiencia de hierro en los pacientes candidatos a sustitución valvular cardíaca electiva.
- Analizar el efecto de la administración de una sola dosis de hierro carboximaltosa en pacientes con deficiencia de hierro en el preoperatorio de la sustitución de válvula cardíaca electiva sobre el:
  - Riesgo de anemia preoperatoria 24 h antes de la cirugía
  - Incremento de la hemoglobina preoperatoria 24 h antes de la cirugía respecto de la basal en el momento de establecer la indicación quirúrgica
  - Incremento del filtrado glomerular 24 h antes de la cirugía respecto del basal en el momento de establecer la indicación quirúrgica
  - Riesgo de transfusión postoperatoria y cuantía del soporte transfusional
  - La estancia hospitalaria postoperatoria total y la estancia en UCI
  - El reingreso hospitalario
  - La morbimortalidad postoperatoria
- Describir el efecto de esa administración de hierro carboximaltosa en pacientes con deficiencia de hierro en el preoperatorio de la sustitución de válvula cardíaca electiva, en función de la coexistencia o no de anemia preoperatoria y del tipo de deficiencia absoluta o funcional.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**METODOLOGÍA**



## METODOLOGÍA

### Diseño y ámbito

Estudio observacional analítico retrospectivo sobre pacientes intervenidos de sustitución de válvula cardíaca en el Hospital Universitario del Vinalopó de Elche, centro de referencia en cirugía cardíaca para una población estimada de 852.363 habitantes.

El periodo a estudio comprendió desde el 20 de septiembre de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2014.

### Población y muestra

Se incluyeron, inicialmente, todas las intervenciones de cirugía de sustitución valvular cardíaca realizadas en el Hospital Universitario Vinalopó en el periodo a estudio.

La muestra final la conformaron los pacientes mayores de 18 años que fueron intervenidos de sustitución valvular electiva y que, sin cumplir ningún criterio de exclusión e independientemente del nivel de Hb, presentaron deficiencia de hierro en la visita basal. Para la definición de deficiencia de hierro, se consideró como en otros estudios<sup>96-98,102,107</sup> un nivel de ferritina sérica <100 µg/L, o bien, una ferritina <300 µg/L junto con índice de saturación de la transferrina (IST) < 20%. Esa deficiencia se consideró absoluta en caso de un nivel de ferritina <30 µg/L como único criterio, o bien, ante niveles de ferritina <100 µg/L junto con un IST <20%<sup>85</sup>. Se consideró funcional a los pacientes con deficiencia de hierro no absoluta.

Los criterios de exclusión fueron: la ausencia de determinación de Hb, ferritina o saturación de la transferrina en la visita basal en la que se estableció la indicación de la cirugía, la ausencia de determinación de Hb en las 24 horas anteriores a la cirugía, el tratamiento con eritropoyetina y la administración de otra pauta de hierro intravenoso o la transfusión preoperatoria. También se excluyeron los pacientes a los que se les indicó la administración de hierro carboximaltosa en la consulta de optimización prequirúrgica y que finalmente no recibieron el tratamiento previsto en el mes anterior a la cirugía. Asimismo, se excluyó a las mujeres embarazadas, y se informó a las mujeres premenopáusicas que no debían quedarse embarazadas durante el tratamiento. En pacientes que se sometieron a más de una cirugía de reemplazo valvular en el período de estudio, solo se incluyó en el estudio la primera intervención (Tabla 8).

**Tabla 8:** Criterios de selección de pacientes para el estudio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1. Cirugía electiva de sustitución valvular cardiaca	1. Reintervenciones durante el periodo a estudio <sup>2</sup>
2. >18 años en el momento de la cirugía	2. Embarazadas
3. Nivel de ferritina basal <100 µg/L <sup>1</sup>	3. Sin determinación de Hb 24 h antes de la cirugía
4. Nivel de ferritina basal [100-299 µg/L] si el índice de saturación de la transferrina <20% <sup>1</sup>	4. Sin determinación de Hb, ferritina o saturación de la transferrina en la visita basal.
	5. Tratamiento con eritropoyetina, otro tratamiento con hierro intravenoso o transfusión

<sup>1</sup> Con o sin anemia basal

<sup>2</sup> Solo se incluyó la primera cirugía en pacientes intervenidos en más de una ocasión en el periodo a estudio.

## Variables a estudio

### Variables resultado

- Anemia: como definición de anemia para su categorización y presentación se siguieron los criterios de la OMS: Hb circulante inferior a 13 g/dl para varones y a 12g/dl para mujeres<sup>32,33</sup>.
- Hb prequirúrgica: nivel de Hb inmediatamente anterior a la cirugía dentro de las 24 h anteriores al procedimiento (en el episodio de ingreso en urgencias u hospitalización).
- Incremento de Hb: diferencia entre la Hb 24h previa a la cirugía y la Hb basal (véase variables analíticas).
- Incremento del filtrado glomerular: diferencia entre el filtrado glomerular inmediatamente anterior a la cirugía en las 24 h previas al procedimiento y el filtrado basal (véase variables analíticas). Para el cálculo de ambos parámetros se empleó la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD–EPI)<sup>201</sup> como en otros estudios que evaluaron la efectividad del tratamiento con hierro carboximaltosa<sup>107</sup>.
- Transfusión: número de concentrados de hematíes administrados durante el proceso asistencial de cirugía de sustitución valvular, incluyendo todos los concentrados de hematíes transfundidos desde el ingreso, con independencia del servicio o médico solicitante. Se categorizó a los pacientes en función del número de concentrados de hematíes transfundidos durante el ingreso: 0 concentrados; 1-2 concentrados; 3-4 concentrados y ≥ 5 concentrados.
- Estancia hospitalaria: número de días de ingreso desde la cirugía al alta hospitalaria.
- Estancia en UCI: número de días de ingreso en UCI (desde el día de la cirugía hasta el día de alta de la UCI), incluyendo los posibles reingresos durante el proceso asistencial en el que se realiza la sustitución de válvula cardíaca.
- Reingreso: reingreso en los 30 días posteriores al alta, excluida la permanencia en el servicio de urgencias por un periodo inferior a 24h.

– Morbimortalidad postoperatoria:

1. Proceso infeccioso:

- cualquier infección intercurrente independientemente de la focalidad.
- Fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$  sin focalidad relacionada con otro proceso intercurrente de etiología diferente a la infección.
- Confirmación de estudio de cultivo microbiológico positivo para un microorganismo considerado patológico.

2. Daño renal agudo:

Se siguieron los criterios serológicos del *Kidney Disease Improving Global Guidelines* (KDIGO) tal y como aplicó a la cirugía cardíaca Karkouti et al<sup>74,202</sup>. Se consideró daño renal agudo la presencia de alguno de los siguientes:

- Incremento de creatinina  $\geq 0.3$  mg / dl ( $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/l}$ ) en las primeras 48 horas de la cirugía
- Incremento de creatinina  $\geq 1.5$  veces el valor basal en 7 días.

3. Mortalidad: número de éxitos desde la consulta externa inicial en la que se estableció la indicación quirúrgica hasta los 30 días posteriores al alta hospitalaria.

#### Variable explicativa. Grupos de estudio

La práctica clínica estándar en el hospital antes de abril de 2012 no incluía ninguna medida de optimización de la Hb preoperatoria de los candidatos a sustitución valvular cardíaca. A partir de ese momento, y de forma mantenida hasta la actualidad, se adoptó como práctica habitual la administración de una sola dosis de hierro carboximaltosa en las 4 semanas anteriores a la sustitución valvular cardíaca, de aquellos pacientes con deficiencia de hierro que cumplieran el resto de criterios de selección (Tabla 8). La dosis administrada fue de 500 mg en pacientes sin anemia en la visita basal y de 1000mg en pacientes con anemia según el criterio de la OMS<sup>32,33</sup>.

El hierro intravenoso empleado contenía en todos los casos carboximaltosa de hierro (FERINJECT®) 50 mg/ml (anexo III). Se administraron hasta 2 viales de 10 ml con 500mg, diluidos en 250 cc de suero fisiológico al 0,9%, en 15 minutos y sin mezclar con otra solución o fármaco. En ningún paciente se superó la dosis de Ferinject® de 20 mg/kg de peso.

Todos los pacientes recibieron un tratamiento de soporte común con independencia de la asignación a uno u otro grupo del estudio. Ello incluyó en el quirófano, una administración inicial de ácido tranexámico en forma de bolo de 10mg/kg, que se siguió de una infusión continua a razón de 1mg/kg/hora.



### Grupo tratado:

Este grupo quedo integrado por todos los pacientes que, cumpliendo todos los criterios de selección (Tabla 8), recibieron la administración de hierro intravenoso con Ferinject®.

### Grupo no tratado:

En este grupo se incluyeron el resto de pacientes intervenidos por el mismo equipo quirúrgico que, cumpliendo los criterios de selección, no recibieron ese tratamiento por haber sido intervenidos con anterioridad a su aprobación por la Comisión de Farmacia, o porque, aun siendo intervenidos con posterioridad, no acudieron a la consulta de ahorro de sangre o no autorizaron su administración (Tabla 8).

### Variables de control sociodemográficas y antropométricas

- Edad en la fecha de la cirugía
- Sexo
- Peso y talla: a partir de ellos se obtuvo el índice de superficie corporal (ISC) según la fórmula de Mosteller<sup>203</sup> ( $ISC = \sqrt{\frac{\text{peso (Kg)} \times \text{altura (cm)}}{3600}}$ ), el índice de masa corporal (IMC) ( $IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2 \text{ (m)}}$ ) y la volemia (véase el apartado “Variables control relacionadas con la intervención y procedimientos asociados”).

### Variables de control relacionadas con las comorbilidades del paciente previas a la cirugía

Índice de Charlson modificado por edad<sup>204</sup>, que evalúa la esperanza de vida a los diez años en dependencia de la edad y de las comorbilidades del sujeto (Tabla 9).

**Tabla 9: Categorías del índice de Charlson y ponderación asignada**

<b>Comorbilidades</b>	<b>Puntuación</b>
– Infarto agudo de miocardio <sup>1</sup>	1
– Insuficiencia cardíaca congestiva	1
– Enfermedad vascular periférica	1
– Enfermedad cerebrovascular	1
– Demencia	1
– Enfermedad pulmonar crónica <sup>1</sup>	1
– Enfermedad reumática	1
– Úlcera péptica	1
– Enfermedad hepática leve	1
– Diabetes leve a moderada	1
– Diabetes con complicaciones crónicas	2
– Hemiplejia o paraplejia	2
– Enfermedad renal	2
– Tumores malignos	2
– Enfermedad hepática moderada o grave	3
– Tumor sólido metastásico	6
– Sida	6

Adaptado de Núñez et al., 2004<sup>205</sup>; Charlson et al., 1987<sup>204</sup>.

<sup>1</sup>Se consideró también el efecto individual de la variable, con independencia del efecto global del índice.

#### Variables de control de parámetros analíticos en los diferentes episodios del proceso:

- Los valores de laboratorio basales se corresponden con los de la analítica solicitada en la primera visita en consultas externas de cirugía cardíaca donde se estableció la indicación quirúrgica.
- Los valores preoperatorios son los últimos previos a la cirugía extraídos al ingreso, ya fuera en urgencias o directamente en planta, y siempre en las 24h previas a la cirugía.
- Los valores postoperatorios se corresponden con los de la primera analítica extraída a la llegada del paciente a la UCI.
- Los valores postUCI se corresponden con los de la primera analítica extraída el día de traslado del paciente a la planta de hospitalización proveniente de la UCI.
- Los valores al alta son los últimos valores del episodio de hospitalización.

Los parámetros analíticos incluidos en esos cortes incluyeron:

- Hemograma: Hb (g/dl), Hto (%), VCM (fl), y recuento de plaquetas ( $10^3$ mcl).
- Coagulación: INR, índice de Quick (%) y, ratio del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).
- Bioquímica: ferritina  $\mu$ g/L, IST %, creatinina (mg/dl) y filtrado glomerular (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault, salvo para el análisis de la variable resultado “incremento del filtrado glomerular” tal y como se ha comentado en las variables resultado.

#### Variables control relacionadas con el riesgo de mortalidad asociada a la cirugía cardíaca

Para la definición de estas variables se ha seguido lo establecido en el EuroSCORE logístico (EuroSCORE)<sup>9</sup> (Tabla 10) y en el EuroSCORE II<sup>8</sup> (Tabla 11).

Para su cálculo en cada paciente se diseñó una hoja Excel<sup>®</sup> a partir del peso ponderado de las variables incluidas en cada uno de ellos. Posteriormente, se comprobó la concordancia del resultado empleando para ello la calculadora interactiva del EuroSCORE disponible en la página web: <http://www.EuroSCORE.org/calcsp.html> y la calculadora interactiva del EuroSCORE II disponible en la página web: <http://www.EuroSCORE.org/calc.html>.

**Tabla 10:** Definición de las variables incluidas en el EuroSCORE

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>
<b>Factores dependientes del paciente</b>	
Edad	Edad en el último cumpleaños anterior a la cirugía
Sexo	
Enfermedad pulmonar crónica	Tratamiento prolongado con broncodilatadores o esteroides
Arteriopatía extracardíaca	Claudicación de miembros inferiores u oclusión carotídea o estenosis > 50 % o cirugía vascular previa o prevista sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas
Disfunción neurológica	Daño neurológico que afecte severamente a la deambulación o a la actividad cotidiana
Cirugía cardíaca previa	Cirugía cardíaca con apertura del pericardio
Creatinina > 200 µmol/L	
Endocarditis activa	Paciente en tratamiento antibiótico por endocarditis en el momento de la cirugía
Situación crítica preoperatoria	Taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular y/o muerte súbita recuperada y/o masaje cardiaco preoperatorio y/o ventilación mecánica previa a la anestésica y/o Inotrópicos preoperatorios y/o balón de contrapulsación preoperatorio y/o fracaso renal agudo preoperatorio (oliguria / anuria < 10 ml./h).
<b>Factores cardíacos</b>	
Angina inestable	Angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la llegada a quirófano
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo	3 categorías: <30%, 30-50% y >50%
Infarto agudo de miocardio reciente	Infarto agudo de miocardio en los últimos 90 días
Presión sistólica pulmonar >60 mmHg	
<b>Factores quirúrgicos</b>	
Cirugía de emergencia	Es un criterio de exclusión
Cirugía distinta a la coronaria aislada	Es un criterio de inclusión
Cirugía sobre la aorta torácica	
Rotura septal postinfarto	

Adaptado de Roques et al., 1999<sup>9</sup>

**Tabla 11:** Definición de las variables incluidas en el EuroSCORE II

<b>Variab</b> les	<b>Definición</b>
<b>Factores dependientes del paciente</b>	
Edad	Edad en el último cumpleaños anterior a la cirugía
Sexo	
Insuficiencia renal	4 categorías: diálisis, filtrado glomerular <50, 50–85 y >85ml/min/1.73m <sup>2</sup> según la fórmula de Cockcroft-Gault
Arteriopatía extracardíaca	Claudicación u oclusión carotídea o estenosis > 50 % o amputación por enfermedad arterial o cirugía vascular previa o prevista sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias
Alteración de la movilidad	Alteración severa de la movilidad secundaria a disfunción neurológica o musculoesquelética
Cirugía cardíaca previa <sup>1</sup>	Cirugía cardíaca con apertura del pericardio
Enfermedad pulmonar crónica	Tratamiento prolongado con broncodilatadores o esteroides
Endocarditis activa	Paciente en tratamiento antibiótico por endocarditis en el momento de la cirugía
Situación crítica preoperatoria	Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular o muerte súbita recuperada o masaje cardíaco o ventilación mecánica previa a la anestesia o empleo de Inotrópicos o balón de contrapulsación o fracaso renal agudo (oliguria / anuria < 10 ml./h).
Diabetes en tratamiento con insulina <sup>1</sup>	
<b>Factores cardíacos</b>	
NYHA <sup>1</sup>	4 categorías: clase I, II, III o IV
Angina clase 4 (Canadian Cardiovascular Society)	Angina de reposo o que incapacita cualquier actividad
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo <sup>1</sup>	4 categorías: ≤20%, 21-30%, 31-50 y >50%
Infarto agudo de miocardio reciente	Infarto agudo de miocardio en los últimos 90 días
Hipertensión pulmonar	3 categorías: >55 mmHg, 31-55mmHg y sin hipertensión
<b>Factores quirúrgicos</b>	
Urgencia	Por los criterios de selección solo 1 categoría: electiva
Cirugía distinta a la coronaria aislada	Es un criterio de inclusión
Peso de la intervención <sup>1</sup>	Por los criterios de selección solo 3 categorías: sustitución valvular aislada y un 2º o 3º procedimientos de: reparación o sustitución valvular, remplazo de parte de la aorta, reparación de defecto estructural, procedimiento de Maze y resección de tumor cardíaco
Cirugía sobre la aorta torácica <sup>1</sup>	

Adaptado de Roques et al., 1999<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Se ha considerado también su efecto individual independientemente del global del índice.

### Variables de control integradas en indicadores de riesgo de transfusión en el postoperatorio

Para su definición se consideró lo establecido en el indicador “*Transfusion Risk Understanding Scoring Tool*” (TRUST)<sup>206</sup> (Tabla 12), el indicador “*Transfusion Risk and Clinical Knowledge*” (TRACK)<sup>207</sup> (Tabla 13), el indicador “*Association of Cardiothoracic Anaesthetists (ACTA) perioperative risk of blood transfusion score*” (ACTA PORT-score)<sup>208</sup> (Tabla 14) y el indicador de riesgo de Krishna et al<sup>209</sup> (Tabla 15).

Los cuatro indicadores se calcularon considerando los resultados de la analítica basal (TRUST, TRACK, ACTA PORT-score y Krishna basales) para evaluar la homogeneidad basal de los grupos respecto del riesgo de transfusión. Además, se recalcularon con los resultados de la analítica del día de la cirugía, manteniendo el resto de variables sin modificación alguna (TRUST, TRACK, ACTA PORT-score y Krishna 24h antes de la cirugía), para valorar el efecto del tratamiento de la deficiencia de hierro. De esta forma, se mantuvieron constantes los datos demográficos y quirúrgicos del día de la cirugía, para el cálculo de los indicadores basales y 24h antes de la cirugía, con el fin de que la variación de un mismo indicador entre el momento basal y la cirugía únicamente dependiera de la evolución del Hto, la Hb y la creatinina.

**Tabla 12.** Definición de las variables incluidas en el TRUST

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Puntuación</b>
Hb	< 13.5g/dl	1
Sexo	Mujer	1
Edad	> 65 años	1
Creatinina	> 1.36 mg/dl	1
Peso	< 77 kg	1
Cirugía no electiva	Cirugía de urgencia, emergencia o salvamento	1
Cirugía cardíaca previa	Cirugía cardíaca con apertura del pericardio	1
Cirugía combinada	Cirugía con más de un procedimiento	1

Adaptado de Alghamdi et al<sup>206</sup>.

**Tabla 13.** Definición de las variables incluidas en el TRACK

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Puntuación</b>
Hto	Por cada punto < 40%	1
Sexo	Mujer	4
Edad	> 67 años	6
Peso	< 60 kg mujer y <85 Kg hombre	2
Cirugía compleja	Cirugía bypass + valvular, doble valvular o cirugía aorta de ascendente	7

Adaptado de Ranucci et al<sup>207</sup>.

**Tabla 14.** Definición de las variables incluidas en el ACTA PORT-score

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Puntuación</b>
Edad	≥70 años	1
Sexo	Mujer	1
Hb	< 11g/dl	9
	≥11 y < 12g/dl	8
	≥12 y < 13g/dl	6
	≥13 y < 14g/dl	3
	≥14 y < 15g/dl	2
Superficie corporal	<1.7 m <sup>2</sup>	6
	≥1.7 y < 1.9m <sup>2</sup>	4
	≥1.9 y < 2.1m <sup>2</sup>	2
	≥2.1 y < 2.3m <sup>2</sup>	1
EuroSCORE	≥9	5
	≥3 y < 9	4
	≥2 y < 3	3
	≥1 y < 2	2
Creatinina	≥2 mg/dl	3
	≥0.996 y < 2 mg/dl	1
Tipo de operación	Cirugía combinación	5
	Cirugía bypass o valvular	2

Adaptado de Klein et al<sup>208</sup>.

**Tabla 15.** Definición de las variables incluidas en el indicador de riesgo de Krishna et al.

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Puntuación</b>
Hb	< 13.5g/dl	1
Sexo	Mujer	1
Edad	> 58 años	1
Creatinina	> 1.36 mg/dl	1
Peso	< 49 kg mujer y <63 Kg hombre	1
Cirugía compleja	Cirugía bypass+valvular, cirugía cardíaca previa o cirugía aorta ascendente	1

Adaptado de Krishna et al<sup>209</sup>.

#### Variables de control relacionadas con la intervención y procedimientos asociados:

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por los cuatro cirujanos cardiacos del Hospital Universitario del Vinalopó cualificados para ello durante el periodo a estudio.

- Tipo de cirugía: recambio valvular único, valvular múltiple y/o asociado a cirugía de Aorta ascendente, a bypass coronario, a otro procedimiento o a una combinación de ellos.
- Tiempo de circulación extracorpórea en minutos (min)
- Cirugía cardíaca previa: antecedente de cirugía cardiaca con apertura del pericardio.
- Recuperador: volumen de sangre reinfundida durante la cirugía por el recuperador (ml).

#### Otras variables de control relacionadas con complicaciones asociadas al procedimiento

- Morbilidad postoperatoria: arritmia, neumonía, ictus, trombosis venosa profunda o tromboembolismo, infarto agudo de miocardio, angina, íleo, fallo hepático, daño renal agudo, fallo de sutura, infección por localización, sepsis, hemo-neumotórax y reingreso. También cualquier otra complicación que prolonga el ingreso, incrementa el riesgo del paciente y/o produce el fallecimiento del paciente en los 30 primeros días tras la intervención de sustitución de válvula cardíaca.
- Fármacos hemostáticos: Haemocomplettan® (g) y Octaplex® (UI) y Novoseven® (KUI).
- Las pérdidas por hemorragia se calcularon según el modelo de Rosencher et al.<sup>210</sup>, ya aplicado al ámbito de la cirugía cardíaca<sup>117</sup>, mediante la fórmula:

$$\text{Pérdidas sanguíneas (ml)} = Ht \text{ (ml)} + (\text{volemia (ml)} \times Htoi) - (\text{volemia (ml)} \times htof) / Htoi$$

Donde:

- Volemia mujeres (mL) = [índice de superficie corporal (m<sup>2</sup>) x 2430
- Volemia hombres (mL) = [índice de superficie corporal (m<sup>2</sup>) 2530
- Índice de superficie corporal = 0.0235 x (altura cm)<sup>0.42246</sup> x (peso Kg)<sup>0.51456</sup>
- Ht = hematíes transfundidos = volumen recuperador x 0.6+ número de concentrados de hematíes alogénicos transfundidos x volumen medio x Hto medio.
- Htoi = Hto inmediatamente anterior a la cirugía (dentro de las anteriores 24h).
- Htof = Hto a las 72h de la cirugía (día +3 de la intervención que coincide con el nadir tras cirugía cardíaca<sup>151</sup>).

Para el cálculo de las pérdidas compensadas con la transfusión se consideró un Hto del 60% para el volumen obtenido de sangre reinfundida del recuperador<sup>136</sup> y por cada concentrado de hematíes alogénico transfundido un Hto de 56.25% y un volumen de 257 ml,



correspondientes con el valor medio en nuestro ámbito hospitalario en el periodo a estudio.

- Efectos adversos: se registraron los efectos adversos graves asociados al fármaco (aquellos que condicionaran discapacidad, ingreso o prolongación del ingreso hospitalario y exitus o riesgo de exitus), evaluados en el momento de la administración del tratamiento en el hospital de día, el día de admisión para cirugía y en la consulta de cirugía externa al mes de la intervención.

## Procedimiento

Todos los pacientes fueron evaluados por el cirujano cardíaco en una primera visita basal en consultas externas, en la que se estableció la indicación quirúrgica, se cursó la analítica basal y se programó la consulta con el hematólogo en función de la programación quirúrgica.

En la visita en consultas externas de Hematología se comprobó el cumplimiento de los criterios de selección, se valoró los resultados analíticos, se evaluó la indicación de optimización de la Hb preoperatoria y se obtuvo el consentimiento para la administración de hierro carboximaltosa.

En el hospital de día de Hematología se administró el tratamiento y se valoraron los posibles efectos secundarios inmediatos.

Todos los pacientes fueron valorados clínica y analíticamente en el momento del ingreso hospitalario.

En el quirófano se registraron los datos sobre el tipo de cirugía realizado con independencia de la cirugía programada inicialmente, el tiempo en circulación extracorpórea, el volumen reinfundido de sangre obtenida por el recuperador, las incidencias observadas y la administración de hemoderivados y otros agentes hemostáticos.

En la UCI se valoraron las complicaciones clínicas y la administración de hemoderivados.

En la planta de hospitalización se valoraron las complicaciones clínicas y la administración de hemoderivados.

Todos los pacientes fueron valorados clínicamente en consultas externas de cirugía cardíaca al mes de la cirugía, incluyendo el registro de complicaciones tardías.

## Recogida, archivo y tratamiento de datos

Los datos se obtuvieron a partir de la historia clínica electrónica Florence® y los registros del quirófano, manteniendo su confidencialidad mediante la asignación de un código alfanumérico que impidiera identificar a los pacientes.

La historia clínica electrónica integra en una misma aplicación informática todos los episodios clínicos y quirúrgicos tanto del ingreso como del área de consultas externas, todas las pruebas complementarias y de laboratorio y el módulo del servicio de transfusiones. Este último, incluye tanto la gestión del stock como el control de la trazabilidad a la cabecera del paciente, mediante lectura de código de barras de las unidades y de la pulsera del paciente, tanto en el interior del quirófano como en el resto de unidades clínicas del hospital.

El *datawarehouse* de la historia clínica electrónica facilita la consulta, el análisis y la exportación a un formato Excel® de los datos deseados, mediante búsquedas estructuradas. De esta forma, permite un tratamiento lógico de la información a delimitar y definir variables, estructuras de control de flujo, gestión de excepciones, empleo de funciones predefinidas y tipos de datos.

Dado que se planificó la inclusión en el grupo no tratado de los pacientes que, cumpliendo los criterios de selección, no acudieran a la consulta de optimización hematológica y para evitar potenciales pérdidas de casos, se obtuvo un registro de pacientes con episodios que contaran con un código de intervención oficial asignado por un médico y/o documentalista: 35.2, 35.20, 35.21, 35.22, 35.23, 35.24, 35.25, 35.26, 35.27, 35.28.

En una segunda fase, se validó la base de datos Excel® obtenida por el procedimiento antes descrito con los registros del quirófano y la lista de comprobación previa al bypass aortopulmonar para evitar la pérdida de pacientes que cumplieran los criterios de selección.

A dicha base de datos se incorporaron, a partir de la historia electrónica, los valores de cada variable para cada sujeto identificado con un código alfanumérico único que se vinculó a un identificador de episodio, tipo de episodio, número de estancias para cada episodio, número de estancias en UCI, número de estancias global en el hospital, tiempo desde primera consulta, servicio y fecha de intervención. También se registró el género, peso, talla, fecha de nacimiento, índice de superficie corporal, índice de masa corporal, volumen sanguíneo, tiempo de circulación extracorpórea, fecha de exitus, causa del exitus, código oficial del procedimiento asignado por documentalista y código oficial del procedimiento asignado por el médico. A ello se añadió el número de unidades de hematíes transfundidos, de forma global y en cada episodio hospitalario

incluido en cada proceso quirúrgico. Se incluyó las fechas de transfusión y los parámetros analíticos asociados con su fecha de análisis para cada uno de tiempos del curso clínico definido en el apartado variables analíticas del paciente en los diferentes episodios del proceso.

En la fase final de confección de la base propia del estudio se añadieron los datos relacionados con el resto de variables a partir de los registros del quirófano y del análisis individual de cada episodio en la historia clínica electrónica.

## Análisis de datos

Se calculó un tamaño muestral necesario para detectar una diferencia significativa en la variación de Hb previa a la cirugía entre los dos grupos (tratado y no tratado) con un tamaño del efecto en torno a 0,35 (entre medio y grande) ajustado por el resto de variables incluidas en el estudio (en torno a 20 covariables), un nivel de significación  $\alpha=0,05$  y una potencia  $1-\beta=0,80$  de 143 casos por grupo.

Para cada uno de los dos grupos se calcularon medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Para la detección de posibles diferencias significativas en los promedios de variables de interés se utilizó la prueba t de comparación de medias o la prueba U de Mann-Whitney en función del tamaño de la muestra y la distribución de los datos. En el caso de las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias y porcentajes y se utilizaron las pruebas Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando fue necesario.

Para determinar potenciales diferencias significativas en la variación de determinadas variables resultado (cuantitativas) en dos instantes de tiempo (ej. Valor basal vs Valor previo a la cirugía) se utilizó, según las características de la variable y el tamaño muestral la prueba t para muestras apareadas o la prueba de comparación por rangos de Wilcoxon.

Para el análisis de la posible asociación entre las variables de interés (incluida la variable grupo) y el incremento de hemoglobina, la anemia preoperatoria, el incremento del filtrado glomerular, la transfusión, el número de concentrados de hematíes transfundidos, la estancia hospitalaria o en la Unidad de Cuidados Intensivos, reingreso y morbimortalidad se emplearon modelos de regresión logística multivariante, regresión ordinal multivariante (comprobando previamente la hipótesis de líneas paralelas) y regresión lineal múltiple dependiendo de las características de la variable y ajustando por diversas variables sociodemográficas y clínicas. En todos los casos las variables se introdujeron en el modelo de forma progresiva, analizando los cambios en cada paso, así como los posibles efectos de interacción.

## Consideraciones éticas y de bioseguridad

El protocolo de Investigación fue autorizado por la Dirección (Anexo II: Conformidad de la Dirección del centro) y obtuvo la aprobación por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario del Vinalopó, tras una evaluación de aspectos éticos y metodológicos.

La Comisión de Farmacia aprobó en 2012 el protocolo para la administración preoperatoria de hierro carboximaltosa en los pacientes con depleción férrica que precisaran cirugía de sustitución valvular electiva, modificando la práctica asistencial habitual al administrarse a todos los pacientes que consintieron el tratamiento. Con anterioridad a esa fecha, no se realizaba ninguna optimización prequirúrgica de la Hb, tal y como era práctica habitual<sup>117</sup> en aquella época en más del 60% de los hospitales de España<sup>118</sup>.

El protocolo no supuso un incremento de los estudios biológicos habituales, ni implicó otros controles extraordinarios que una evaluación clínica en la consulta externa de Hematología y la administración del fármaco en una asistencia en el Hospital de Día.

Para cumplir con la Ley de protección de datos y dado que el estudio implicó el acceso a datos personales incluidos en la historia clínica, el acceso se restringió al personal integrado en el Servicio de Hematología de dicho centro, sujeto mediante documento individual al compromiso de confidencialidad del código ético del Hospital Universitario del Vinalopó.

Para el análisis estadístico posterior se empleó un identificador alfanumérico único en las bases de datos elaboradas, con el fin de que en esa fase del proyecto no se pudiera conocer la identidad de los pacientes incluidos.

Como se ha expuesto, el presente estudio obtuvo la autorización de los organismos preceptivos, ajustándose también a los requisitos incluidos en el supuesto D del Anexo I del Comité de Ética de la Investigación de la UA, dado que se trata de una investigación observacional retrospectiva con uso de datos personales sujetos al compromiso de confidencialidad del autor sobre los posibles datos identificativos de los participantes.

El autor declara así mismo no tener ningún conflicto de interés y no haber recibido transferencia de valor alguna en relación al tema de la presente investigación.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**RESULTADOS**



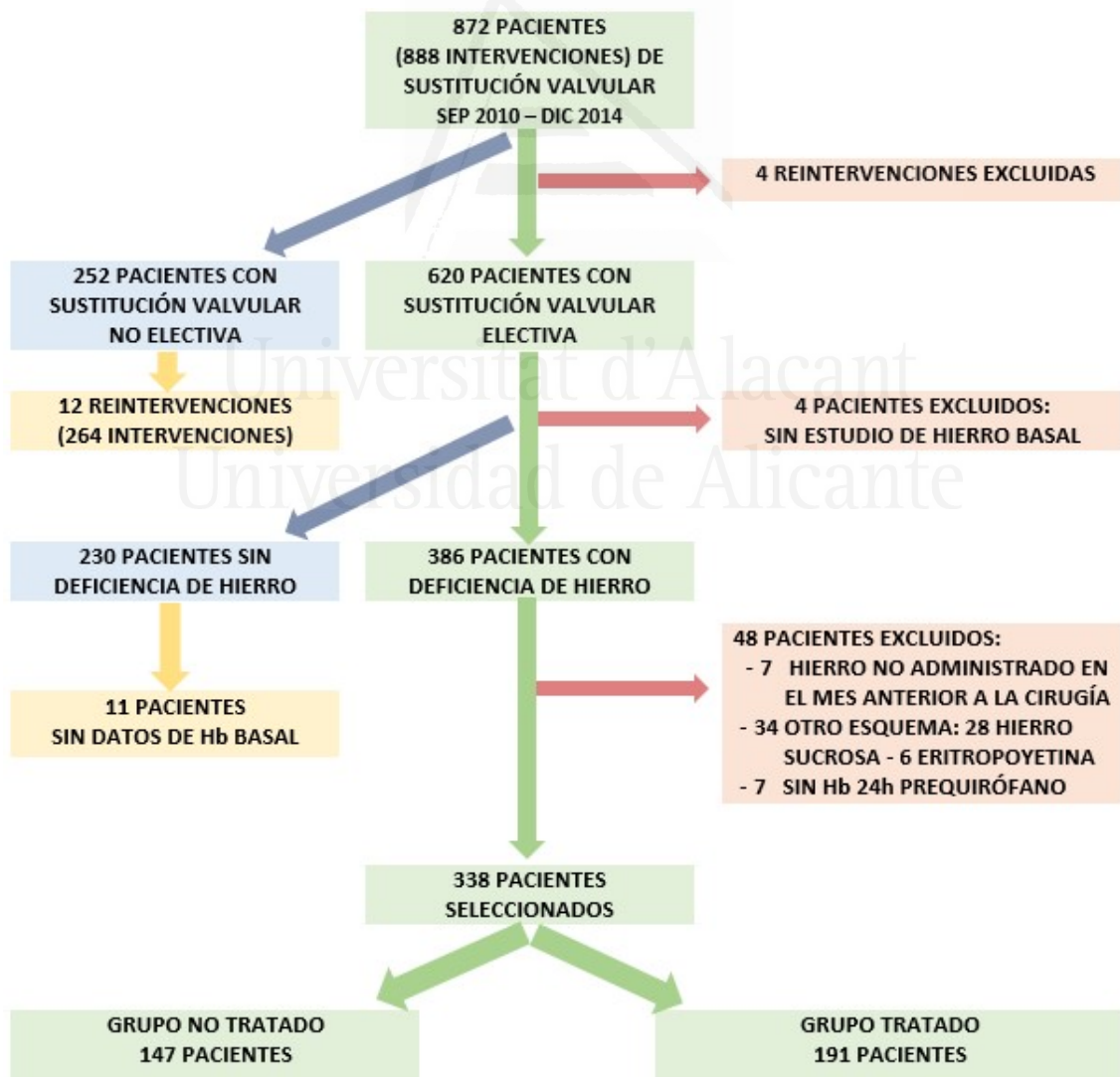
## RESULTADOS

Durante el periodo a estudio se realizaron un total de 888 cirugías de sustitución valvular cardíaca a 872 pacientes, incluyendo tanto las cirugías únicas como las de combinación de sustitución valvular cardíaca con cualquier otro procedimiento de cirugía cardíaca (Figura 1).

De los 872, un total de 620 pacientes fueron intervenidos en 624 procedimientos quirúrgicos de prioridad electiva, en los que la admisión para la operación fue programada y de rutina. Alternativamente, durante ese periodo se registraron 264 intervenciones con prioridad de urgencia, emergencia o salvamento.

Dentro de las intervenciones electivas se seleccionaron los 386 pacientes con depleción férrica de los que se excluyeron aquellos que no cumplieron el resto de criterios de selección.

Figura 1. Diagrama de flujo del total de pacientes intervenidos de sustitución valvular





## Prevalencia de la anemia y la deficiencia de hierro en la cirugía valvular electiva.

La prevalencia de la anemia en la visita basal fue del 23,48% (n=143) en los 609 pacientes intervenidos electivamente que disponían de una determinación de Hb basal. La anemia fue de predominio leve-moderado, sin que en ningún caso la Hb fuera inferior a 9g/dl y con hasta un 81.12% (n=116) de pacientes anémicos que presentaron una Hb superior o igual a 11g/dl.

La prevalencia de la deficiencia de hierro en la visita basal fue del 62,66% (n=386) en los 616 pacientes intervenidos electivamente en los que se completó un estudio de hierro basal. De ellos, el 36,20% (n=223) presentó deficiencia de hierro absoluta y el 26.46% (n=163) una deficiencia funcional.

Dentro de los 143 pacientes con anemia basal un 73,43% (n=105) presentó deficiencia de hierro, que fue absoluta en el 54.55% (n=78) y funcional en el 18.88% (n=27). Entre los 466 pacientes sin anemia basal la deficiencia de hierro también fue mayoritaria (60.30%; n=281), e incluyó un 31.12% (n=145) en forma de deficiencia absoluta y un 29.18% (n=136) como deficiencia funcional.

Por su parte, entre los 386 pacientes con deficiencia de hierro la anemia basal fue más frecuente (27,2%; n=105), que entre los 219 pacientes sin deficiencia de hierro con determinación de Hb basal (15,53%; n=34). Además, la frecuencia de la anemia basal fue mayor cuanto más profunda fue la deficiencia de hierro, de tal forma que alcanzó el 34.98% (n=78) entre los 223 pacientes con deficiencia absoluta.

Entre los 386 pacientes intervenidos electivamente que presentaron deficiencia de hierro predominó la deficiencia absoluta de hierro (57.77%; n=223) y la ausencia de anemia basal (72.80%; n=281).

## Efecto de la administración preoperatoria de hierro carboximaltosa:

### Características clínicas basales de los pacientes tras aplicar los criterios de selección

Del análisis de los 386 pacientes intervenidos de forma electiva en el periodo a estudio que presentaron deficiencia de hierro, se excluyeron un total de 48 pacientes (12,4%): 7 por no disponer de determinación de Hb en las 24h previas a la cirugía, 34 por el empleo de otros esquemas de optimización de la Hb prequirúrgica y 7 dado que el hierro no se administró en el mes anterior a la cirugía como estaba previsto.

Las características clínicas basales de los 338 pacientes que cumplieron todos los criterios de selección se pueden consultar en la [Tabla 16](#). Un total de 191 pacientes recibieron tratamiento con hierro carboximaltosa en el mes previo a la cirugía (62,3 % mujeres, edad media 70,49±11,1 años) y 147 no recibieron ningún tratamiento con el objetivo de mejora de la Hb prequirúrgica (59,9 % hombres, edad media 70,52±9,6 años). De estos últimos, un total de 41 pacientes fueron intervenidos tras incorporar a la práctica clínica el protocolo de optimización con hierro carboximaltosa, pero no recibieron ese tratamiento porque no acudieron a la consulta de optimización preoperatoria o rechazaron su administración, siendo por ello finalmente integrados para el análisis en el grupo no tratado.

No se observaron diferencias clínicas basales significativas entre ambos grupos para la edad, los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino dependiente, antecedentes de cirugía cardíaca previa, índice de comorbilidad de Charlson, clasificación de la NYHA ( $\geq$ II en el 83,1% de los pacientes), fracción de eyección ventrículo izquierdo  $\leq$ 50%, Volumen corpuscular medio (VCM), IST, concentración de creatinina y proporción de pacientes con deficiencia absoluta de hierro ([Tabla 16](#)).

En cambio, el grupo de tratamiento presentó en el momento de establecer la indicación quirúrgica, una proporción significativamente mayor de mujeres, mayor índice de masa corporal (estadísticamente significativo, pero de muy pequeña magnitud) y una mayor frecuencia de anemia basal. También presentó una menor Hb, menor nivel de ferritina y menos antecedentes de infarto agudo de miocardio que el grupo no tratado ([Tabla 16](#)).

La proporción de pacientes con anemia basal en el grupo de 338 pacientes que cumplió los criterios de selección para el estudio de la efectividad de la administración preoperatoria de hierro carboximaltosa fue del 25.44% (n=86). En esa misma muestra a estudio, la proporción de pacientes con deficiencia de hierro absoluta alcanzó el 57.69% (n=195) con una distribución que no mostró diferencias significativas entre ambos grupos del estudio ([Tabla 16](#)).

**Tabla 16.** Características clínicas y demográficas basales de los pacientes seleccionados.

	Grupo tratado		Grupo no tratado		Sig
	n	%	n	%	
Anemia basal					
NO	134	70.1	118	80.3	0.034
SI	57	29.9	29	19.7	
Deficiencia de hierro absoluta					
NO	78	40.8	65	44.2	0.533
SI	113	59.2	82	55.8	
Sexo					
Hombre	72	37.70	88	59.86	<0.001
Mujer	119	62.30	59	40.14	
EPOC					
NO	170	89.00	131	89.12	0.974
SI	21	11.00	16	10.88	
Diabetes Mellitus					
NO	129	67.54	98	66.67	0.866
SI	62	32.46	49	33.33	
Diabetes Mellitus Insulinodependiente					
NO	174	91.10	135	91.84	0.810
SI	17	8.90	12	8.16	
Infarto Agudo Miocardio:					
NO	182	95.3	129	87.7	0.011
SI	9	4.71	18	12.25	
NYHA					
I	27	14.14	30	20.41	0.051
II	92	48.17	72	48.98	
III	70	36.65	39	26.53	
IV	2	1.05	6	4.08	
Fracción Eyección Ventrículo Izq.					
> 50%	164	85.86	127	86.39	0.889
≤ 50%	27	14.14	20	13.61	
Antecedente Cirugía Cardíaca previa					
NO	168	87.96	135	91.84	0.246
SI	23	12.04	12	8.16	

	Grupo tratado		Grupo no tratado		Sig
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Hb Basal (g/dl)	12.96	1.39	13.59	1.45	<0.001 <sup>b</sup>
VCM Basal (fl)	88.33	5.95	87.74	5.85	0.366 <sup>b</sup>
Ferritina Basal (µg/L)	50.95	37.52	62.62	52.23	0.023 <sup>b</sup>
Índice de saturación de la transferrina (%)	18.74	8.88	18.73	7.36	0.994 <sup>b</sup>
Creatinina Basal (mg/dl)	1.06	0.31	1.05	0.42	0.710 <sup>b</sup>
Edad en la cirugía (años)	70.49	11.08	70.52	9.62	0.982 <sup>b</sup>
Índice de Masa Corporal	30.24	5.02	29.15	4.70	0.043 <sup>b</sup>
Índice de Charlson	2.20	1.60	2.12	1.49	0.653 <sup>b</sup>
Índice TRACK en la visita basal	11.12	5.49	11.20	5.31	0.881 <sup>b</sup>
Índice TRUST en la visita basal	3.25	1.38	2.92	1.31	0.025 <sup>a</sup>
Índice ACTA PORT-score visita basal	16.67	4.31	15.99	4.62	0.046 <sup>b</sup>
Índice riesgo de Krishna en visita basal	2.54	1.03	2.49	1.06	0.693 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Prueba U de Mann-Whitney

<sup>b</sup> Prueba t muestras independientes

A esas reducidas diferencias clínicas basales entre ambos grupos se añadieron en el momento de la cirugía, una significativa mayor proporción en el grupo no tratado de cirugía valvular combinada con bypass coronario y cirugía de aorta ascendente y, por el contrario, una menor proporción de anuloplastias tricúspides (Tabla 17).

**Tabla 17.** Tipo de cirugía cardíaca realizada en función del grupo.

Variable	Grupo tratado		Grupo no tratado		Sig
	n	%	n	%	
<b>Tipo de sustitución valvular</b>					
Prótesis Aórtica	140	73.3	118	80.3	0.135
Prótesis Mitral	31	16.2	18	12.3	0.302
Prótesis Tricúspide	2	1.1	1	0.7	0.722
Prótesis Aórtica y Mitral	18	9.4	10	6.8	0.386
<b>Total</b>	<b>191</b>		<b>147</b>		
<b>Tipo de cirugía combinada</b>					
Prótesis Valvular y bypass coronario	18	9.4	57	38.8	<0.001
Prótesis Valvular y anuloplastia	29	15.2	7	4.8	0.002
Prótesis Valvular y cirugía aorta ascendente	7	3.7	13	8.8	0.045
Prótesis Valvular y miomectomía	10	5.2	3	2.0	0.130

Los indicadores de riesgo transfusional integran tanto variables clínicas como quirúrgicas asociadas a un mayor riesgo transfusional. Tras calcular dichos indicadores a partir de los parámetros analíticos basales, se comprobó que en ningún indicador se estimaba un riesgo transfusional basal superior en el grupo no tratado respecto del grupo tratado. Considerando el indicador TRUST y ACTA PORT-score se objetivó un riesgo de transfusión antes de la administración del hierro intravenoso significativamente mayor en el grupo tratado respecto del grupo no tratado, mientras que no hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos según los índices Krishna et al<sup>209</sup> y TRACK (Tabla 16).

#### Efecto del tratamiento en el riesgo de anemia en las 24h anteriores a la cirugía.

Una vez determinada la proporción de pacientes con anemia, se realizó un análisis bivariado que identificó como variables asociadas a un mayor riesgo de anemia basal: el grupo tratado, la edad, los antecedentes de diabetes Mellitus, diabetes insulino dependiente y cirugía cardíaca previa, un mayor Charlson, EuroSCORE y EuroSCORE II y niveles crecientes de creatinina basal y menores niveles de VCM e IST (Tabla 18).

Al ajustar un modelo de regresión logística multivariante, tan sólo resultaron predictores de un mayor riesgo de anemia basal (Tabla 18): el grupo tratado, la edad, el antecedente de diabetes Mellitus insulino dependiente, el antecedente de cirugía cardíaca previa, los mayores niveles de creatinina basal y los menores niveles de VCM e IST.

**Tabla 18.** Estudio de variables potencialmente asociadas a la anemia basal en la primera visita

Variable	Efectos no ajustados				Efectos ajustados			
	OR	IC* 95%		Sig	OR	IC 95%		Sig
Grupos de estudio								
Grupo tratado	1.731	1.038	2.885	0.035	1.821	1.004	3.303	0.049
Grupo no tratado	1	.	.	.	1	.	.	.
Edad en la cirugía	1.051	1.019	1.083	0.001	1.043	1.004	1.082	0.029
Sexo								
Mujer	0.923	0.565	1.506	0.747				
Hombre	1				1			
Índice de Masa Corporal	1.031	0.981	1.083	0.234				
Índice de Charlson	1.244	1.069	1.448	0.005				
EuroSCORE I	1.059	1.021	1.099	0.002				
EuroSCORE II	1.150	1.059	1.250	0.001				
EPOC								
SI	1.472	0.705	3.076	0.303				
NO	1	.	.	.				
Diabetes Mellitus								
SI	1.816	1.095	3.012	0.021				
NO	1				1			
Diabetes Mellitus Insulinodependiente								
SI	2.627	1.207	5.716	0.015	2.833	1.057	7.591	0.038
NO	1	.	.	.				
Infarto Agudo Miocardio								
SI	1.258	0.530	2.987	0.603				
NO	1	.	.	.				
NYHA								
IV	0.536	0.060	4.786	0.576				
III	1.700	0.799	3.616	0.168				
II	1.170	0.563	2.431	0.674				
I	1	.	.	.				
Fracción Eyección Ventrículo Izq.	0.497	1	0.481					
≤50%	0.765	0.363	1.612	0.481				
>50%	1	.	.	.				
Antecedente Cirugía cardíaca previa								
SI	2.139	1.035	4.421	0.040	3.172	1.225	8.211	0.017
NO								
VCM basal	0.918	0.879	0.958	<0.001	0.945	0.895	0.996	0.036
Ferritina basal	0.997	0.991	1.003	0.271				
Índice de saturación transferrina basal	0.857	0.817	0.898	<0.001	0.886	0.841	0.932	<0.001
Creatinina basal	4.187	1.926	9.104	<0.001	3.445	1.483	8.000	0.004

\*IC = intervalo de confianza

El riesgo de anemia en el momento de la cirugía fue significativamente menor en pacientes pertenecientes al grupo tratado (119% más riesgo en el grupo no tratado), en mujeres y cuanto mayor valor de Hb basal, VCM basal e Índice de saturación transferrina basal. Por otra parte, el riesgo fue significativamente mayor cuanto mayor índice de Charlson, mayor EuroSCORE I, mayor EuroSCORE II, en diabéticos, en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio y mayor valor de creatinina (Tabla 19).

Al ajustar un modelo de regresión logística multivariante, tan sólo el sexo (menor riesgo en mujeres), diabetes (mayor riesgo en diabéticos), el grupo de tratamiento y la Hb basal (efecto protector cuanto mayor concentración) presentaron efectos estadísticamente significativos. Si bien el riesgo de anemia el día de la cirugía fue globalmente menor en el grupo tratado y en

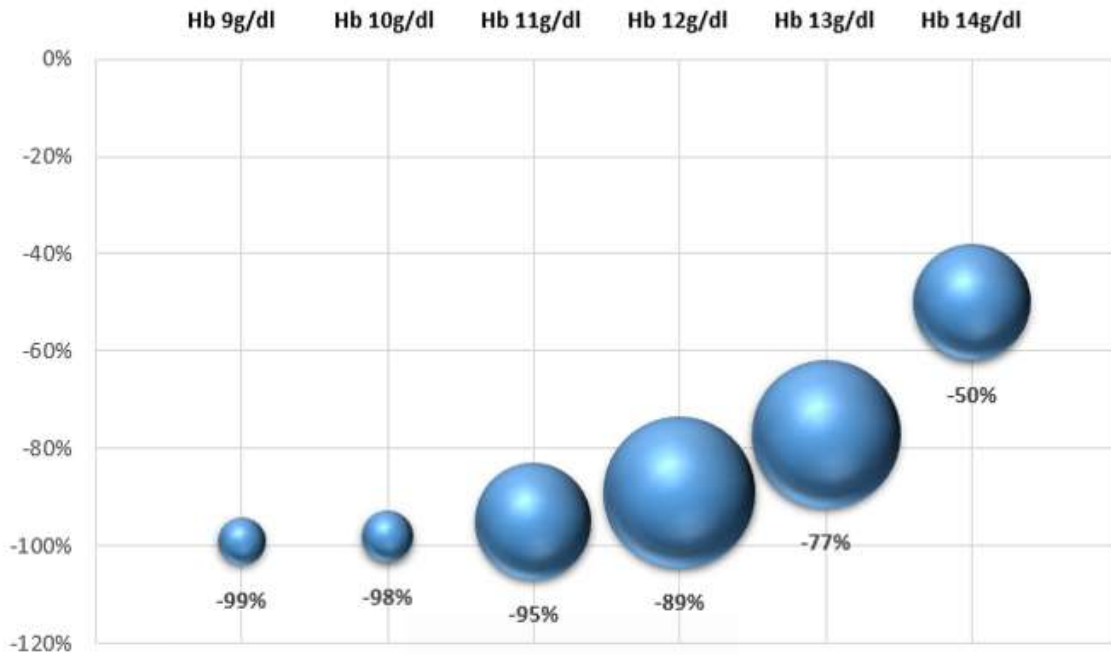
pacientes con mayor Hb basal, se detectó un efecto de interacción entre ambas variables de manera que el riesgo de anemia al ingreso aún era menor en los tratados cuanto menor era la Hb basal (Tabla 19).

**Tabla 19.** Estudio de variables potencialmente asociadas a la anemia 24h antes de la cirugía

Variable	Efectos no ajustados				Efectos ajustados			
	OR	IC 95%		Sig	OR	IC 95%		Sig
Grupos de estudio								
Grupo tratado	0.456	0.281	0.740	0.001	<0.001	<0.001	0.045	0.008
Grupo no tratado	1	.	.	.	1	.	.	.
Edad en la cirugía	1.024	0.998	1.050	0.066				
Sexo								
Mujer	0.604	0.374	0.976	0.040	0.150	0.071	0.319	<0.001
Hombre	1				1			
Índice de Masa Corporal	0.999	0.952	1.049	0.976				
Índice de Charlson	1.245	1.072	1.446	0.004				
EuroSCORE I	1.040	1.003	1.077	0.033				
EuroSCORE II	1.100	1.016	1.191	0.019				
EPOC								
SI	1.916	0.947	3.877	0.071				
NO	1	.	.	.				
Diabetes Mellitus								
SI	2.477	1.512	4.057	<0.001	2.098	1.109	3.967	0.023
NO	1				1			
Diabetes Mellitus Insulinodependiente								
SI	1.664	0.754	3.671	0.207				
NO	1	.	.	.				
Infarto Agudo Miocardio								
SI	3.110	1.402	6.897	0.005				
NO	1	.	.	.				
NYHA								
IV	0.854	0.156	4.682	0.856				
III	1.212	0.600	2.450	0.592				
II	0.854	0.434	1.681	0.648				
I	1	.	.	.				
Fracción Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	0.001	1	0.980					
>50%	0.991	0.498	1.974	0.980				
>50%	1	.	.	.				
Antecedente Cirugía cardíaca previa								
SI	1.620	0.779	3.365	0.196				
NO								
Hb basal					0.143	0.079	0.258	<0.001
VCM basal	0.939	0.901	0.978	0.003				
Ferritina basal	1.000	0.994	1.005	0.861				
Índice de saturación transferrina basal	0.906	0.871	0.942	<0.001				
Tiempo entre la indicación y la cirugía	-0.004	-0.012	0.004	0.299				
Creatinina 24h antes de la cirugía	2.377	1.183	4.776	0.015				
Filtrado glomerular en la cirugía	0.995	0.987	1.004	0.273				
[Grupo tratado] * Hb basal					2.180	1.127	4.215	0.021

Así, el tratamiento de la deficiencia de hierro también fue efectivo en pacientes sin anemia basal, con una reducción en el riesgo de anemia preoperatoria del 77% para una Hb basal=13g/dl y del 89,5% para una Hb basal=12g/dl (Figura 2).

**Figura 2.** Reducción del riesgo de anemia del grupo tratado según el nivel de Hb basal



- El eje y representa el porcentaje de reducción de riesgo de anemia en la cirugía tras el tratamiento con hierro.
- El eje x clasifica los pacientes tratados en función de la Hb basal en el momento de indicar la cirugía.
- El tamaño de las burbujas es relativo al número de pacientes incluidos en cada categoría en el periodo de estudio

### Efecto del tratamiento en el incremento de la Hb previo a la cirugía.

El incremento de Hb prequirúrgica respecto de la Hb basal se asoció significativamente con el grupo (mayor incremento en el grupo tratado), el sexo (mayor incremento en mujeres), la anemia basal (mayor incremento en pacientes anémicos) y los niveles de Hb basal, VCM basal, ferritina basal e IST basal (mayor incremento cuanto menores niveles de Hb basal, VCM basal, ferritina basal e IST basal).

Al ajustar los efectos mediante un modelo de regresión lineal múltiple únicamente el grupo, la Hb basal, el VCM basal, y el IST tuvieron un efecto significativo. Si bien el incremento medio de Hb entre la visita basal y la cirugía favoreció significativamente al grupo tratado con hierro carboximaltosa (Tabla 20), se detectaron efectos de interacción significativos entre el grupo y el VCM basal y entre el grupo y el IST basal (Tabla 20), de tal forma, que el incremento de Hb preoperatoria en el grupo de tratamiento (que en niveles promedio de IST basal y VCM basal se estima en torno a 0,848) aumentaría todavía más cuanto menor fuera el valor de IST basal y VCM basal.

**Tabla 20.** Estudio de variables potencialmente asociadas al incremento de Hb prequirúrgica respecto a la basal

Variable	Efectos no ajustados				Efectos ajustados			
	B	IC 95%		Sig	B	IC 95%		Sig
Grupos de estudio	77.516	<0.001						
Grupo tratado	0.978	0.760	1.195	<0.001	8.075	5.198	10.953	<0.001
Grupo no tratado	0	.	.	.	0	.	.	.
Edad en la cirugía	0.010	-0.002	0.021	0.089				
Sexo	9.236	0.002						
Mujer	0.367	0.130	0.603	0.002				
Hombre	0							
Índice de Masa Corporal	0.018	-0.006	0.042	0.149				
Índice de Charlson	0.028	-0.049	0.106	0.475				
EuroSCORE I	0.016	-0.003	0.035	0.104				
EuroSCORE II	0.019	-0.023	0.062	0.367				
EPOC	0.385	0.535						
SI	-0.121	-0.504	0.262	0.535				
NO	0	.	.	.				
Diabetes Mellitus	<0.001	0.990						
SI	0.002	-0.253	0.256	0.990				
NO	0	.	.	.				
Diabetes Mellitus Insulinodependiente	0.848	0.357						
SI	0.201	-0.226	0.627	0.357				
NO	0							
Infarto Agudo Miocardio	0.507	0.476						
SI	-0.160	-0.601	0.281	0.476				
NO	0							
NYHA	3.840			0.279				
IV	-0.519	-1.345	0.307	0.218				
III	0.195	-0.162	0.553	0.285				
II	0.142	-0.194	0.479	0.407				
I	0	.	.	.				
Fracción Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	0.168	-0.177	0.513	0.341				
>50%	0	.	.	.				
Cirugía cardíaca previa								
SI	-0.178	0.606	0.285					
NO	0							
Hb basal	-0.367	-0.440	-0.294	<0.001	-0.257	-0.332	-0.182	<0.001
VCM basal	-0.034	-0.054	-0.014	0.001	0.031	0.007	0.055	0.012
Ferritina basal	-0.003	-0.006	<0.001	0.023				
Índice de saturación transferrina basal	-0.036	-0.050	-0.022	<0.001	0.016	-0.005	0.036	0.129
Creatinina 24h antes de la cirugía	0.019	-0.315	0.352	0.912				
Filtrado glomerular en la cirugía	-0.003	-0.007	0.001	0.142				
Anemia basal								
Sí	0.845	0.586	1.105	<0,001				
No	0							
Deficiencia absoluta de hierro								
Sí	0.355	0.111	0.598	0.004				
No	0							
Grupo tratado * VCMbasal					-0.074	-0.108	-0.041	<0.001
Grupo tratado * ISTbasal					-0.037	-0.062	-0.012	0.004

También, se comprobó que el incremento de la Hb (Tabla 21) fue significativamente mayor respecto del grupo no tratado tanto en pacientes con anemia basal (1,543; CI95% 1,028 a 2,058; P<0.001), como en aquellos sin anemia basal (0,709; CI95%, 0,495 a 0,923; P<0.001).

De esta forma, el beneficio sobre la Hb preoperatoria fue de mayor intensidad en los pacientes con anemia basal (Tabla 21), con una diferencia de media de Hb en el momento de la cirugía de



1,54g/dl respecto del grupo no tratado con anemia basal. No obstante, el tratamiento también fue efectivo en los pacientes sin anemia basal, donde se objetivó una diferencia media de Hb en el momento de la cirugía de 0.71g/dl respecto del grupo no tratado sin anemia basal.

Por otro lado, cabe destacar que en el grupo no tratado se observó una discreta tendencia a la anemización a lo largo del preoperatorio, con un descenso medio de Hb de 0.6g/dl entre la determinación basal y la realizada 24h antes de la intervención. Este descenso, fue aún más pronunciado en los pacientes con deficiencia absoluta (0.66g/dl) frente a aquellos con deficiencia funcional (0.53g/dl) (Tabla 21).

De forma similar, aunque el incremento de la Hb en el grupo tratado fue mayor en los pacientes con deficiencia absoluta (1,314; CI95%, 1,017 a 1,611;  $P<0.001$ ), también fue significativamente mayor respecto del grupo no tratado en aquellos con deficiencia funcional (0,545; CI95%, 0,248 a 0,841;  $P<0.001$ ) (Tabla 21).

Así, en los pacientes con deficiencia absoluta de hierro el incremento medio de Hb preoperatoria respecto del grupo no tratado fue de 1,32g/dl en el momento de la cirugía (Tabla 21). También se comprobó un efecto significativo en la mejora de la Hb en los pacientes con deficiencia funcional de hierro, en los que se objetivó una diferencia media de Hb en el momento de la cirugía de 0.55g/dl respecto del grupo no tratado con deficiencia funcional de hierro.

Por todo lo anterior, la proporción de pacientes con anemia en el grupo no tratado se incrementó desde la visita basal (Tabla 16, Tabla 21), alcanzando en el momento de la cirugía el 48.78% en aquellos con deficiencia absoluta de hierro.

**Tabla 21.** Niveles de Hb y otras variables el día de la cirugía en función del grupo.

Variable	Grupo tratado		Grupo no tratado		Sig
	n	%	n	%	
Anemia al ingreso					
No	151	79.06	93	63.27	0.001
Sí	40	20.94	54	36.74	
Empleo del recuperador					0.016
>450 cc de sangre reinfundida	36	19.6	21	15	
<450 cc de sangre reinfundida	33	17.9	12	8.6	
No empleado	115	62.5	107	76.4	
Administración de Octaplex®	12	6.3	8	5.4	0.745
Administración de Haemocomplettan®	12	6.3	5	3.4	0.230

Variable	Grupo tratado		Grupo no tratado		Sig
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
Incremento Hb respecto Hb basal (g/dl)	0.38	1.12	-0.60	0.85	<0.001
Pacientes con anemia basal	1.10	1.30	-0.44	0.85	<0.001
Pacientes sin anemia basal	0.07	0.88	-0.64	0.85	<0.001
Pacientes con deficiencia de hierro absoluta	0.66	1.20	-0.66	0.79	<0.001
Pacientes con deficiencia de hierro funcional	0.01	0.85	-0.54	0.93	<0.001
Hb 24h antes de la cirugía (g/dl)	13.34	1.26	12.99	1.44	0.017
VCM 24h antes de la cirugía (fl)	88.81	4.96	86.47	5.76	<0.001
Creatinina 24h antes de la cirugía (mg/dl)	1.01	0.29	1.06	0.49	0.281
Filtrado Glomerular en la cirugía <sup>a</sup>	71.43	30.12	74.78	31.87	0.324
EUROSCORE I	7.93	5.70	7.80	7.04	0.849
EUROSCORE II	3.22	2.74	3.24	2.95	0.947
Tiempo de circulación extracorpórea	83.53	33.299	90.39	30.269	0.495

<sup>a</sup> Filtrado Glomerular calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault (expresado en ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

### Efecto del tratamiento en el incremento del filtrado glomerular en el preoperatorio.

El análisis bivariado identificó como variables asociadas al incremento del filtrado glomerular en el momento de la cirugía respecto del filtrado basal (Tabla 22): el tratamiento con hierro carboximaltosa (2,515 ml/min/1.73m<sup>2</sup> de incremento comparado con el grupo no tratado), la anemia basal y los valores crecientes de creatinina. Por el contrario, las variables que se asociaron a un efecto negativo sobre el incremento del filtrado en el preoperatorio fueron la mayor edad, el mayor EuroSCORE II, el antecedente de cirugía cardíaca previa y los niveles crecientes de Hb e IST.

Tras ajustar un modelo de regresión lineal múltiple, las variables que mantuvieron un efecto negativo sobre el incremento del filtrado en el preoperatorio fueron la mayor edad, el EuroSCORE II y el antecedente de cirugía cardíaca previa (Tabla 22). Por el contrario, tan sólo el tratamiento con hierro carboximaltosa y la creatinina basal mantuvieron un efecto significativo sobre el aumento del filtrado glomerular en el preoperatorio, con un efecto de interacción entre ambos de tal forma que el efecto positivo sería mayor cuanto mayor fuera la creatinina basal (Tabla 22).

Así, la mejora del filtrado glomerular tras el tratamiento con hierro carboximaltosa supuso un aumento de 27 ml/min/1.73m<sup>2</sup> para los pacientes con creatinina basal de 4 mg/dl, mientras que fue de 6 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en los pacientes con creatinina de 1.5 mg/dl en la visita basal (el incremento fue de 18, 10 y 2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, para una creatinina basal de 3, 2 y 1mg/dl respectivamente).

**Tabla 22.** Estudio de variables potencialmente asociadas al incremento del filtrado glomerular prequirúrgico

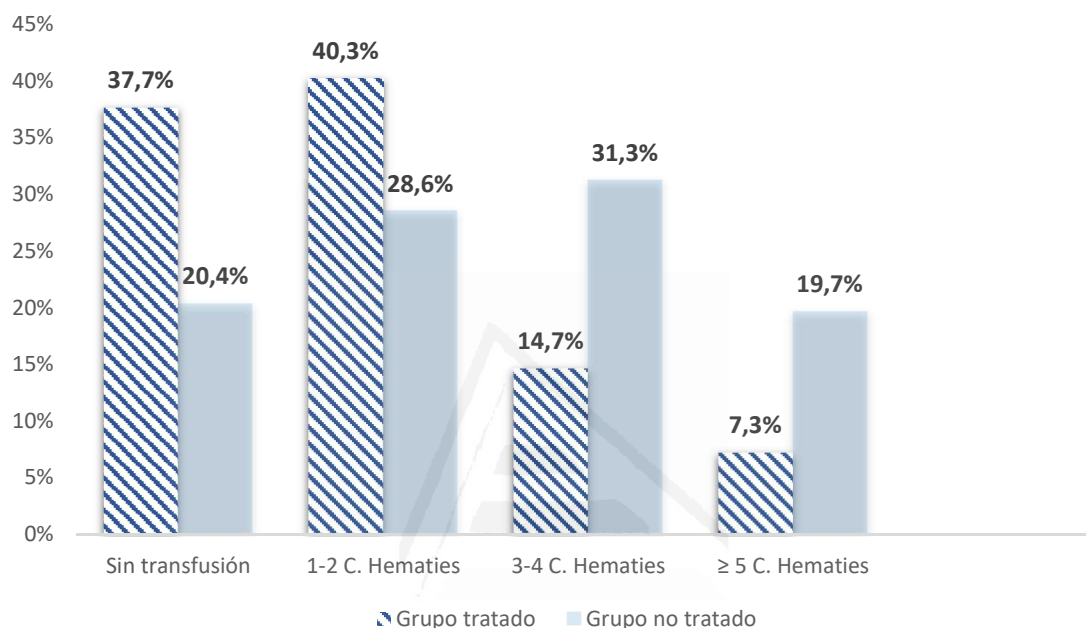
Variable	Efectos no ajustados				Efectos ajustados			
	B	IC 95%		Sig	B	IC 95%		Sig
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Grupo de estudio								
Grupo tratado	2.515	-0.436	5.466	0.095	-6.537	-15.208	2.135	0.140
Grupo no tratado	0	.	.	.	0	.	.	.
Edad en la cirugía	0.191	0.052	0.330	0.007	0.242	0.098	0.387	0.001
Sexo								
Mujer	-0.637	-3.579	2.304	0.671				
Hombre	0	.	.	.				
Índice de Masa Corporal	0.242	-0.059	0.543	0.115				
Índice de Charlson	0.448	-0.503	1.399	0.356				
EuroSCORE I	-0.069	-0.307	0.169	0.569				
EuroSCORE II	-0.631	-1.147	-0.116	0.016	-1.398	-2.007	-0.788	<0.001
EPOC								
SI	-0.336	-5.139	4.467	0.891				
NO	0	.	.	.				
Diabetes Mellitus								
SI	-1.122	-4.256	2.012	0.483				
NO	0	.	.	.				
Diabetes Mellitus Insulinodependiente								
SI	1.254	-4.053	6.561	0.643				
NO	0	.	.	.				
Infarto Agudo Miocardio								
SI	2.743	-2.646	8.133	0.318				
NO	0	.	.	.				
NYHA	2.997	0.392						
IV	7.135	-2.973	17.243	0.167				
III	-1.161	-5.551	3.229	0.604				
II	-1.027	-5.147	3.093	0.625				
I	0	.	.	.				
Fracción Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	-1.099	-5.367	3.168	0.614				
>50%	0	.	.	.				
Cirugía cardíaca previa								
SI	-1.994	-6.855	2.866	0.421	6.072	0.544	11.599	0.031
NO	0	.	.	.				
Anemia basal								
Sí	4.507	1.178	7.835	0.008				
No	0	.	.	.				
Hb basal	-1.172	-2.176	-0.168	0.022				
VCM basal	-0.079	-0.329	0.171	0.535				
Ferritina basal	-0.026	-0.059	0.006	0.115				
Índice de saturación transferrina basal	-0.204	-0.386	-0.021	0.029				
Creatinina basal	7.940	3.937	11.943	<0.001	5.874	0.750	10.999	0.025
Anemia al ingreso								
Sí	2.499	-0.760	5.759	0.133				
No	0	.	.	.				
GRUPO * Creatinina basal					8.269	0.460	16.077	0.038

## Efecto del tratamiento y otros factores predictores en el riesgo de transfusión.

### *Proporción de receptores de concentrado de hematíes y variables asociadas*

La proporción de pacientes transfundidos con concentrados de hematíes fue del 69.8% (62.3% en el grupo tratado y 79.6% en el grupo no tratado). Su distribución en función del grupo de estudio y del número de unidades transfundidas se expone en la [Figura 3](#).

**Figura 3.** Distribución de los pacientes según el nº de concentrados de hematíes transfundido



C. Hematíes = nº de concentrados de hematíes transfundido durante el ingreso.

El análisis bivariado evidenció un riesgo de transfusión de concentrados de hematíes significativamente menor en pacientes pertenecientes al grupo tratado (57.6% menos riesgo que el grupo no tratado), con el empleo de recuperador y cuanto mayor valor de Hb basal, mayor Hb al ingreso (63.6% menos riesgo) y mayor filtrado glomerular al ingreso ([Tabla 23](#)). Por otra parte, el riesgo fue significativamente mayor en pacientes con anemia al ingreso, en cirugía combinada de sustitución valvular con bypass coronario, en mujeres y cuanto mayor edad, mayor EuroSCORE y mayor EuroSCORE II.

Al ajustar un modelo de regresión logística multivariante, tan sólo resultó predictor de un significativo mayor riesgo para la exposición a transfusión alogénica de concentrado de hematíes el sexo femenino. Por otra parte, mantuvieron su significativo efecto protector la administración de hierro carboximaltosa en el preoperatorio, el empleo del recuperador durante la intervención, la mayor Hb al ingreso y el mayor filtrado glomerular al ingreso ([Tabla 23](#)).

**Tabla 23.** Estudio de variables potencialmente asociadas al riesgo de transfusión de concentrado de hematies.

Variable	Efectos no ajustados (IC 95%)				Efectos ajustados (IC 95%)			
	OR	Inferior	Superior	Sig	OR	Inferior	Superior	Sig
Grupo de estudio								
Grupo tratamiento	0.424	0.258	0.696	0.001	0.334	0.174	0.642	0.001
Grupo no tratado	1				1			
Edad en la cirugía	1.034	1.012	1.057	0.003				
Sexo								
Mujer	2.770	1.709	4.487	<0.001	2.448	1.305	4.593	0.005
Hombre	1				1			
Índice de Masa Corporal	0.966	0.922	1.013	0.159				
Índice de Charlson	1.049	0.899	1.223	0.545				
EuroSCORE	1.074	1.022	1.129	0.005				
EuroSCORE II	1.200	1.067	1.349	0.002				
EPOC								
SI	1.024	0.485	2.161	0.950				
NO	1							
Diabetes Mellitus								
SI	1.434	0.861	2.388	0.167				
NO	1							
Diabetes M. Insulina dependiente								
SI	0.957	0.420	2.180	0.916				
NO	1							
Infarto Agudo Miocardio								
SI	1.257	0.514	3.072	0.616				
NO	1							
NYHA				0.313				
IV	1.886	0.349	10.187	0.461				
III	1.909	0.959	3.799	0.066				
II	1.393	0.744	2.608	0.301				
I	1							
Fracción Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	0.910	0.469	1.765	0.780				
>50%	1							
Cirugía cardíaca previa								
SI	1.827	0.771	4.331	0.171				
NO	1							
Hb basal	0.598	0.496	0.720	<0.001				
IST basal	0.974	0.946	1.002	0.071				
Hb al ingreso	0.364	0.282	0.470	<0.001	0.354	0.265	0.474	<0.001
Anemia al ingreso								
Sí	5.817	2.792	12.119	<0.001				
No	1							
Filtrado glomerular al ingreso	0.987	0.980	0.995	0.001	0.988	0.979	0.997	0.009
Tiempo de circulación extracorpórea	1.005	0.998	1.013	0.162				
Cirugía combinada bypass								
Sí	2.191	1.161	4.134	0.015				
No	1							
Cirugía combinada anuloplastia								
Sí	1.139	0.528	2.459	0.740				
No	1							
Cirugía Aorta ascendente								
Sí	0.791	0.306	2.045	0.629				
No	1							
Doble prótesis Mitro-Aórtica								
Sí	0.905	0.395	2.074	0.813				
No	1							
Recuperador: volumen recuperado								0.023
≥450cc	0.603	0.328	1.109	0.103	0.442	0.204	0.960	0.039
<450cc	0.758	0.381	1.505	0.428	0.367	0.153	0.879	0.025
0 cc (no se empleó)	1				1			
Administración Haemocompletan®				0.430				
1g	0.433	0.123	1.530	0.194				
0g (no se administró)	1							
Administración Octaplex®(UI)				0.826				
1000 UI	0.878	0.079	9.796	0.916				
500 UI	1.426	0.454	4.486	0.543				
0 UI (no se administró)	1							
Daño renal agudo								
Sí	1.368	0.847	2.209	0.200				
No	1							

*Distribución del volumen de concentrados de hematíes transfundidos y variables asociadas*

Al categorizar a los pacientes en función del número de concentrados de hematíes transfundidos durante el ingreso y ajustar un modelo de regresión ordinal multivariante, se identificaron como variables asociadas a un menor volumen de concentrados de hematíes transfundidos: la administración de hierro carboximaltosa, el empleo de recuperador y las mayores cifras de Hb y de filtrado glomerular al ingreso. Por el contrario, se asoció a un mayor volumen de concentrados de hematíes transfundidos: el sexo femenino, el antecedente de cirugía cardíaca previa, un mayor tiempo de circulación extracorpórea y el daño renal agudo asociado a la cirugía cardíaca. En la tabla Tabla 24 se muestran los efectos no ajustados y ajustados excluyendo aquellas variables que no tuvieron un efecto significativo en el análisis multivariante.

Tabla 24. Variables asociadas a la transfusión según el nº de unidades transfundidas

Variable	Efectos no ajustados (IC 95%)				Efectos ajustados (IC 95%)			
	B	Inferior	Superior	Sig	B	Inferior	Superior	Sig
Umbral								
1-2 concentrados de hematíes					-13.839	-16.814	-10.864	<0.001
3-4 concentrados de hematíes					-11.575	-14.426	-8.724	<0.001
≥5 concentrados de hematíes					-9.581	-12.350	-6.811	<0.001
Grupo de estudio								
Grupo tratamiento	-1.102	-1.509	-0.695	<0.001	-1.210	-1.694	-0.727	<0.001
Grupo no tratado	0	.	.	.	0	.	.	.
Recuperador: volumen recuperado				0.041				<0.001
≥450cc	-0.505	-0.946	-0.064	0.025	-1.141	-1.785	-0.497	0.001
<450cc	-0.890	-2.133	0.354	0.161	-1.427	-2.116	-0.739	<0.001
0cc (no se empleó)	0	.	.	.	0	.	.	.
Hb al ingreso	-0.894	-1.072	-0.716	<0.001	-0.902	-1.109	-0.695	<0.001
Filtrado glomerular al ingreso	-0.014	-0.021	-0.007	<0.001	-0.014	-0.022	-0.007	<0.001
Sexo								
Mujer	0.778	0.381	1.175	<0.001	0.621	0.146	1.097	0.010
Hombre	0	.	.	.	0	.	.	.
Cirugía cardíaca previa								
SI	0.929	0.281	1.578	0.005	1.240	0.478	2.003	0.001
NO	0	.	.	.	0	.	.	.
Tiempo circulación extracorpórea	0.009	0.003	0.015	0.004	0.009	0.002	0.017	0.013
Daño renal agudo								
Sí	0.447	0.049	0.844	0.028	0.609	0.158	1.059	0.008
No	0	.	.	.	0	.	.	.

*Efecto del tratamiento en los indicadores de riesgo de transfusión*

A partir de la evolución de la Hb, del volumen reinfundido del recuperador y del número de concentrados de hematíes transfundidos y, aplicando el modelo de Rosencher et al.<sup>210</sup>, se estimó un sangrado perioperatorio medio de 1.866,3 cc (desviación típica 0.79; 95% CI, 1.78 a 1.95), para el global de los 338 pacientes seleccionados con deficiencia de hierro y cirugía electiva.

En el grupo tratado se objetivó una reducción significativa del riesgo de transfusión el día de la cirugía, estimado mediante los indicadores TRUST, ACTA PORT-score y de KRISHNA et al<sup>209</sup>,

respecto de su cálculo a partir de los valores de Hb y creatinina de la analítica de la visita basal (Tabla 25,Tabla 26). De forma inversa, en el grupo no tratado se incrementó el riesgo de transfusión el día de la cirugía respecto del cálculo de los indicadores TRUST, TRACK, ACTA PORT-score y KRISHNA et al<sup>209</sup> a partir de la analítica basal.

**Tabla 25.** Indicadores de riesgo de transfusión en la visita basal según el grupo de estudio

Visita basal	n	Media	Desviación típica	Diferencia	IC 95% Inferior		Sig
					Inferior	Superior	
<b>TRUST</b>							
Grupo no tratado	147	2.92	1.306	-0.328	-0.619	-0.037	0.025 <sup>a</sup>
Grupo tratado	191	3.25	1.379				
<b>TRACK</b>							
Grupo no tratado	147	11.20	5.310	0.089	-1.079	1.257	0.881 <sup>b</sup>
Grupo tratado	191	11.12	5.487				
<b>ACTA-PORT</b>							
Grupo no tratado	147	15.99	4.615	-0.975	-1.944	-0.007	0.046 <sup>b</sup>
Grupo tratado	191	16.67	4.311				
<b>KRISHNA</b>							
Grupo no tratado	147	2.49	1.062	-0.055	-0.280	0.171	0.693 <sup>a</sup>
Grupo tratado	191	2.54	1.029				

<sup>a</sup> Prueba U de Mann-Whitney

<sup>b</sup> Prueba t muestras independientes

**Tabla 26.** Indicadores de riesgo de transfusión: evolución en el preoperatorio según el grupo

Grupo no tratado	n	Media de las diferencias	IC 95% Inferior		Sig
			Inferior	Superior	
<b>TRUST</b>					
Visita basal – visita cirugía	147	-0.184	-0.269	-0.098	<0.001 <sup>a</sup>
<b>TRACK</b>					
Visita basal – visita cirugía	147	-1.095	-1.451	-0.740	<0.001 <sup>b</sup>
<b>ACTA-PORT</b>					
Visita basal – visita cirugía	147	-1.109	-1.418	-0.800	<0.001 <sup>b</sup>
<b>KRISHNA</b>					
Visita basal – visita cirugía	147	-0.184	-0.269	-0.098	<0.001 <sup>a</sup>

Grupo tratado	n	Media de las diferencias	IC 95% Inferior		Sig <sup>a</sup>
			Inferior	Superior	
<b>TRUST</b>					
Visita basal – visita cirugía	191	0.110	0.020	0.199	0.016 <sup>a</sup>
<b>TRACK</b>					
Visita basal – visita cirugía	191	-0.016	-0.310	0.279	0.916 <sup>b</sup>
<b>ACTA-PORT</b>					
Visita basal – visita cirugía	191	0.749	0.407	1.091	<0.001 <sup>b</sup>
<b>KRISHNA</b>					
Visita basal – visita cirugía	191	0.110	0.020	0.199	0.016 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Prueba por rangos de Wilcoxon para muestras relacionadas

<sup>b</sup> Prueba t muestras apareadas

## Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en la estancia hospitalaria postoperatoria total y la estancia en UCI

La estancia media observada fue de 8.7 días (desviación estándar 5.38) para la estancia hospitalaria global y de 3.1 días (desviación estándar 3.16) para la estancia en UCI.

No hubo diferencias significativas en el riesgo de estancia hospitalaria ( $\geq 11$  días) o en UCI prolongada ( $> 2$  días), asociadas a la pertenencia a uno u otro grupo de estudio (Tabla 27, Tabla 28).

El análisis bivariado evidenció la asociación con una estancia hospitalaria prolongada (Tabla 27) de las variables: edad, EuroSCORE, EuroSCORE II, NYHA  $\geq$  III, filtrado glomerular al ingreso, tiempo de circulación extracorpórea, cirugía combinada de sustitución valvular y bypass, cirugía combinada de sustitución valvular y anuloplastia, doble sustitución valvular mitro-aórtica, empleo del recuperador con reinfusión  $\geq 450$  cc de sangre recuperada, transfusión de concentrado de hematíes, pacientes con complicaciones infecciosas en el postoperatorio (odds ratio 12.856; 95% CI, 5,176 a 31,935;  $P < 0.001$ ), diagnóstico de daño renal agudo tras la cirugía.

Al ajustar un modelo de regresión logística multivariante, tan sólo resultaron predictores de un mayor riesgo de estancia hospitalaria prolongada (Tabla 27): la transfusión de concentrados de hematíes, un mayor EuroSCORE, las complicaciones infecciosas en el postoperatorio y el daño renal agudo tras la cirugía.

A su vez, el análisis bivariado constató un riesgo mayor de estancia prolongada en UCI (Tabla 28): en pacientes de mayor EuroSCORE, mayor tiempo de circulación extracorpórea, mayor nivel de creatinina basal, complicaciones infecciosas en el postoperatorio (276.5% más riesgo que aquellos pacientes que no presentaron tal complicación) y diagnóstico de daño renal agudo tras la cirugía. La mayor edad quedó en el límite de la significación estadística. Por el contrario, presentó un efecto protector los mayores niveles de filtrado glomerular basal y el antecedente de Diabetes Mellitus.

Al ajustar un modelo de regresión logística multivariante, tan sólo resultaron predictores de un mayor riesgo de estancia prolongada en UCI (Tabla 28): una mayor creatinina basal, las complicaciones infecciosas en el postoperatorio y el diagnóstico de daño renal agudo tras la cirugía. Por el contrario, presentó un efecto protector el antecedente de diabetes Mellitus.



**Tabla 27.** Estudio de variables potencialmente asociadas a estancia hospitalaria superior a 11 días.

Variable	Efectos no ajustados (IC 95%)				Efectos ajustados (IC 95%)			
	OR	Inferior	Superior	Sig	OR	Inferior	Superior	Sig
Grupo de estudio								
Grupo tratamiento	0.988	0.534	1.828	0.969				
Grupo no tratado	1							
Edad en la cirugía	1.064	1.021	1.109	0.003				
Sexo								
Mujer	1.444	0.775	2.692	0.247				
Hombre	1							
Índice de Masa Corporal	0.991	0.930	1.055	0.769				
Índice de Charlson	0.949	0.772	1.166	0.618				
EuroSCORE	1.104	1.059	1.152	<0.001	1.093	1.043	1.146	<0.001
EuroSCORE II	1.230	1.121	1.350	<0.001				
EPOC								
SI	1.480	0.610	3.589	0.386				
NO	1							
Diabetes Mellitus								
SI	0.643	0.320	1.291	0.214				
NO	1							
Infarto Agudo Miocárdio								
SI	0.739	0.214	2.556	0.633				
NO	1							
NYHA				0.024				
IV	16.500	2.211	123.122	0.006				
III	6.562	1.480	29.090	0.013				
II	4.261	0.969	18.728	0.055				
I	1							
Fracción Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	1.530	0.687	3.409	0.298				
>50%	1							
Hb al ingreso	0.953	0.759	1.195	0.676				
Filtrado glomerular al ingreso	0.981	0.968	0.994	0.006				
Tiempo de circulación extracorpórea	1.016	1.007	1.024	<0.001				
Cirugía combinada bypass								
Sí	1.050	0.507	2.174	0.896				
No	1							
Cirugía combinada (anuloplastia)								
Sí	2.672	1.195	5.975	0.017				
No	1							
Cirugía combinada (Aorta ascendente)								
Sí	2.132	0.737	6.165	0.162				
No	1							
Doble prótesis Mitro-Aórtica								
Sí	2.349	1.226	4.502	0.010				
No	1							
Recuperador (reinfusión)								
≥450cc	2.351	1.139	4.855	0.021				
<450cc	0.903	0.328	2.486	0.843				
0cc (no se empleó)	1							
Administración Haemocompletan®								
Cualquier dosificación (g)	2.694	0.904	8.025	0.075				
0 g (no se administró)	1							
Administración Octaplex®(UI)								
Cualquier dosificación (UI)	1.557	0.497	4.872	0.447				
0 UI (no se administró)	1							
Daño renal agudo								
Sí	2.456	1.314	4.591	0.005	2.204	1.097	4.425	0.026
No	1							
Complicación infecciosa								
Sí	12.856	5.176	31.935	<0.001	9,078	3,394	24,278	<0.001
No	1							
Transfusión concentrado de hematíes								
Sí	4.322	1.659	11.262	0.003	3.006	1.101	8.207	0.032
No	1							

**Tabla 28.** Estudio de variables potencialmente asociadas a estancia en UCI superior a 2 días.

Variable	Efectos no ajustados (IC 95%)				Efectos ajustados (IC 95%)			
	OR	Inferior	Superior	Sig	OR	Inferior	Superior	Sig
Grupo de estudio								
Grupo tratamiento	0.938	0.605	1.454	0.773				
Grupo no tratado	1							
Edad en la cirugía	1.023	1.000	1.046	0.050				
Sexo								
Mujer	0.995	0.644	1.539	0.983				
Hombre	1							
Índice de Masa Corporal	1.011	0.967	1.057	0.638				
Índice de Charlson	1.051	0.913	1.208	0.489				
EuroSCORE	1.038	1.003	1.075	0.034				
EuroSCORE II	1.073	0.994	1.160	0.073				
EPOC								
SI	1.028	0.513	2.062	0.937				
NO	1							
Diabetes Mellitus								
SI	0.518	0.320	0.841	0.008	0.528	0.318	0.878	0.014
NO	1				1			
Diabetes Insulina dependiente								
SI	0.364	0.144	0.919	0.033				
NO	1							
Infarto Agudo Miocardio								
SI	1.223	0.554	2.701	0.619				
NO	1							
NYHA				0.444				
IV	3.333	0.719	15.450	0.124				
III	1.354	0.692	2.647	0.376				
II	1.381	0.734	2.601	0.317				
I	1							
Fracción Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	1.134	0.607	2.116	0.694				
>50%	1							
Cirugía cardíaca previa								
SI	1.144	0.563	2.322	0.710				
NO	1							
Creatinina basal	3.263	1.580	6.740	0.001	2.807	1.305	6.040	0.008
Hb al ingreso	0.940	0.799	1.105	0.450				
Anemia al ingreso								
Sí	1.093	0.674	1.774	0.718				
No	1							
Filtrado glomerular al ingreso	0.991	0.983	0.998	0.016				
Tiempo de circulación extracorpórea	1.008	1.001	1.015	0.019				
Cirugía combinada bypass								
Sí	1.240	0.738	2.084	0.416				
No	1							
Cirugía combinada (anuloplastia)								
Sí	0.952	0.469	1.933	0.892				
No	1							
Cirugía combinada (Aorta ascendente)								
Sí	1.544	0.625	3.816	0.347				
No	1							
Recuperador (reinfusión)								
Sí	1.001	1.000	1.002	0.168				
No se empleó.	1							
Administración Haemocompletan®								
Cualquier dosificación (g)	2.240	0.831	6.038	0.111				
Og (no se administró)	1							
Administración Octaplex®(UI)				0.119				
Cualquier dosificación (UI)	2.378	0.945	5.983	0.066				
0 UI (no se administró)	1							
Daño renal agudo								
Sí	2.391	1.526	3.745	<0.001	2.080	1.300	3.329	0.002
No	1				1			
Complicación infecciosa								
Sí	3.765	1.505	9.418	0.005	3.514	1.356	9.111	0.010
No	1				1			
Transfusión concentrado de hematíes								
Sí	1.496	0.921	2.432	0.104				
No	1							

## Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en el riesgo de reingreso

La frecuencia de reingresos en los 338 pacientes con deficiencia de hierro que cumplieron los criterios de selección fue del 6.8%.

Las causas más frecuentes de reingreso fueron la insuficiencia cardíaca (21.74%), la infección (17,40%), la arritmia (8.7%), la hemorragia (8.7%) y con menor frecuencia el derrame pleural y los eventos tromboembólicos.

No hubo diferencias significativas en el riesgo de reingreso asociadas a la pertenencia a uno u otro grupo de estudio (Tabla 29).

El análisis bivariado evidenció un mayor riesgo de reingreso en los pacientes con mayor EuroSCORE y EuroSCORE II, los niveles crecientes de creatinina basal y la cirugía combinada de sustitución valvular y anuloplastia tricúspide (Tabla 29).

Al ajustar un modelo de regresión logística multivariante, tan sólo resultaron predictores de un mayor riesgo de reingreso (Tabla 29): los niveles crecientes de creatinina basal y la cirugía combinada de sustitución valvular y anuloplastia tricúspide.

**Tabla 29.** Factores predictores de reingreso en los 30 días posteriores al alta hospitalaria.

Variable	Efectos no ajustados (IC 95%)				Efectos ajustados (IC 95%)			
	OR	Inferior	Superior	Sig	OR	Inferior	Superior	Sig
Grupo de estudio								
Grupo tratamiento	2.149	0.819	5.635	0.120				
Grupo no tratado	1							
Edad en la cirugía	1.039	0.985	1.095	0.158				
Sexo								
Mujer	0.734	0.308	1.748	0.485				
Hombre	1							
Índice de Masa Corporal	1.050	0.963	1.144	0.270				
Índice de Charlson	1.105	0.855	1.427	0.446				
EuroSCORE	1.062	1.011	1.117	0.018				
EuroSCORE II	1.187	1.067	1.320	0.002				
EPOC								
SI	1.310	0.368	4.657	0.677				
NO	1							
Diabetes Mellitus								
SI	0.754	0.287	1.982	0.566				
NO	1							
Diabetes Insulina dependiente								
SI	1.761	0.489	6.347	0.387				
NO	1							
Infarto Agudo Miocardio								
SI	0.531	0.069	4.109	0.544				
NO	1							
NYHA				0.610				
IV	3.929	0.314	49.122	0.288				
III	2.475	0.516	11.862	0.257				
II	1.786	0.379	8.406	0.463				
I	1							
Fracción Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	1.411	0.456	4.368	0.551				
>50%	1							
Cirugía cardíaca previa								
SI	2.804	0.966	8.140	0.058				
NO	1							
Creatinina basal	2.976	1.204	7.354	0.018	2.937	1.228	7.024	0.015
Hb al ingreso	1.077	0.781	1.485	0.651				
Anemia al ingreso								
Sí	0.972	0.368	2.563	0.954				
No	1							
Filtrado glomerular al ingreso	0.991	0.975	1.008	0.295				
Tiempo de circulación extracorpórea	1.004	0.992	1.017	0.482				
Cirugía combinada bypass								
Sí	1.034	0.368	2.901	0.950				
No	1							
Cirugía combinada (anuloplastia)								
Sí	3.575	1.301	9.824	0.014	3.644	1.302	10.201	0.014
No	1				1			
Cirugía combinada (Aorta ascendente)								
Sí	2.777	0.748	10.314	0.127				
No	1							
Recuperador (reinfusión)								
Sí	1.001	0.999	1.003	0.277				
No se empleó.	1							
Administración Haemocompletan®								
Cualquier dosificación (g)	0.893	0.113	7.063	0.914				
Og (no se administró)	1							
Administración Octaplex®(UI)								
Cualquier dosificación (UI)	2.131	<0.001		0.999				
0 UI (no se administró)	1							
Daño renal agudo								
Sí	1.445	0.608	3.435	0.404				
No	1							
Transfusión concentrado de hematíes								
Sí	0.921	0.364	2.332	0.862				
No	1							

## Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en la morbilidad postoperatoria

### *Riesgo de mortalidad:*

La mortalidad observada en el conjunto de la muestra a estudio de 338 pacientes con deficiencia de hierro que cumplieron los criterios de selección fue del 2.96%.

Del estudio etiológico podemos concluir que la causa más frecuente de exitus fue el shock cardiogénico, seguido de la infección, la fibrilación ventricular y el ictus.

La distribución de los exitus en función de la pertenencia a uno u otro grupo del estudio se expone en la [Tabla 30](#).

**Tabla 30.** Mortalidad en los 30 días posteriores a la cirugía: tabla de contingencia

Variable	Grupo tratado		Grupo no tratado		$\chi^2$	Sig
	n	%	n	%		
Exitus a 30 días de cirugía						
Sí	5	2,6%	5	3,4%	0.18	0.6734
No	186	97,4%	142	96,6%		

El 80% de los pacientes que fallecieron durante el mes posterior a la cirugía, habían recibido transfusión de concentrado de hematíes durante el ingreso hospitalario. La distribución de los exitus en función de esa y otras variables relevantes se refleja en la [Tabla 31](#).

**Tabla 31.** Distribución de los éxitos en función de otras variables

Variable	Exitus < 30 días cirugía	
	n	% del total de pacientes por categoría
Pacientes transfundidos con concentrados hematíes		
Sí	8	3.4%
No	2	2.0%
Sexo		
Femenino	6	3.4%
Masculino	4	2.5%
Anemia al ingreso		
Sí	4	4.3%
No	6	2.5%
Tipo de deficiencia de hierro		
Funcional	5	3.5%
Absoluta	5	2.6%
Tipo de cirugía		
Prótesis Mitral	2	4.1%
Prótesis Mitral y Aórtica	1	3.6%
Prótesis Aórtica y bypass	2	2.9%
Prótesis Aórtica	5	2.7%

### *Riesgo de daño renal agudo*

El porcentaje de pacientes con daño renal agudo tras la cirugía entre los 338 pacientes con deficiencia de hierro intervenidos de forma electiva de sustitución valvular cardíaca fue del 41.1%.

No hubo diferencias significativas en el riesgo de daño renal agudo asociadas a la pertenencia a uno u otro grupo de estudio (Tabla 32).

El análisis bivariado evidenció un mayor riesgo de daño renal agudo en pacientes de mayor edad, con insuficiencia cardíaca NYHA $\geq$ II-IV, con valores crecientes de EuroSCORE y creatinina basal (276.7% más de riesgo). Por el contrario, se asociaron a un efecto protector los valores crecientes de Hb basal (22.5% menos de riesgo) e IST basal (Tabla 32).

Tras ajustar un modelo de regresión logística multivariante, tan sólo mantuvieron un efecto significativo sobre el riesgo de daño renal agudo la mayor edad, los valores crecientes de creatinina basal y los niveles crecientes de Hb basal, esta última con un efecto protector a diferencia de las anteriores (Tabla 32).

**Tabla 32.** Estudio de variables potencialmente asociadas al daño renal agudo.

Variable	Efectos no ajustados (IC 95%)				Efectos ajustados (IC 95%)			
	OR	Inferior	Superior	Sig	OR	Inferior	Superior	Sig
Grupo de estudio								
Grupo tratamiento	1.324	0.852	2.057	0.213				
Grupo no tratado	1							
Edad en la cirugía	1.056	1.029	1.083	<0.001	1.045	1.017	1.073	0.001
Sexo								
Mujer	1.344	0.,868	2.081	0.185				
Hombre	1							
Índice de Masa Corporal	1.037	0.991	1.085	0.116				
Índice de Charlson	1.110	0.964	1.277	0.146				
EuroSCORE	1.037	1.002	1.074	0.040				
EuroSCORE II	1.064	0.985	1.149	0.115				
EPOC								
SI	0.677	0.326	1.405	0.295				
NO	1							
Diabetes Mellitus								
SI	0.955	0.600	1.522	0.847				
NO	1							
Diabetes Insulina dependiente								
SI	1.245	0.573	2.707	0.580				
NO	1							
Infarto Agudo Miocardio								
SI	2.034	0.905	4.576	0.086				
NO	1							
NYHA								
IV	4.636	0.857	25.071	0.075				
III	1.545	0.802	2.977	0.193				
II	0.831	0.445	1.553	0.562				
I	1							
Fración Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	1.099	0.586	2.060	0.769				
>50%	1							
Cirugía cardíaca previa								
SI	1.065	0.525	2.160	0.863				
NO	1							
Creatinina basal	3.767	1.784	7.952	0.001	2.916	1.365	6.227	0.006
Hb basal	0.775	0.661	0.908	0.002	0.841	0.713	0.993	0.041
IST basal	0.959	0.932	0.987	0.005				
Hb al ingreso	0.859	0.730	1.011	0.067				
Anemia al ingreso								
Sí	1.352	0.836	2.187	0.218				
No	1							
Filtrado glomerular al ingreso	1.002	0.995	1.009	0.649				
Tiempo de circulación extracorpórea	1.005	0.999	1.012	0.125				
Cirugía combinada (bypass)								
Sí	1.672	0.995	2.811	0.052				
No	1							
Cirugía combinada (anuloplastia)								
Sí	1.667	0.833	3.337	0.149				
No	1							
Cirugía combinada (Aorta ascendente)								
Sí	0.450	0.160	1.269	0.131				
No	1							
Recuperador (reinfusión)								
Sí	1.001	1.000	1.001	0.228				
No se empleó.	1	.	.	.				
Administración Fibrinógeno								
Cualquier dosificación (g)	1.269	0.477	3.375	0.633				
0g (no se administró)	1	.	.	.				
Administración Octaplex®(UI)								
Cualquier dosificación (UI)	1.164	0.469	2.890	0.743				
0 UI (no se administró)	1	.	.	.				
Transfusión concentrado de hemáties								
Sí	1.368	0.847	2.209	0.200				
No	1	.	.	.				

*Seguridad del tratamiento y riesgo de infección tras la cirugía de sustitución valvular:*

No se observaron reacciones de hipersensibilidad, muerte u otros efectos adversos graves en los 191 pacientes tratados con hierro carboximaltosa.

La frecuencia de infecciones en los 338 pacientes con deficiencia de hierro que cumplieron los criterios de selección fue del 5.6% (4.19% en el grupo a estudio tratado con hierro carboximaltosa y 7.48% en el grupo no tratado).

La focalidad infecciosa más frecuente fue la infección respiratoria incluyendo la neumonía (47.4%), seguida de la infección de la esternotomía (15.8%) y de otras focalidades (en orden decreciente la infección de orina, de la herida de la safenectomía, bacteriemia sin focalidad y la mediastinitis).

El análisis bivariado evidenció un mayor riesgo de infección en pacientes con mayor EuroSCORE, receptores de transfusión de concentrados de hematíes (388.4% más de riesgo), pacientes a los que se les administró fibrinógeno y a mayor tiempo de circulación extracorpórea. Por el contrario, tuvieron un efecto protector las concentraciones crecientes de Hb al ingreso que se asociaron a un menor riesgo de infección postoperatoria (Tabla 33).

Al ajustar un modelo de regresión logística multivariante, tan sólo resultaron predictores de un mayor riesgo de infección un mayor EuroSCORE, la transfusión de concentrados de hematíes ( $p < 0,10$ ) y la administración de fibrinógeno (Tabla 33).



**Tabla 33.** Factores predictores de proceso infeccioso durante el ingreso hospitalario.

Variable	Efectos no ajustados (IC 95%)				Efectos ajustados (IC 95%)			
	OR	Inferior	Superior	Sig	OR	Inferior	Superior	Sig
Grupo de estudio								
Grupo tratamiento	0.688	0.294	1.605	0.386				
Grupo no tratado	1							
Edad en la cirugía	1.017	.972	1.064	0.464				
Sexo								
Mujer	0.812	0.348	1.896	0.631				
Hombre	1							
Índice de Masa Corporal	0.991	0.908	1.081	0.832				
Índice de Charlson	1.238	0.983	1.560	0.070				
EuroSCORE	1.077	1.027	1.130	0.002	1.07 <sup>1,2</sup>	1.02 <sup>1,2</sup>	1.13 <sup>1,2</sup>	0.003
EuroSCORE II	1.099	0.978	1.234	0.112				
EPOC								
SI	2.457	0.854	7.063	0.095				
NO	1							
Diabetes Mellitus								
SI	0.888	0.354	2.224	0.799				
NO	1							
Diabetes Insulina dependiente								
SI	0.466	0.061	3.588	0.463				
NO	1							
Infarto Agudo Miocardio								
SI	1.819	0.504	6.560	0.361				
NO	1							
NYHA				0.988				
IV	1.000	<0.001		1.000				
III	0.638	<0.001		0.998				
II	0.544	<0.001		0.998				
I	1							
Fracción Eyección Ventrículo Izq.								
≤50%	2.359	0.879	6.328	0.088				
>50%	1							
Cirugía cardíaca previa								
SI	2.639	0.914	7.615	0.073				
NO	1							
Creatinina basal	1.218	0.421	3.517	0.716				
Hb al ingreso	0.694	0.504	0.957	0.026				
Anemia al ingreso								
Sí	1.739	0.726	4.167	0.214				
No	1							
Filtrado glomerular al ingreso	0.991	0.975	1.007	0.259				
Tiempo de circulación extracorpórea	1.014	1.003	1.025	0.012				
Cirugía combinada bypass								
Sí	1.258	0.478	3.314	0.642				
No	1							
Cirugía combinada (anuloplastia)								
Sí	0.787	0.177	3.504	0.753				
No	1							
Cirugía combinada (Aorta ascendente)								
Sí	0.708	0.091	5.539	0.742				
No	1							
Recuperador (reinfusión)								
Sí	1.001	1.000	1.003	0.097				
No se empleó.	1							
Administración Fibrinógeno								
Cualquier dosificación (g)	4.891	1.454	16.446	0.010	4.51 <sup>1,2</sup>	1.30 <sup>1,2</sup>	15.60 <sup>1,2</sup>	0.017
Og (no se administró)	1							
Administración Octaplex®(UI)								
Cualquier dosificación (UI)	0.708	0.091	5.539	0.742				
0 UI (no se administró)	1							
Daño renal agudo								
Sí	1.919	0.816	4.512	0.135				
No	1							
Transfusión concentrado de hematíes								
Sí	4.884	1.123	21.233	0.034	4.25 <sup>2</sup>	0.96 <sup>2</sup>	18.82 <sup>2</sup>	0.057 <sup>2</sup>
No	1							

<sup>1</sup>Modelo construido con criterio p<0,05; <sup>2</sup>Modelo construido con criterio p<0,10



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes intervenidos de sustitución electiva valvular cardíaca presentaron deficiencia de hierro. En esos pacientes con deficiencia, una única administración de hierro carboximaltosa mejoró significativamente la Hb y el filtrado glomerular, reduciendo el riesgo de anemia preoperatoria sin efectos adversos graves, incluso en ausencia de anemia en el momento de establecer la indicación quirúrgica. La administración del tratamiento se asoció a un menor riesgo de transfusión en el postoperatorio, pero no tuvo impacto en la prolongación de la estancia, los reingresos ni en la morbilidad tras la cirugía.

Esos resultados son acordes con la reciente evidencia que resalta la capacidad de la gestión de la sangre del paciente en la cirugía cardíaca para aportar valor a los pacientes, a los profesionales de la salud y a las instituciones sanitarias<sup>211</sup>, al reducir la transfusión sin ningún efecto negativo en la calidad de atención y en los resultados de los pacientes<sup>164</sup>. La evaluación de su potencial impacto de futuro debe considerar el previsible aumento continuo de la cardiopatía por los cambios demográficos en curso y la mayor accesibilidad de la población de edad avanzada a la cirugía cardíaca vinculada a los avances médicos<sup>212</sup>.

Al analizar la población a estudio, cabe destacar que la cirugía de sustitución de válvula cardíaca tuvo predominantemente una prioridad electiva y que también fue mayoritaria en ellos la deficiencia de hierro. Ello hace de esa mayoría de pacientes un grupo idóneo para la mejora prequirúrgica de la Hb por su relevancia cuantitativa, el riesgo intrínseco de transfusión y la factibilidad de la intervención de optimización, ligada a la disponibilidad del tiempo preciso para la evaluación y mejora de la Hb antes de la cirugía cardíaca.

La muestra a estudio se obtuvo tras la aplicación de unos criterios de selección ajustados a los objetivos del estudio, que únicamente ocasionaron la exclusión de una pequeña proporción del total de pacientes con deficiencia de hierro intervenidos de sustitución valvular electiva. En más de la mitad de las ocasiones, el motivo de exclusión fue el empleo de otros esquemas de optimización con presentaciones de hierro intravenoso diferentes a las del protocolo objeto del presente estudio en los meses anteriores a su implantación. De hecho, una vez aprobado el protocolo por la Comisión de Farmacia, sólo una escasa proporción de pacientes con deficiencia de hierro no recibieron el tratamiento objeto del presente estudio. Ello, permite poner en valor la operatividad del circuito de diagnóstico y tratamiento, establecido para la mejora preoperatoria de la anemia y la deficiencia de hierro, aspecto que ha sido identificado como esencial en el éxito de un programa de gestión de la sangre del paciente<sup>165</sup>.

## Prevalencia de la anemia y la deficiencia de hierro en la cirugía valvular electiva.

La mayoría de los estudios que abordan esta cuestión han analizado la frecuencia de anemia preoperatoria a partir de muestras heterogéneas para la modalidad de cirugía cardíaca y/o la prioridad quirúrgica y no consideraron la prevalencia de la deficiencia de hierro<sup>16,30</sup>.

Ese es un primer elemento diferenciador del presente estudio (dado que la prioridad quirúrgica<sup>36</sup> y la deficiencia de hierro<sup>27,38</sup> influyen en el riesgo de anemia, y el tipo de cirugía condiciona la prevalencia y la distribución de causas específicas de anemia<sup>29</sup>) que aporta un análisis de la prevalencia de la anemia en una muestra homogénea de pacientes intervenidos de forma electiva, de una modalidad quirúrgica de mayor complejidad que el bypass coronario mayoritario en otros estudios. Todo ello, configura un grupo prioritario para la optimización prequirúrgica por su elevado riesgo de anemia y transfusión, en un contexto de prioridad electiva que garantiza la disponibilidad de un periodo temporal adecuado para la mejora de la Hb preoperatoria. Además, el análisis secuencial de la aplicación de los criterios de selección permitió estudiar la prevalencia de la anemia en la globalidad de los pacientes intervenidos electivamente y de forma selectiva en aquellos con deficiencia de hierro.

En ese contexto, la frecuencia observada de anemia basal para la globalidad de los pacientes intervenidos de forma electiva con o sin deficiencia de hierro, se situó en el margen inferior del intervalo de prevalencias de anemia preoperatoria de otros estudios<sup>16,30</sup>. La anemia fue predominantemente leve-moderada como en otros estudios<sup>27</sup>, aunque la anemia leve también se ha asociado a una mayor mortalidad y morbilidad<sup>29,182</sup>.

El porcentaje de pacientes con anemia basal fue mayor a mayor profundidad de la deficiencia de hierro, situándose en la media del intervalo publicado por otros estudios<sup>16,30</sup> para el global de pacientes con deficiencia y en su límite superior en aquellos con deficiencia absoluta.

Tal y como se ha señalado, la proporción de pacientes anémicos depende de las características clínicas intrínsecas y vinculadas a la modalidad quirúrgica que configura la muestra a estudio<sup>29,198</sup>. Por ello, cabe justificar que la frecuencia observada sea equiparable a la de otros estudios más heterogéneos y que no consideran la deficiencia de hierro, en base a un efecto compensador del menor riesgo de anemia de la cirugía electiva<sup>36</sup> frente al incremento del riesgo de anemia asociado a la deficiencia de hierro<sup>27,38</sup> y a la cirugía válvular<sup>15-18,27</sup>.

La proporción de pacientes con deficiencia de hierro en esta población homogénea de pacientes intervenidos de cirugía valvular electiva, antes de aplicar el resto de criterios de selección, fue

similar a la publicada por otros estudios centrados en cirugía mayor<sup>27</sup>, cirugía cardíaca<sup>28</sup> y pacientes con insuficiencia cardíaca en un contexto no quirúrgico<sup>97</sup>.

Por otra parte, la mayoría de los pacientes con deficiencia de hierro presentaron una deficiencia absoluta y la ausencia de anemia predominó en ambas modalidades de deficiencia. Sin embargo, la proporción de pacientes con anemia basal en la deficiencia absoluta triplicó la observada en la funcional. Así, como en otros estudios en cirugía cardíaca se ha identificado que la deficiencia de hierro fue la primera causa de anemia<sup>28</sup> y, como en estudios sobre cirugía mayor (con un 20.7% de cirugías cardíacas), afectó a más de dos tercios de los pacientes anémicos y a cerca del 50% de los no anémicos<sup>27</sup>.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## Efecto de la administración preoperatoria de hierro carboximaltosa:

### Características clínicas basales de los pacientes tras aplicar los criterios de selección

Del análisis de las características clínicas y demográficas basales de los pacientes a estudio cabe destacar el amplio panel de variables analizadas, que incluyó aquellos antecedentes como el infarto de miocardio, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión arterial, la diabetes Mellitus, la obesidad y la insuficiencia renal, con potencial impacto en la anemia y en la necesidad de transfusión<sup>212</sup>. También se añadieron índices específicos del riesgo asociado a la cirugía cardíaca como el EuroSCORE y EuroSCORE II, que incluyen variables preoperatorias y propias del procedimiento, junto al índice de Charlson para el análisis de la comorbilidad a partir de variables exclusivamente preoperatorias, pero ampliamente empleado en el contexto quirúrgico<sup>82,163,213</sup> y de reconocida validez predictiva<sup>214</sup>. Por último, se debe resaltar que la distribución fue homogénea para la mayoría de esas variables a estudio, limitándose las diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos del estudio a una mayor frecuencia en el grupo tratado de la anemia basal y del sexo mujer, un mayor índice de masa corporal y, por el contrario, unos valores inferiores de Hb y ferritina y una menor frecuencia del antecedente de infarto agudo de miocardio.

Considerando el conocimiento actual del impacto de estas variables con distribución estadísticamente diferenciada entre ambos grupos, se podría concluir que el grupo a estudio partió de una situación basal más desfavorable para la consecución de un efecto positivo del tratamiento sobre los objetivos planteados. Dada la interrelación entre el sexo femenino y la anemia basal con la transfusión y de todas ellas con la morbimortalidad<sup>16,17,34,47,50,51,60</sup>, cabe esperar que su sobrerrepresentación en el grupo tratado y su marcado peso negativo compense sobradamente el efecto potencialmente positivo del mayor índice de masa corporal<sup>36,49,60</sup>. Ello es más evidente si cabe, cuando la diferencia intergrupos del índice de masa corporal es cuantitativamente limitada y la posible influencia del antecedente de infarto, vehiculizada por un potencial mayor empleo de antiagregantes, está limitada por la aplicación sistemática en cirugía electiva del protocolo de manejo perioperatorio por el Servicio de Anestesia.

Además, debe considerarse que a esas limitadas diferencias clínicas entre ambos grupos en la visita basal se añadieron, en el momento de la cirugía, una significativa menor proporción en el grupo tratado de cirugía valvular combinada con bypass coronario o cirugía de aorta ascendente y una mayor proporción de anuloplastias tricúspides, que supondrían un mayor riesgo transfusional en los pacientes sometidos a esas intervenciones combinadas<sup>15,18,47,60,128</sup>.

Con el fin de completar el análisis de la homogeneidad y comparabilidad basal intergrupo, se consideró aquellos indicadores que permiten una estimación del riesgo transfusional integrando variables clínicas y quirúrgicas asociadas a un mayor riesgo. Con ese propósito, otros estudios<sup>215</sup> emplearon el cálculo de los indicadores TRUST y TRACK antes de evaluar el efecto de una intervención con potencial impacto en la gestión de la sangre del paciente.

Así, del cálculo de cuatro de estos indicadores para cada grupo de la muestra a estudio a partir de los resultados de la analítica de la visita basal, podemos descartar que el grupo no tratado tuviera un mayor riesgo de transfusión basal. De hecho, el riesgo basal de transfusión fue significativamente mayor en el grupo tratado según TRUST y ACTAPORT-score, o cuando menos equiparable al del grupo no tratado si consideramos la ausencia de diferencias significativas intergrupo según los indicadores TRACK y de Krishna et al<sup>209</sup>.

#### Efecto del tratamiento en el riesgo de anemia en las 24h anteriores a la cirugía.

A pesar de la mayor frecuencia de anemia basal en el grupo tratado ( $12,96 \pm 1,39$  vs  $13,59 \pm 1,45$  g/dL,  $p < 0.005$ ), el tratamiento preoperatorio con hierro carboximaltosa mejoró significativamente la proporción de pacientes sin anemia en las 24h anteriores a la cirugía (79.1%), comparado con su no administración en el grupo no tratado (63.3%) (odds ratio para el mejor rango, 0.456; 95% intervalo de confianza [CI], 0,281 a 740;  $P < 0.001$ ).

Como se ha expuesto, la proporción de pacientes con anemia preoperatoria fue equiparable a la observada en otros estudios<sup>16</sup> y también coincidieron las variables asociadas independientemente a la anemia basal (la edad avanzada<sup>16,17</sup>, la creatinina<sup>17,36</sup>, la diabetes<sup>16,17</sup> y un menor IST<sup>27</sup>). Sin embargo, a diferencia de otros estudios<sup>16</sup> la asociación entre la anemia basal y el EuroSCORE o EuroSCORE II no se mantuvo tras el análisis multivariante, aunque si se relacionó con variables incluidas en dichos índices como el antecedente de cirugía cardíaca previa, de forma paralela a los estudios que han observado una significativamente menor Hb en pacientes reintervenidos<sup>213</sup>.

Las variables asociadas de forma independiente a la anemia 24h antes de la cirugía coincidieron también con las identificadas por otros estudios como la diabetes mellitus<sup>16</sup> y el sexo femenino<sup>16,34</sup> y a ellas se añadieron en este estudio la cifra de Hb basal en el momento de establecer la indicación de la cirugía y no recibir el tratamiento preoperatorio con hierro carboximaltosa.



Estos resultados coinciden con los observados en el ámbito de la cirugía no cardíaca, donde se ha comprobado la efectividad de la administración de hierro intravenoso en pacientes con deficiencia de hierro<sup>110</sup> y se ha señalado que esta sería mayor asumiendo los criterios de inclusión idénticos a los adoptados en este estudio (deficiencia de hierro con ferritina <300 con un IST <20%)<sup>186</sup>:

De la misma forma, nuestros resultados reafirman las recientes recomendaciones<sup>105,166</sup> de no limitar el tratamiento con hierro a los pacientes anémicos aunque sean los más beneficiados, dado que al ampliar el tratamiento a aquellos con deficiencia de hierro sin anemia basal se logra reducir su riesgo de anemia en el momento de la cirugía. De hecho, el tratamiento de la deficiencia de hierro en nuestro estudio fue beneficioso tanto para pacientes con anemia en el momento de establecer la indicación quirúrgica como para aquellos sin anemia basal.

Además, en el estudio de la evolución del grupo no tratado se comprobó una tendencia a la anemización en el momento de la cirugía respecto al estudio basal, que también fue más acentuada en el caso de la deficiencia absoluta. Por ello, la frecuencia de anemia del grupo no tratado en el momento de la cirugía alcanzó el margen superior del intervalo de prevalencia de los citados estudios<sup>16,30</sup>, a pesar de englobar tanto pacientes con deficiencia funcional como absoluta, e igualó en los pacientes con deficiencia absoluta la frecuencia observada en pacientes no quirúrgicos con insuficiencia cardíaca clase funcional NYHA II-III y deficiencia de hierro<sup>100</sup>.

Esta tendencia a la anemización durante el preoperatorio ha sido incluso más pronunciada en otros trabajos<sup>189</sup>, donde alcanzó un descenso medio superior a 1 g/dl de Hb en el momento de la cirugía respecto de la basal, si bien no se ha sido detectada por otros autores<sup>192</sup>. Estos estudios<sup>189,192</sup> fueron equiparables al presente en el intervalo temporal entre la determinación de la Hb basal y la Hb previa a la cirugía, pero por el contrario excluyeron los pacientes con anemia ferropénica y no consideraron la deficiencia de hierro como criterio de inclusión. Debe destacarse, que las flebotomías repetidas son una causa de deficiencia absoluta de hierro<sup>26</sup> que frecuentemente ocasiona anemia perioperatoria<sup>55</sup>, debido a que la anemia ferropénica puede entenderse como un estadio más grave de deficiencia de hierro que condiciona un descenso de la Hb<sup>85</sup>. Por ello, la deficiencia de hierro con o sin anemia ferropénica común a todos los pacientes a estudio y comorbilidades frecuentes como la insuficiencia cardíaca y/o renal, pudieron condicionar una mayor predisposición a la anemización del grupo no tratado.

Por todo lo anterior, podría concluirse que la ausencia de anemia basal en el momento de establecer la indicación quirúrgica de pacientes con deficiencia de hierro no aseguró una Hb

óptima en el momento de la cirugía electiva, y no es motivo suficiente para excluir al paciente de un programa de mejora preoperatoria de la Hb.

El efecto positivo del tratamiento se produce en pacientes que serán expuestos a un procedimiento quirúrgico de elevado riesgo hemorrágico, dado que en este estudio como en otros recientes en cirugía cardíaca<sup>4</sup> las pérdidas se aproximaron de media a 1500ml. Ese dintel, ha sido considerado suficiente para justificar el tratamiento con hierro en pacientes sin anemia<sup>102</sup>.

Por otro lado, y según pone de manifiesto este estudio, dado que más del 80% de los pacientes valvulares tienen una clase funcional NYHA $\geq$ II en el momento de la cirugía<sup>199,200</sup>, la aplicación de las recomendaciones actuales de manejo de la insuficiencia cardíaca justificaría el tratamiento de su deficiencia de hierro con independencia del nivel de Hb basal<sup>94</sup>. De hecho, en pacientes con insuficiencia cardíaca se admite que la deficiencia de hierro constituye una comorbilidad adicional, con impacto en su pronóstico con independencia del grado de anemia y que la administración de hierro intravenoso está justificada por su efectividad y perfil de seguridad<sup>216</sup>.

Este último planteamiento, no debe trasladarse sin más a otros tipos de cirugía cardíaca, dado que en la cirugía de bypass coronario únicamente el 15.9% de los pacientes tienen una clase funcional NYHA $\geq$ II<sup>56</sup>, mientras que en la cirugía de sustitución valvular la proporción de pacientes con clase funcional NYHA $\geq$ II supera el 86%<sup>199,200</sup>.

## Efecto del tratamiento en el incremento de la Hb previo a la cirugía.

Los resultados del tratamiento de la deficiencia de hierro en el incremento de la Hb en el preoperatorio fueron similares a los obtenidos en cirugía no cardíaca<sup>110</sup> y en pacientes médicos con insuficiencia cardíaca<sup>96-98</sup>.

Además, las variables asociadas al incremento de Hb estuvieron relacionadas con parámetros analíticos vinculados a la deficiencia de hierro (VCM e IST) y no solo con el nivel de Hb basal. Por otra parte, la mejora también fue significativa en aquellos pacientes con deficiencia funcional de hierro o sin anemia, si bien fue aún más marcada en aquellos con deficiencia absoluta y anemia basal. Todo ello sustenta que la deficiencia de hierro es una diana terapéutica válida e independiente en pacientes candidatos a una sustitución valvular cardíaca.

Hasta la actualidad se ha considerado que el tratamiento con hierro intravenoso antes de la cirugía cardíaca precisaba de nuevas evidencias para determinar su efectividad<sup>26</sup> o que la fuerza de la recomendación de su administración era débil<sup>169</sup>. Esto se debe a que los estudios previos que evaluaron la respuesta a la administración preoperatoria de hierro en cirugía cardíaca compartieron la limitación de no centrarse en los pacientes con deficiencia de hierro (exclusión de la anemia ferropénica<sup>189,191</sup> o no inclusión de la deficiencia como criterio de selección<sup>190,192,193</sup>). De esta forma, en cirugía cardíaca solo la coadministración de hierro y eritropoyetina se ha asociado a una elevación en la Hb preoperatoria<sup>191,192</sup> y a un impacto pronóstico positivo, en probable relación con la efectividad de la eritropoyetina en pacientes anémicos sin deficiencia de hierro en el preoperatorio de cirugías de alto riesgo hemorrágico<sup>175,178,181,217</sup>. Por el contrario, la monoterapia preoperatoria con hierro intravenoso sólo se asoció a un incremento significativo de la Hb postoperatoria<sup>193</sup>, pero no ha demostrado impacto en los niveles de la Hb preoperatoria a pesar de elevar significativamente la ferritina, por la reducida proporción de pacientes con deficiencia de hierro incluidos en los estudios<sup>190</sup>.

En nuestro estudio, la magnitud de la diferencia de Hb preoperatoria entre ambos grupos del estudio fue de 1 g/dl, lo que se corresponde con aquella que en el ámbito preoperatorio se ha asociado con diferencias significativas en las necesidades transfusionales, la mortalidad y la estancia hospitalaria<sup>16</sup>. También ese incremento de Hb se corresponde con la que, con independencia de la coexistencia o no de anemia<sup>98</sup> y con una definición de deficiencia de hierro idéntica, se acompañó de una mejora de la clase funcional y un descenso de la morbimortalidad<sup>97</sup> tras este tratamiento en la insuficiencia cardíaca NYHA≥II<sup>96</sup>. Por ello, el diseño y los resultados de este estudio abren la posibilidad de ese potencial beneficio a la mayoría de

los candidatos a sustitución valvular que mayoritariamente presentaron deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca NYHA  $\geq$  II como en otros estudios<sup>199,200</sup> y que, con independencia de la coexistencia de anemia basal, se beneficiaron de una administración única de hierro carboximaltosa.

De hecho, en el ámbito de la insuficiencia cardíaca congestiva se ha identificado la deficiencia de hierro, acompañada o no de anemia, como un predictor independiente de incremento de mortalidad y hospitalización<sup>94</sup>. En base a ello, se ha consolidado la recomendación de tratar pacientes con clase funcional NYHA II-IV con independencia de su nivel de Hb<sup>94</sup>.

Estas conclusiones no se pueden generalizar a la cirugía cardíaca no valvular, dadas las diferencias en la proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca con clase funcional NYHA  $\geq$  II (15.8% en cirugía aislada de bypass coronario<sup>56</sup> frente a 86.1% en cirugía válvular<sup>199</sup>).

En definitiva, el tratamiento con hierro carboximaltosa se asoció a un incremento de la Hb en el momento de la cirugía respecto del estudio basal que fue significativo, tanto en la deficiencia absoluta como en la funcional y en pacientes anémicos o sin anemia basal. Por ello, estos resultados resaltan la utilidad de detectar la deficiencia de hierro al establecer la indicación quirúrgica y de seleccionar una población susceptible de mejora de la Hb preoperatoria, conforme a la adopción del “*blood patient management*” como estándar internacional<sup>166</sup>.

## Efecto del tratamiento en el incremento del filtrado glomerular en el preoperatorio.

La disfunción renal preoperatoria ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de la transfusión alogénica<sup>15,36,128,129</sup> y la morbimortalidad tras cirugía cardíaca<sup>218,219</sup>.

En el meta-análisis de Mooney et al<sup>220</sup>, que incluyó 28 estudios sobre cirugía cardíaca se constató una estrecha relación entre la estimación del filtrado glomerular preoperatorio y el pronóstico a corto y largo plazo tras la cirugía, al evidenciar una asociación inversa y no lineal entre el riesgo y los niveles de filtrado glomerular. De esta forma, filtrados inferiores a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> se asociaron con un incremento de todas las causas de mortalidad y complicaciones mayores postquirúrgicas, que supuso un riesgo tres veces superior de mortalidad y daño renal agudo.

Entre los 338 pacientes que cumplieron los criterios de selección (un 83.1% de ellos con clase funcional NYHA≥II), únicamente la administración de hierro carboximaltosa mostró un efecto significativo sobre el aumento del filtrado glomerular en el preoperatorio, que fue mayor cuanto mayor fueron los niveles de creatinina basal. Así, la magnitud de la mejora fue considerablemente más marcada en los pacientes expuestos a un mayor riesgo transfusional en razón de su función renal basal, aunque aumentó más de 3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (dintel indicativo de mejora de la función renal<sup>107</sup>) en pacientes con una creatinina basal superior a 1.1mg/dl. Por el contrario, las variables asociadas a un efecto negativo sobre el incremento del filtrado glomerular fueron la mayor edad, el EuroSCORE II y el antecedente de cirugía cardíaca previa.

Estos resultados, coinciden con el estudio de Ponikowski et al<sup>107</sup> que evidenció una mejora del filtrado glomerular tras la administración de hierro carboximaltosa en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional NYHA II con fracción de eyección <40% y NYHA III con fracción de eyección <45%. Ese estudio, también empleó la fórmula CKD-EPI<sup>201</sup> por su más precisa estimación del filtrado en pacientes con filtrado superior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, mujeres y ancianos<sup>221</sup>, pero se caracterizó por un esquema terapéutico con una menor densidad de dosis inicial respecto a este estudio. A pesar de ello, el incremento del filtrado se acercó a la significación estadística en la cuarta semana de tratamiento, alcanzando la significación en la semana 24 con un perfil de seguridad adecuado independientemente del filtrado basal<sup>107</sup>.

Por otro lado, los pacientes de mayor edad, mayor EuroSCORE II y con antecedentes de cirugía cardíaca previa configuran un colectivo con más comorbilidades que condicionan un peor pronóstico<sup>200,222,223</sup>, que además se asocia a un mayor riesgo de transfusión y se ha mostrado refractario a diversas medidas de mejora y gestión de la sangre del paciente<sup>213</sup>.

## Efecto del tratamiento y otros factores predictores en el riesgo de transfusión.

### *Proporción de receptores de concentrado de hematíes y variables asociadas*

La proporción global de pacientes transfundidos con concentrados de hematíes se situó en el cuartil superior del intervalo de variabilidad intercentro observada en otros estudios (entre el 13 y el 95% en cirugía combinada de sustitución valvular y bypass cardíaco y entre el 22 y el 78% en cirugía valvular única)<sup>18</sup>, siendo significativamente inferior para los pacientes del grupo tratado respecto de aquellos del grupo no tratado.

Cabe destacar, que para el estudio de los factores de riesgo de transfusión se incluyó un amplio panel de variables, incluyendo entre otros, aquellos antecedentes clínicos que en otros estudios<sup>212</sup> han presentado algún impacto como el infarto de miocardio, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión arterial, la diabetes Mellitus, la obesidad y la insuficiencia renal.

Las variables que se asociaron al riesgo de ser transfundido con concentrados de hematíes tras la sustitución valvular cardíaca coincidieron con las identificadas en otros estudios: el sexo femenino<sup>15,34,36,51,61,71</sup> (con un incremento del riesgo del 144.8%), el empleo del recuperador intraoperatorio<sup>224</sup> (efecto protector con reducción del riesgo en un 63.3% en reinfusiones de menos de 450cc de sangre recuperada y un 55.8% en reinfusiones de un volumen superior), el aumento de la Hb preoperatoria<sup>16,64</sup> (reducción del riesgo del 64.4%) y la función renal<sup>128,129</sup>, (un 1.2% menos de riesgo por cada incremento en una unidad del filtrado glomerular al ingreso en ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

A estas variables, se unió, en este estudio, el tratamiento con hierro intravenoso, que mostró un efecto protector con una reducción de un 66.6% del riesgo, a pesar de que la anemia preoperatoria estuvo presente en una minoría de los pacientes y fue predominantemente de intensidad leve-moderada.

A diferencia de otros estudios, no alcanzaron significación estadística en el análisis multivariante como factores de riesgo de ser transfundido tras la sustitución valvular cardíaca: la edad<sup>47,60,61,71</sup>, el EuroSCORE<sup>47</sup> (aunque tampoco resultó significativa en el estudio de Vonk et al<sup>50</sup>) y la cirugía de mayor complejidad (combinación sustitución valvular y bypass coronario)<sup>47,60,71</sup>.

De hecho han sido publicados diferentes indicadores basados en escalas predictivas del riesgo de transfusión que engloban las anteriores variables: edad, peso, sexo femenino, cirugía compleja o combinada, cirugía no electiva, cirugía previa, Hb o Hto preoperatorios y creatinina preoperatoria<sup>206,207,209</sup>.

Aplicando estos indicadores a la muestra a estudio, podría concluirse que el grupo tratado tenía un mayor riesgo basal de transfusión respecto del grupo no tratado según el indicador TRUST y el ACTA PORT-score (las diferencias intergrupo no alcanzaron la significación según los indicadores de Krishna et al<sup>209</sup> y TRACK), y que, a pesar de todo ello, la proporción de pacientes transfundidos en el grupo tratado fue significativamente menor.

De forma contraria a las conclusiones de otros estudios, no se evidenció efecto alguno en el riesgo de ser transfundido para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 30%<sup>60</sup>, el antecedente de cirugía cardíaca previa<sup>71,213</sup>, la clase funcional de la NYHA III-IV<sup>60</sup>, el antecedente de diabetes<sup>15</sup>, el índice de masa corporal<sup>36,49,60,71</sup> y el tiempo de circulación extracorpórea de circulación extracorpórea<sup>49,60</sup>. Esta última aparente discrepancia podría no ser tal, considerando que las cuatro primeras variables están incluidas en el EuroSCORE II, que no fue analizado en dichos estudios<sup>49,60</sup> y la última está íntimamente relacionada con él. En este modelo de análisis, si bien el EuroSCORE II resultó significativamente vinculado con un mayor riesgo de transfusión en el análisis bivariado, su capacidad para justificar el riesgo de transfusión se vio superada por el sexo femenino, el tratamiento con hierro intravenoso, por la Hb preoperatoria, el empleo del recuperador y el filtrado glomerular preoperatorio.

El efecto protector observado para el tratamiento con hierro intravenoso, coincide con el observado en otras cirugías aplicando criterios de selección similares<sup>110</sup> y viene a dar respuesta a la percepción generalizada<sup>25,116,169,187,188</sup> de que es preciso mejorar la evidencia del potencial beneficio de la administración de hierro en el preoperatorio de la cirugía cardíaca.

En ese sentido, cabe destacar que en los estudios en cirugía cardíaca que evaluaron la efectividad del tratamiento con una combinación de eritropoyetina y hierro intravenoso u oral, se demostró un significativo incremento de la Hb preoperatoria que se acompañó de una reducción del riesgo de transfusión<sup>183,191,192</sup>. En ellos, se excluyó los pacientes con ferropenia<sup>191</sup>

o no se consideró el perfil de hierro como criterio de inclusión<sup>183,192</sup>, pero la efectividad de la eritropoyetina en los pacientes con anemia con secuestro de hierro fue clave en la consecución de los resultados obtenidos<sup>85</sup>.

Por el contrario, en los estudios en cirugía cardíaca que evaluaron la administración de hierro en monoterapia para evitar los potenciales efectos asociados a la combinación de eritropoyetina los resultados fueron contradictorios. Los ensayos clínicos<sup>189,190</sup> que analizaron la administración preoperatoria del hierro en monoterapia en el incremento de la Hb preoperatoria, a diferencia de los resultados obtenidos en otras cirugías<sup>110</sup>, no lograron un efecto significativo ni en ese objetivo ni en la reducción de la transfusión. Entre las limitaciones que pueden justificar esa aparente falta de efectividad circunscrita a la cirugía cardíaca, los autores señalaron el insuficiente tamaño muestral<sup>189,190</sup>, los criterios de selección no centrados en la deficiencia de hierro (exclusión de la anemia ferropénica<sup>189</sup> e infrarrepresentación de la deficiencia absoluta<sup>190</sup>), el tiempo desde el tratamiento a la cirugía de 6 días<sup>189</sup> y la reducida adherencia al tratamiento (54%)<sup>190</sup>. El ensayo clínico de Johansson et al<sup>193</sup> constató una reducción de la tasa de transfusiones y una significativamente mayor Hb a las 4 semanas de la cirugía, tras la administración de 1000mg de hierro isomaltosa 24 h antes de la cirugía cardíaca en 60 pacientes sin anemia y con ferritina <800 µg/L.

El uso del recuperador ha sido incluido como una práctica efectiva para reducir el riesgo de transfusión alogénica en la cirugía cardíaca en diferentes guías y artículos de revisión<sup>57,55,163,169,173,176</sup>. El aparentemente paradójico menor efecto observado de infundir volúmenes superiores a 450cc cabe atribuirlo al contexto clínico en que se produce esa situación, cirugías que precisan un mayor tiempo de circulación extracorpórea por su mayor complejidad o por la concurrencia de complicaciones intraoperatorias hemorrágicas o de otro tipo, que condicionan un mayor riesgo de transfusión intraoperatoria y un mayor riesgo de prolongación de la estancia hospitalaria y del riesgo de transfusión, en un postoperatorio tórpido y con mayor riesgo de otras complicaciones.



*Distribución del volumen de concentrados de hematíes transfundidos y variables asociadas*

La distribución observada del número de unidades transfundidas fue similar a la de largos registros nacionales<sup>134</sup> para la transfusión de cinco o más concentrados de hematíes. Por el contrario, fue inferior a dicho registro la proporción de pacientes no transfundidos y un 50% superior la proporción de pacientes que recibieron 1 o 2 concentrados. A ese respecto, se debe considerar que el citado registro incluye una elevada proporción de cirugías de menor complejidad (55% bypass coronario aislado).

Tras categorizar la transfusión de concentrado de hematíes en función del número de unidades administradas (0; 1-2; 3-4;  $\geq 5$  unidades), las variables que se asociaron en la regresión ordinal multivariante a un mayor volumen de unidades transfundidas fueron, como en otros estudios: el sexo femenino<sup>15,34,36,51,61</sup>, el antecedente de cirugía cardíaca previa<sup>213</sup>, el tiempo de circulación extracorpórea<sup>49,60</sup> y el daño renal agudo tras la cirugía cardíaca<sup>225-227</sup>. Por el contrario, se asociaron con un menor volumen de unidades transfundidas: el tratamiento con hierro intravenoso, el empleo del recuperador intraoperatorio, la mayor Hb preoperatoria y el mayor filtrado glomerular preoperatorio.

Como se ha señalado, para obtener los beneficios clínicos positivos asociados a la reducción de la transfusión, se debería incidir en la optimización de la Hb preoperatoria y en otras medidas que contribuyeran a hacer innecesaria la transfusión<sup>59</sup>. Con ese fin, y a la luz de estos resultados cabe concretar la necesidad de actuar sobre aquellas variables modificables que actúen como factores de riesgo de la proporción de pacientes receptores y del volumen de componentes transfundidos: el tratamiento de la deficiencia de hierro, la mejora de la Hb y la función renal preoperatorias, la minimización del tiempo de circulación extracorpórea y el empleo del recuperador. A las anteriores, cabría añadir la incorporación de tecnologías innovadoras, como la tromboelastometría rotacional que contribuyendo a guiar y estandarizar la indicación de la transfusión ha logrado reducirla significativamente<sup>228</sup>.

En ese sentido, y en consonancia con la visión global propia de la gestión de la sangre del paciente<sup>59</sup>, cabría poner en valor la demostrada efectividad del tratamiento intravenoso de la deficiencia de hierro en la mejora la Hb<sup>96,98</sup> y la función renal<sup>107</sup> asociadas a la insuficiencia cardíaca, que ha motivado su incorporación a las guías de consenso<sup>91</sup>. Conforme a los resultados expuestos en este estudio y a la elevada proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca en la cirugía de sustitución valvular sería preciso aplicar esa evidencia en ese contexto prequirúrgico. De esta forma, podría entenderse como una buena práctica que ese tratamiento y seguimiento actualmente aconsejado en los pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA $\geq$ II<sup>94</sup>, se

aplicara de forma más estrecha si cabe en aquellos que además presentaran una valvulopatía susceptible de intervención quirúrgica. Con ello y, mediante la corrección de la deficiencia de hierro con antelación suficiente, se podría facilitar al paciente ser intervenido en la mejor situación clínica.

Así, el actual consenso quirúrgico<sup>85</sup> sobre la indicación de realizar un control y estudio de la anemia 4 a 8 semanas antes de la cirugía, podría no ser suficiente en los pacientes candidatos a cirugía electiva de sustitución valvular. A este respecto, se debe considerar los resultados de los estudios<sup>107</sup> que han demostrado la necesidad de un plazo temporal superior de tratamiento con hierro intravenoso, para alcanzar todo su potencial beneficio sobre la mejora de la función renal. Además, si se pretende la mejora de la capacidad funcional de la NYHA y la disminución de la estancia, el reingreso y la morbimortalidad asociada a su mejora, también podría ser insuficiente la recomendación de realizar una evaluación causal de la anemia 4 a 8 semanas antes de la cirugía en pacientes de alto riesgo hemorrágico, para tratar la deficiencia de hierro y evaluar la administración de eritropoyetina en pacientes sin deficiencia de hierro<sup>175</sup>.

#### *Efecto del tratamiento en los indicadores de riesgo de transfusión*

Aplicando el modelo de Rosencher et al.<sup>210</sup> se comprobó un volumen medio de hemorragia que cumplió el criterio de cirugía de alto riesgo hemorrágico y por tanto justifica la administración de hierro intravenoso siguiendo las guías clínicas de la época<sup>102</sup>. Ese volumen estimado de hemorragia fue similar al de otros estudios en cirugía cardíaca<sup>4</sup>, a pesar del empleo sistemático de Tranexámico y de una administración de complejo protrombínico incluso discretamente más frecuente que en otros estudios<sup>154</sup>.

Los indicadores de riesgo transfusional pueden ser útiles en la investigación en la gestión de la sangre del paciente<sup>131</sup>. De hecho, se ha señalado su utilidad para guiar las actuaciones perioperatorias, al estimar el riesgo basal y permitir la optimización preoperatoria de los factores de riesgo involucrados<sup>208</sup>. Así, gracias a su demostrada capacidad predictiva y dado que se basan en parámetros preoperatorios, facilitan de hecho una aproximación al potencial efecto de la optimización de la Hb y el filtrado glomerular preoperatorios. Ambos parámetros, son las únicas variables incluidas en dichos indicadores potencialmente modificables en el contexto de un preoperatorio de cirugía cardíaca, y como se ha evidenciado en este y otros estudios<sup>99,100,107</sup>, ambos son susceptibles de mejora mediante el tratamiento intravenoso de la deficiencia de hierro.

Como ha sido expuesto con anterioridad, el grupo tratado tuvo de media una proporción de pacientes transfundidos menor en 17.3 puntos porcentuales respecto al grupo no tratado. Sin embargo, el recuperador fue empleado con mayor frecuencia en el grupo tratado y ejerció un efecto positivo sobre el riesgo de transfusión. Ello dificulta el análisis del peso individual de cada una de esas medidas de ahorro de sangre en la reducción observada de la transfusión.

Con ese fin, y considerando la reducción significativa de los indicadores TRUST, ACTA PORT-score y KRISHNA en el grupo tratado y el significativo incremento de los indicadores TRUST, TRACK, ACTA PORT-score y KRISHNA et al<sup>209</sup> en el grupo no tratado, respecto de sus valores basales, se puede estimar el efecto potencial de la única medida de optimización prequirúrgica adoptada. De esta forma, el efecto global sería el resultante de la reducción de los indicadores en el grupo tratado respecto de su cálculo basal, al que se añadiría el propio de evitar el aumento de los indicadores observado el día de la cirugía en los pacientes con deficiencia de hierro que no recibieron el tratamiento.

Así, se estimó una reducción media del riesgo de transfusión en el grupo tratado frente al no tratado de entre el 9.05% y 11.58% respecto del valor basal del grupo tratado (reducción TRUST 0.294, 9.05%; reducción TRACK 1.079, 9.70%; reducción ACTAPORT-score 1.858, 11.15%; reducción KRISHNA 0.294, 11.58%).

El indicador TRACK fue el único que no evidenció en el grupo tratado una reducción significativa del riesgo respecto de la visita basal. A ello puede haber contribuido que sea el único que no considera el filtrado glomerular y que cuantifica la mejora de la estimación de la masa eritrocitaria mediante el hematocrito en lugar de la Hb. Ambas características del TRACK pueden haber condicionado su capacidad predictiva de la evolución del riesgo tras el tratamiento, al no considerar la mejora del filtrado glomerular asociada a la administración de hierro intravenoso y dado que es conocida la limitación clínica del hematocrito para facilitar comparaciones evolutivas de un mismo paciente<sup>229</sup>.

## Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en la estancia hospitalaria postoperatoria total y la estancia en UCI

La prolongación de la estancia hospitalaria y de la estancia en la UCI condiciona la eficiencia del proceso quirúrgico, dada su directa relación con la exposición de los pacientes a un mayor riesgo de complicaciones y con el incremento del coste sanitario<sup>230</sup>.

La estancia media hospitalaria observada fue inferior a la media reportada en el estudio multicéntrico de Papachristofi et al<sup>230</sup> (10.19%) sobre más de 100.000 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el Reino Unido que, si bien evidenció diferencias marcadas intercentro, no incluyó un análisis del impacto del modelo de la gestión clínica de los hospitales en la duración de la estancia. Este es un aspecto que, sin duda, puede contribuir a explicar la diferencia observada, al ser la menor estancia media un elemento diferenciador de hospitales de gestión privada como el Hospital Universitario del Vinalopó que presentó, en conjunto en 2015, una estancia media de 5.29 días para un peso medio de grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) de 2.05, frente al global de hospitales dependientes de la Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública de la Comunidad Valenciana donde la estancia media fue de 5.79 días para un peso medio de GRD de 1.73<sup>231</sup>.

Este efecto cobra, si cabe, mayor relevancia al considerar que el Hospital Universitario del Vinalopó es centro de referencia en cirugía cardíaca del departamento con mayor proporción de población con más de 65 años de la Comunidad Valenciana, que alcanza en Torrevieja el 30.21% del total de habitantes<sup>231</sup> y que los hospitales de áreas con población de edad avanzada tienen una mayor estancia hospitalaria<sup>230</sup>.

No existe un consenso sobre el concepto de “estancia prolongada”<sup>230</sup>, si bien frecuentemente se ha adoptado como límite el percentil 75 de la distribución de la estancia<sup>230,232</sup>. Por ello, cabe considerar la distribución diferencial de la estancia hospitalaria en el Hospital Universitario del Vinalopó, en la que un 10% de los pacientes tuvieron una estancia inferior a 6 días mientras el 75% de los pacientes se incluyeron en el intervalo de estancia de entre los 6 y 11 días como en otros estudios<sup>230</sup>. En base a lo expuesto, y considerando que un dintel del percentil 75 de la distribución de la estancia podría en este caso englobar pacientes con características no equiparables a las habitualmente asociadas a una evolución más tórpida, se adoptó para facilitar la comparación el mismo criterio cuantitativo de estancia superior a 11 días fijado en otros estudios<sup>230,232</sup>.

El EuroSCORE actuó como indicador de estancia prolongada de forma similar a los resultados del estudio de Papachristofi et al<sup>230</sup>, donde fue el principal factor justificando el 95,43% de la

variación de la estancia postoperatoria y el 96.05% de la variación para la estancia prolongada<sup>230</sup>. En este sentido, se debe resaltar que el EuroSCORE puede ser empleado para predecir no solo la mortalidad, sino también la estancia y las complicaciones respiratorias, el fallo renal, la sepsis y la endocarditis<sup>233</sup>. De hecho, las complicaciones cardíacas, pulmonares, neurológicas e infecciosas presentes en el postoperatorio afectaron a más de la mitad de los pacientes como en otros estudios<sup>232</sup> y también actuaron como el mayor predictor de la estancia hospitalaria, tanto por su presencia como en relación a su número<sup>232</sup>.

Una vez, comprobado el papel del EuroSCORE como indicador de riesgo de prolongación de la estancia tras la cirugía cardíaca, se ha planteado como hipótesis la posibilidad de que futuros estudios puedan determinar si el EuroSCORE II pudiera ser un indicador más efectivo para ese fin<sup>230</sup>. Sin embargo, de los resultados expuestos cabe destacar que, si bien se reprodujo la conocida mayor precisión del EuroSCORE II como indicador de mortalidad, el EuroSCORE mostró una mayor capacidad de predicción de prolongación de la estancia y otras complicaciones como el daño renal agudo y la infección respecto al EuroSCORE II. En este sentido, diferentes estudios han llegado a conclusiones contradictorias sobre el papel de la diabetes Mellitus como predictor de la estancia hospitalaria<sup>232,234,235,236,237,238</sup> y esta es una de las diferencias que incorpora el EuroSCORE II, que podría no aportar mayor capacidad predictiva respecto al EuroSCORE<sup>232</sup>.

Si bien en el estudio multicéntrico de Papachristofi et al<sup>230</sup> no se analizó el efecto de la anemia preoperatoria o la transfusión en la estancia hospitalaria, otros estudios han concluido que la anemia<sup>16,17,37,39,64,75,77</sup>, la transfusión<sup>47,62,146</sup> y las complicaciones como el daño renal agudo<sup>239</sup> o las infecciones<sup>232</sup>, actúan como factores de riesgo independiente para el incremento de la estancia hospitalaria en cirugía cardíaca. El presente estudio identificó la transfusión, el daño renal agudo y las infecciones como factores de riesgo de una mayor estancia hospitalaria, pero ese efecto no se evidenció para la anemia preoperatoria ni por ello, tampoco se objetivó un efecto para su tratamiento.

Diversos estudios que han demostrado un efecto del hierro intravenoso en la reducción de la estancia hospitalaria se focalizaron en pacientes con anemia<sup>192,110</sup>. Por el contrario, la mayoría de los pacientes del presente estudio no tenían anemia, como otros<sup>120</sup> que tampoco encontraron diferencias en la estancia hospitalaria entre pacientes con deficiencia de hierro y aquellos sin tal deficiencia.

Además, se ha vinculado el tamaño de la muestra a las limitaciones para confirmar el papel de la anemia preoperatoria como factor de riesgo en la morbimortalidad en cirugía cardíaca<sup>37</sup> y,

aunque ello no impidió en ese estudio analizar su asociación a una mayor estancia hospitalaria y en UCI, no se puede descartar que haya influido en que en el presente estudio no se haya podido demostrar tal asociación, dada la vinculación de la morbilidad y las complicaciones posoperatorias con ambas estancias<sup>232</sup>.

La estancia media en la UCI observada fue discretamente superior a la reportada en el estudio de Meadwos et al <sup>240</sup> (2.4%). Se identificaron como predictores de un mayor riesgo de estancia prolongada en UCI las complicaciones tras la cirugía (las infecciones y el daño renal agudo) como en otros estudios<sup>232</sup> y una mayor creatinina basal, variable incluida en el EuroSCORE que fue identificado por Meadwos et al <sup>240</sup> como uno de los mejores indicadores de prolongación de la estancia en UCI, y que ha sido también asociado a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias<sup>233</sup>. De hecho, una revisión sistemática identificó las variables más frecuentemente relacionadas con la estancia en UCI, que coincidieron mayoritariamente con las variables integradas en el EuroSCORE (aumento de la edad, EPOC, fracción de eyección baja, insuficiencia - disfunción renal y cirugía no electiva a las que se añadió sin estar incluida en el EuroSCORE la fibrilación auricular)<sup>241</sup>. En ambos estudios, se comprobó la ausencia de influencia del sexo, la rotura del tabique y la endocarditis activa en el poder predictivo del EuroSCORE. Sin embargo, aunque se ha propuesto el empleo del EuroSCORE para la selección de los pacientes candidatos a cirugía electiva, debe tenerse en cuenta que su capacidad predictiva para un único individuo es limitada<sup>240</sup>.

En cuanto al efecto protector del antecedente de diabetes Mellitus, ya se ha señalado que se han reportado conclusiones contradictorias sobre el papel de la diabetes Mellitus como predictor de la estancia hospitalaria, con estudios que han señalado ese mismo efecto protector<sup>234</sup>, otros en los que no se ha evidenciado efecto alguno<sup>232,235</sup> y otros en los que se ha vinculado a un mayor riesgo de prolongación de la estancia en la UCI<sup>236,237</sup>. Así, un meta-análisis sobre 132 estudios que incluyeron 100.217 pacientes concluyó que no se podían demostrar diferencias significativas porque los datos eran insuficientes o heterogéneos<sup>238</sup>.

El tratamiento no mostró efecto alguno en la prolongación de la estancia en UCI probablemente, tal como se comentó en el apartado de la estancia hospitalaria, debido a que la mayoría de pacientes no tenían anemia. Ello pudo condicionar que no se observara el impacto del tratamiento en la prolongación de la estancia en UCI objetivado por otros estudios sobre pacientes anémicos<sup>47,50,64,75</sup>.

## Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en el riesgo de reingreso

Se ha considerado la ratio de reingresos en los 30 días posteriores a la cirugía cardíaca como un indicador de la calidad de la atención prestada<sup>82</sup>.

La frecuencia de reingresos en los primeros 30 días de la cirugía fue marcadamente inferior (6.8%) a la de otros estudios en cirugía cardíaca (11%<sup>82</sup>; 13.8%)<sup>242</sup> y a la media estimada para esta cirugía a nivel nacional en los Estados Unidos de América (12%)<sup>243</sup>. A este respecto, se ha puesto de evidencia diferencias en la frecuencia de reingreso en función de la modalidad de gestión de cada hospital, que fue del 9.4% de media en los centros con gestión privada en los EEUU, como es el caso del Hospital Universitario del Vinalopó, respecto al 16.8% objetivado de media en los centros de gestión pública integrados en el Medicare<sup>243</sup>.

Las causas más frecuentes de reingreso fueron la insuficiencia cardíaca (21.74%), la infección (17,40%), la arritmia (8.7%), la hemorragia (8.7%) y con menor frecuencia el derrame pleural y los eventos tromboembólicos. Cabe destacar que estos motivos de reingreso coinciden con los de otros estudios<sup>82,242,244</sup>, aunque en ellos la proporción de reingresos por insuficiencia cardíaca fue menor (13%)<sup>82,244</sup> ocupando una segunda posición tras la infección. Dado que la proporción de reingresos por infección fue similar a la reportada en otros estudios (19%)<sup>242</sup>- (24%)<sup>82</sup>, cabe atribuir ese incremento neto de reingresos por insuficiencia cardíaca, a la marcada mayor proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca basal en la sustitución valvular única o combinada en este y otros estudios<sup>62</sup>, respecto de los aquellos centrados en el bypass coronario<sup>82,242</sup>.

Entre los diversos factores que se han asociado a un mayor riesgo de reingreso destacan la edad avanzada<sup>243</sup>, el sexo femenino<sup>243</sup>, una mayor comorbilidad<sup>82,243</sup>, infecciones de la herida de la pierna y el esternón<sup>82</sup>, la insuficiencia renal postoperatoria<sup>82</sup>, la enfermedad renal en etapa terminal<sup>243</sup> y la estancia superior a la mediana de días de estancia de la muestra a estudio<sup>243</sup>.

En este estudio únicamente se relacionó un mayor riesgo con los niveles elevados de creatinina basal y con cirugías complejas con combinación de sustitución valvular y anuloplastia tricúspide, sin que se comprobara relación con el índice de comorbilidad de Charlson como en otros estudios<sup>82</sup>. Los valores crecientes de la creatinina basal pueden condicionar su efecto a través de su influencia entre otras en la anemia, en la prolongación de la estancia hospitalaria y en la UCI y en el daño renal agudo, tal y como se comenta en los respectivos apartados.

La estenosis aórtica se acompaña en un 10% de los casos de regurgitación tricúspide como manifestación de disfunción del ventrículo derecho<sup>245</sup> y la disfunción del ventrículo derecho se asocia a la fibrilación auricular postcirugía<sup>246</sup>. De esta forma, en las intervenciones combinadas de sustitución valvular con reparación de la valvulopatía tricúspide, ésta condiciona una mayor morbimortalidad añadida al procedimiento principal<sup>21,247,248</sup> y se asocia a una mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca y de fibrilación auricular<sup>249-251</sup>, que como se ha comentado constituyen la segunda y tercera causa de reingreso hospitalario.

En cualquier caso, no se observó efecto alguno del tratamiento con hierro carboximaltosa (odds ratio de 2.149; 95% intervalo de confianza 0.819, 5.635; p=0.120), a diferencia de la reducción de los reingresos que se le ha atribuido en diferentes estudios de pacientes médicos con clase funcional NYHA II-III<sup>96-98</sup>. Cabe relacionar esta ausencia de efecto del tratamiento sobre el riesgo de reingreso tras la cirugía con los resultados de otros estudios, en los que no se encontró asociación entre los niveles de Hb postoperatoria y el riesgo de reingreso<sup>82</sup>. Así, se puede interpretar que el efecto observado en pacientes con insuficiencia cardíaca probablemente esté vinculado a la mejora de la clase funcional NYHA, claramente diferenciado de los condicionantes de reingreso tras la cirugía, y en cualquier caso vinculado a un tratamiento más prolongado que el administrado<sup>96-98</sup>.



## Efecto de la administración de hierro carboximaltosa en la morbimortalidad postoperatoria

Dada la diversidad de complicaciones asociadas a la cirugía cardíaca, para la selección de las variables a estudio en el análisis del efecto del tratamiento con hierro intravenoso sobre la morbimortalidad, se atendió a la mayor incidencia y a consideraciones de seguridad por su potencial asociación al tratamiento: la mortalidad, el daño renal agudo y las complicaciones infecciosas.

### *Riesgo de mortalidad:*

La mortalidad observada en los 30 días posteriores a la cirugía fue de 2.96% similar a la de otros estudios focalizados en la sustitución valvular cardíaca (2.7%<sup>62</sup>, 3%<sup>71</sup> y 3.1<sup>34</sup>). También el EuroSCORE II (3.22%) mostró mayor precisión para la predicción de la mortalidad que el EuroSCORE Logístico (7.85%)<sup>8</sup>.

De forma paralela a otros estudios<sup>61,62</sup> la mortalidad se concentró en los pacientes transfundidos, alcanzando una proporción en este subgrupo de pacientes similar a la del estudio que incluyó la serie más larga de las publicadas, donde se constató que el 84.2% de los fallecidos habían sido transfundidos<sup>61</sup>.

También como en otros estudios se comprobó una mayor mortalidad en las mujeres<sup>34,252</sup> y en pacientes anémicos<sup>16,39,47,54,56,77,78</sup>.

La mortalidad siguió la secuencia decreciente reportada por la Sociedad de Cirujanos Torácicos de EEUU (STS)<sup>253</sup> en función del tipo de cirugía principal: mortalidad en prótesis mitral > mortalidad en prótesis aórtica combinada con cirugía de bypass coronario > mortalidad en prótesis aórtica.

Debido a la baja incidencia de mortalidad temprana el tamaño de la muestra impidió confirmar como en otros estudios<sup>37,79</sup> el efecto sobre la mortalidad de la anemia, la transfusión y el tratamiento con hierro intravenoso.

### *Riesgo de daño renal agudo*

El daño renal agudo se puede definir como un descenso abrupto de la función renal que transcurre en menos de 7 días, presente en el 50% de los pacientes que ingresan en la UCI, y que forma un continuo con la enfermedad renal aguda, donde por el contrario el descenso se prolonga entre 7 y 90 días<sup>254</sup>.

La fisiopatología del daño renal agudo incluye una combinación de hipoperfusión renal, lesión isquémica-reperfusión tisular y mecanismos inflamatorios y nefrotóxicos<sup>255</sup>, que condicionan que la cirugía cardíaca sea tras la sepsis el segundo contexto en el que se presenta con más frecuencia<sup>256</sup>.

La disfunción renal o los niveles crecientes de creatinina preoperatoria se han asociado a un mayor riesgo de transfusión alogénica<sup>15,36,128,129</sup>, de daño renal agudo<sup>255,256</sup> y de morbilidad tras cirugía cardíaca<sup>218,219</sup>, aún más acusado si junto a la enfermedad renal crónica coexiste el fallo ventricular izquierdo con una fracción de eyección <50%<sup>257</sup>.

En sentido inverso, los incrementos de pequeña magnitud en la creatinina sérica que condicionan el diagnóstico de daño renal agudo tras la cirugía cardíaca, se han asociado de forma independiente a un incremento de la morbilidad, incluyendo un mayor riesgo de enfermedad renal crónica<sup>254</sup>. De esta forma, el daño renal agudo se ha asociado a un mayor riesgo de estancia hospitalaria prolongada, más complicaciones y una mayor mortalidad a corto y largo plazo<sup>239,258</sup>.

La proporción de pacientes que presentaron daño renal agudo tras la cirugía fue similar a la observada en otros estudios en cirugía cardíaca, donde se ha publicado un intervalo de frecuencias entre el 3.1% y el 42% en función de las características de la población estudiada<sup>256</sup>.

En el presente estudio se identificaron como factores de riesgo de daño renal la edad avanzada y un mayor valor de creatinina basal. Ambos han sido incluidos en la mayoría de los modelos de predicción de riesgo de daño renal agudo<sup>255</sup>, atribuyéndoles un mayor peso o puntuación respecto del resto de variables incluidas. Junto a ellos, se identificó un efecto protector para las cifras crecientes de Hb, en sintonía con la inclusión de la anemia basal en los modelos predictivos más recientes<sup>259</sup> y en los que emplean los criterios KDIGO<sup>260</sup>.

En definitiva, las variables con impacto en el riesgo de daño renal agudo coincidieron con las identificadas en otros estudios<sup>74,255,256,261,262</sup>, ya que a las anteriores se sumaron únicamente en el análisis bivariado la insuficiencia cardíaca y el EuroSCORE. Este último, engloba otras variables

que han sido asociadas al daño renal agudo como el sexo femenino, la enfermedad vascular periférica, la coronariopatía, la EPOC, la diabetes, la cirugía cardíaca previa y la complejidad quirúrgica (cirugía valvular frente a la cirugía de bypass coronario única). Por el contrario, y a diferencia de otros estudios<sup>225,227,263,264</sup> no se encontró asociación de un mayor riesgo de daño renal agudo con la transfusión de concentrados de hematíes.

Los objetivos de este estudio han motivado la adopción de unos criterios de inclusión que pueden haber contribuido a que la frecuencia del daño renal agudo se sitúe en el límite superior del citado rango, al centrarse en pacientes con deficiencia de hierro, y por tanto de predominio femenino, candidatos a cirugía valvular o combinada. A lo anterior, se suma que los criterios KDIGO empleados han demostrado ser más sensibles y disponer de mayor capacidad de predicción de la mortalidad hospitalaria, que los criterios del *Risk Injury Failure Loss End stage kidney disease* (RIFLE) o de la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) empleados en el pasado<sup>255</sup>.

Actualmente, los criterios KDIGO<sup>74,202</sup> para el diagnóstico y estadiaje del daño renal agudo han permitido llegar a un consenso para su manejo<sup>254</sup>. Sin embargo, muchos estudios en cirugía cardíaca<sup>74,202</sup>, al igual que el presente, han considerado únicamente sus criterios serológicos, dado que la oliguria es común tras la cirugía cardíaca como respuesta adecuada a la hipovolemia intravascular y el registro horario preciso es frecuentemente deficiente<sup>261</sup>.

En base a todo lo expuesto, y dado que los niveles elevados de creatinina y la anemia basal tienen un gran impacto en el riesgo del daño renal agudo, se ha sugerido que la corrección de la anemia pudiera ayudar entre otras medidas a reducir su incidencia<sup>74</sup>.

En ese sentido, el tratamiento con hierro carboximaltosa ha demostrado mejorar la anemia y la función renal en un contexto médico asociado a la insuficiencia cardíaca NYHA II/III<sup>107</sup>. De forma similar, en el presente estudio el tratamiento mejoró significativamente la Hb, reduciendo el riesgo de anemia preoperatoria y se asoció con un efecto positivo en el incremento del filtrado glomerular en el momento de la cirugía respecto del filtrado basal. Además, se evidenció una interacción entre el tratamiento y los niveles de creatinina basal, de tal forma que el tratamiento se asoció a un mayor incremento de filtrado glomerular durante el preoperatorio cuanto mayor valor de la creatinina basal tuviera el paciente.

A pesar de todo ello, el tratamiento no tuvo un efecto significativo en el riesgo de daño renal agudo (odds ratio 1.324; 95% intervalo de confianza 0.852, 2.057; p=0.213). En ese sentido, cabe resaltar la mayor representación en el grupo tratado del sexo femenino y otras variables como la obesidad asociadas a un mayor riesgo de daño renal agudo<sup>265</sup> y que factores genéticos

vinculados a la prevalencia de ciertos polimorfismos<sup>266</sup> y otras muchas variables perioperatorias con influencia en el riesgo de daño renal agudo, pueden haber compensado un potencial efecto del tratamiento.

*Seguridad del tratamiento y riesgo de infección tras la cirugía de sustitución valvular:*

Como en otros estudios sobre administración de hierro carboximaltosa en monoterapia<sup>110,112</sup>, tampoco en el presente estudio se observaron reacciones de hipersensibilidad, muerte ni otros efectos adversos graves en los 191 pacientes tratados con hierro carboximaltosa, incluido el estudio de la proporción de infecciones en el postoperatorio.

La frecuencia de infecciones de cualquier focalidad tras la cirugía fue similar a la observada en otros estudios en cirugía cardíaca (4.5%)<sup>267</sup> y (5.8%)<sup>145</sup>.

Como variables asociadas a un mayor riesgo de infección se identificó, como en otros estudios<sup>61,144,145</sup>, a la transfusión de concentrados de hematíes. Además, también se asoció al EuroSCORE y a la administración de fibrinógeno recombinante administrado como rescate de hemorragias intraoperatorias críticas y no controladas con la transfusión, asociado a una mayor estancia y una evolución postoperatoria más tórpida.

El EuroSCORE no fue analizado en el estudio de Horvath et al<sup>145</sup>, que en su lugar identificó como variables asociadas a un mayor riesgo de infección a la duración de la cirugía, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la creatinina preoperatoria elevada y la insuficiencia cardíaca. En ese sentido, cabe plantear la íntima relación del EuroSCORE con la complejidad quirúrgica y otros condicionantes del tiempo quirúrgico, y que de hecho integra en su cálculo al antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la creatinina preoperatoria elevada y otras variables relacionadas con la insuficiencia cardíaca. Además, se debe considerar que a diferencia del estudio de Horvath et al<sup>145</sup> los criterios de inclusión conformaron una muestra homogénea de pacientes con patología valvular y alta prevalencia de insuficiencia cardíaca que pudo condicionar la pérdida de significación estadística de estas variables por separado en el estudio multivariante.

En el presente estudio, que como elemento diferenciador incluyó pacientes con deficiencia de hierro, pero mayoritariamente sin anemia asociada, el tratamiento con hierro carboximaltosa no incrementó el riesgo de infección (odds ratio de 0.688; 95% intervalo de confianza 0.294, 1.605; p=0.386). Estos resultados coinciden con los de recientes estudios y meta-análisis sobre

pacientes anémicos, que han permitido concluir que un tratamiento corto de hierro intravenoso no incrementa el riesgo de infecciones en esa población<sup>85,105</sup>.

En este punto, cabe considerar otros condicionantes del riesgo de infección diferentes a los identificados por Horvath et al<sup>145</sup>. Así, es conocido que el hierro elemental es un factor de crecimiento bacteriano, por lo que se ha relacionado la sobrecarga de hierro con dicho riesgo<sup>105,268</sup>. En ese sentido, se ha señalado que la transfusión libera hierro lábil que ayuda a un crecimiento bacteriano más rápido<sup>269</sup> y que potencialmente, la administración de hierro intravenoso a pacientes no ferropénicos podría aumentar la tendencia a las infecciones. En base a este último punto, se ha resaltado la necesidad de ajustar la indicación del tratamiento con hierro intravenoso a la comprobación del cumplimiento de los criterios diagnóstico de deficiencia de hierro para mejorar su eficacia y seguridad<sup>160,179</sup>.

En ese contexto teórico una revisión sistemática y metaanálisis<sup>270</sup> asoció un mayor riesgo de infección con el tratamiento con hierro intravenoso. Esta conclusión se ha interpretado como condicionada por limitaciones de diseño<sup>105</sup>, que justificarían que sus resultados fueran contradictorios con la mayoría de los restantes estudios publicados<sup>105</sup>. Así, ensayos clínicos más recientes en pacientes quirúrgicos o críticos con anemia, no mostraron ninguna asociación entre el uso peroperatorio de hierro intravenoso y un mayor riesgo de infección<sup>27,85,110-112,188,271</sup>.

A esa misma conclusión, que sustenta la falta de asociación entre infección y un tratamiento de hierro intravenoso en pacientes con deficiencia de hierro, han llegado dos meta-análisis posteriores sobre 103 ensayos desarrollados en el ámbito médico-quirúrgico (con inclusión de 19.253 pacientes entre 1965 y 2013<sup>85,272</sup>) y sobre 6 ensayos en el contexto de la UCI (con inclusión de 805 pacientes críticos hasta enero de 2018<sup>273</sup>).

De forma coincidente con esa conclusión, los resultados de este estudio vienen a realizar una aportación al déficit de datos concluyentes, planteado por diversos autores<sup>26,187,188</sup>, respecto a la seguridad de la terapia con hierro intravenoso en pacientes quirúrgicos sin anemia pero con deficiencia de hierro.

## Limitaciones del estudio

El Hospital Universitario del Vinalopó es el único centro público de referencia para la población a estudio en la citada cirugía, sin que se contemplara la libre elección de centro o especialista antes de 2015. No obstante, para evitar un potencial menoscabo en la representatividad de la muestra de este estudio no multicéntrico, se minimizó el número de exclusiones incluyendo consecutivamente durante el periodo a estudio todos los pacientes que cumplieron unos criterios de selección concretos. De hecho, se comprobó la coincidencia con otros estudios en la proporción de las sustituciones electivas de válvula cardíaca respecto del total de cirugías<sup>64</sup> y en el porcentaje de pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA $\geq$  II en el momento de la sustitución valvular<sup>199</sup>, con anemia preoperatoria<sup>16</sup>, con deficiencia de hierro global o absoluta<sup>27</sup>, con transfusión perioperatoria<sup>18</sup>, con complicaciones infecciosas<sup>145,267</sup> y con daño renal agudo<sup>256</sup>. Además, la mortalidad observada coincidió con la estimada por el EuroSCORE II y con la de otros estudios sobre sustitución valvular cardíaca<sup>34,62,71</sup>.

La disponibilidad de una historia electrónica que estructura e integra todos los episodios clínico-quirúrgicos, la gestión de componentes y estudios complementarios, facilitó la recogida y la calidad de la información. En este estudio observacional retrospectivo, se garantizó la inclusión de todos los pacientes que cumplieran los criterios de selección, cotejando los registros de dos fuentes primarias independientes: la historia clínica electrónica y los registros de quirófano. Además, se comprobó la codificación del cirujano al alta (fuente primaria) con la oficial del documentalista (fuente secundaria) en todas las cirugías de forma consecutiva.

La identificación de la cirugía valvular como cirugía de alto riesgo hemorrágico, condicionó éticamente la incorporación sistemática a la práctica clínica del hospital de las guías aplicables a ese contexto, sin opción a delimitar un grupo control simultáneo. La integración en el grupo no tratado de un 27.89% de pacientes (n=41) intervenidos de forma coetánea al grupo tratado, permitió minimizar y cuantificar las potenciales diferencias temporales en la interacción de las variables explicativas con ambos grupos. De hecho, no se encontró diferencias intergrupo en la Hb pretransfusional ni en el nadir de Hb de los pacientes no transfundidos, que permita inferir un cambio temporal en el criterio de indicación de transfusión de concentrados de hematíes.

Por último, se comprobó la ausencia de pérdidas de seguimiento de los pacientes en la visita presencial al mes de la cirugía. Además, el esquema terapéutico basado en una única administración intravenosa garantizó la adherencia terapéutica, tal y como se ha puesto en valor en cirugía cardíaca, por el escaso margen temporal disponible antes de la intervención<sup>274</sup>.

## Consideraciones finales

Como se ha expuesto con anterioridad, durante muchos años la presencia de anemia preoperatoria fue mayoritariamente ignorada, acometiéndose la cirugía planificada sin ninguna medida terapéutica que tuviera por objetivo corregirla<sup>198</sup>.

Esta situación se ha prolongado en la cirugía cardíaca hasta fechas recientes<sup>56,117,118</sup>, dado que frente al consenso internacional<sup>85</sup> sobre la efectividad de la optimización de la Hb preoperatoria en cirugía no cardíaca, se ha considerado preciso ampliar la evidencia de su efectividad en cirugía cardíaca<sup>25,26,116,187,188</sup> antes de incrementar el grado de recomendación de la administración de hierro intravenoso que hoy en día se considera débil<sup>169</sup>. A ello se une, que no existe consenso sobre la indicación del tratamiento de la deficiencia de hierro preoperatoria en pacientes no anémicos<sup>26,187,188</sup>.

Los resultados de este estudio evidencian un efecto positivo del tratamiento de la deficiencia de hierro previo a la sustitución valvular electiva, en la mejora de la Hb y la reducción del riesgo de anemia preoperatoria y de transfusión postoperatoria, equiparable al objetivado en la cirugía no cardíaca<sup>110</sup>.

Además, ese efecto positivo se dio con independencia de la coexistencia de anemia basal y se acompañó de una mejoría del filtrado glomerular preoperatorio, en un contexto de predominio mayoritario de pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA $\geq$ II equiparable al de otros estudios<sup>199</sup> sobre población candidata a sustitución valvular. Ello conecta los pacientes candidatos a sustitución valvular cardíaca con el ámbito del manejo médico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, donde se ha llegado a la conclusión de que el factor determinante en la calidad de vida asociada a la enfermedad es la deficiencia de hierro y no la anemia<sup>95</sup>. De esta forma, en pacientes con deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca NYHA II-IV se recomienda el tratamiento con hierro intravenoso por su efecto sobre la mejora de la Hb, del filtrado glomerular, de la clase funcional de la NYHA y la calidad de vida, reduciendo su morbimortalidad y reingreso<sup>94,96-98,107</sup>. Sin embargo, esa misma realidad aconseja limitar estas consideraciones al ámbito de la cirugía de sustitución valvular, dadas las características diferenciadoras frente a la cirugía de bypass coronario.

En ese sentido, cabe interpretar el significativo efecto observado del tratamiento sobre el incremento de la Hb y el filtrado glomerular preoperatorios y sobre la reducción de la proporción de pacientes anémicos y receptores de transfusión, como una evidencia de la oportunidad de trasladar esas recomendaciones desde el ámbito médico al quirúrgico, puesto que la corrección

prequirúrgica de la deficiencia de hierro no ha sido incluida entre los objetivos clínicos o analíticos concretos a cumplir antes de la cirugía en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>275</sup>.

Además, habría que lograr la aplicación efectiva en la práctica clínica de la recomendación de la corrección de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca, cuando esos pacientes requieren una cirugía de sustitución valvular. De hecho, la aplicación de las recomendaciones del estudio y tratamiento de la anemia se ha mostrado escasa en las encuestas sobre el grado de cumplimiento en el contexto prequirúrgico<sup>276</sup>.

Por último, cabe considerar que dado que los beneficios del tratamiento de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca se alcanzaron plenamente tras 24 semanas de tratamiento<sup>99,107</sup>, la actual recomendación de estudio y tratamiento 3 a 8 semanas antes de la cirugía<sup>57,175,178</sup> podría ser insuficiente para alcanzar ese objetivo en la mayoría de pacientes valvulares.

De hecho, cabría tener presentes estas consideraciones a la hora de valorar los resultados sobre aquellas variables en las que no se obtuvo un efecto del tratamiento con significación estadística. Es evidente que en la morbilidad perioroperatoria intervienen factores intrínsecos a la cirugía y sus complicaciones, que pueden justificar la falta de eficacia del hierro intravenoso objetivada para ese objetivo en este y otros estudios<sup>110</sup>. Sin embargo, tampoco puede descartarse que la ausencia de un efecto significativo sobre la mortalidad, los reingresos o el daño renal agudo (este último a través de la mejora del filtrado glomerular y la anemia preoperatoria), pueda deberse entre otras causas a que el esquema de administración siguió la pauta habitual en el contexto quirúrgico y no se mantuvo el tiempo suficiente para alcanzar los resultados objetivados en pacientes con insuficiencia cardíaca.







Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

- La corrección de la deficiencia de hierro es un objetivo terapéutico en la sustitución electiva de válvula cardíaca, con independencia de la coexistencia de anemia, en la mejora de las condiciones preoperatorias del paciente y en la optimización de la transfusión de concentrados de hematíes.
- La mayoría de los pacientes candidatos a cirugía cardíaca electiva de sustitución valvular presentaron deficiencia de hierro (62,3%) e insuficiencia cardíaca con clase funcional NYHA II-IV (83,1%).
- El tratamiento preoperatorio de la deficiencia de hierro con una única administración de hierro carboximaltosa, mejoró significativamente la Hb preoperatoria reduciendo el riesgo de anemia en el momento de la cirugía electiva de sustitución de válvula cardíaca.
  - Esa mejora fue evidente en pacientes con deficiencia funcional de hierro, si bien fue aún más marcada en aquellos con deficiencia absoluta.
  - Ese efecto positivo también se constató en pacientes sin anemia basal, si bien fue aún más destacado en aquellos con anemia.
- La ausencia de anemia en pacientes con deficiencia de hierro en el momento de establecer la indicación de cirugía cardíaca electiva de sustitución valvular, no asegura una Hb óptima en el momento de la cirugía.
- El tratamiento de la deficiencia de hierro mejoró la Hb y la función renal preoperatorias reduciendo el riesgo de anemia el día de la cirugía, pero no tuvo efecto sobre la morbimortalidad asociada al procedimiento. La orientación de la estimación del tamaño muestral a la detección de diferencias en el incremento de Hb, junto con el impacto de otros factores etiopatogénicos específicos no considerados en el diseño del estudio, pudo contribuir a condicionar el análisis de otros resultados en salud a pesar del efecto objetivado sobre la anemia y la función renal.
- La administración de dosis de 500 mg a pacientes con deficiencia de hierro sin anemia fue segura y no produjo un mayor riesgo de infección ni de otros efectos secundarios graves.
- La aplicación efectiva de las guías de manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes con valvulopatías susceptibles de intervención quirúrgica, facilitaría su optimización prequirúrgica clínico - analítica, mediante la corrección de la deficiencia de hierro con antelación suficiente. En estos pacientes podría ser preciso un plazo temporal de estudio y mejora superior al recomendado en el actual consenso internacional, para lograr todo el potencial beneficio asociado a la administración de hierro intravenoso.

- El criterio para la definición de la deficiencia de hierro empleado para justificar el tratamiento con hierro intravenoso en pacientes con insuficiencia cardíaca con clase funcional NYHA II-IV con o sin anemia, es útil para ese mismo fin en pacientes intervenidos de forma electiva de sustitución de válvula cardíaca.
- A pesar de que el EuroSCORE II muestra mayor precisión en la estimación de la mortalidad asociada al procedimiento, EuroSCORE identificó mejor el riesgo de estancia prolongada, de daño renal agudo y de infección postoperatoria.
- El estudio comparativo de los indicadores de riesgo transfusional (TRUST, TRACK, ACTA PORT-score y KRISHNA et al.<sup>209</sup>) en el momento de la indicación quirúrgica y tras el tratamiento de optimización prequirúrgica, permite realizar una estimación del impacto de la mejora de la Hb y el filtrado glomerular, como factores de riesgo de transfusión modificables en el preoperatorio. Ello posibilita realizar una aproximación a la diferenciación de la reducción del riesgo atribuible a las medidas incorporadas en el preoperatorio, integradas en el primer pilar de la gestión de la sangre del paciente, de aquella asociada a otras medidas introducidas en fases posteriores (intra y postoperatorio).



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA  
Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN**



## IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Este estudio evidencia la necesidad de incorporar la corrección sistemática de la deficiencia de hierro, con independencia de la coexistencia de anemia, a los objetivos terapéuticos de optimización prequirúrgica de los candidatos a sustitución electiva de válvula cardíaca.

Además, sería necesario modificar el criterio de tratamiento de la deficiencia de hierro en la cirugía electiva de sustitución de válvula cardíaca, sustituyendo el recientemente consensuado a nivel internacional para el manejo de la anemia y la deficiencia de hierro en el ámbito perquirúrgico, por el menos restrictivo empleado por las guías clínicas de la insuficiencia cardíaca.

Por último, los resultados de este estudio inciden en la utilidad de analizar el riesgo transfusional a partir de indicadores específicos de la cirugía cardíaca como TRUST, TRACK, ACTA PORT-score y KRISHNA et al<sup>209</sup>. Estos indicadores, permiten estimar el impacto de las intervenciones de mejora de la Hb preoperatoria de forma diferenciada al aportado por otras buenas prácticas aplicadas simultáneamente en las etapas intra y postoperatoria de la gestión de la sangre del paciente.

## LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

A la luz de la evidencia en el manejo de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca y dado que los resultados de este estudio sustentan su aplicabilidad en la población candidata a sustitución valvular cardíaca, cabe analizar el efecto de ampliar el plazo temporal de corrección de la deficiencia de hierro sobre los objetivos del estudio, con el fin de detectar un potencial beneficio asociado.

De forma complementaria a la anterior consideración, se precisaría determinar la dosis de hierro intravenoso más eficiente para la optimización prequirúrgica de pacientes sin anemia asociada a la deficiencia de hierro.

La exclusión del estudio de otras prioridades quirúrgicas distintas a la electiva y el menor tiempo disponible en ellas para la optimización prequirúrgica de los pacientes, hacen aconsejable evaluar el impacto de la corrección de la deficiencia de hierro en cirugía valvular no electiva.



Como se ha expuesto, los resultados de este estudio no son extrapolables directamente a otras modalidades de cirugía cardíaca, por lo que sería oportuno analizar el impacto de la corrección de la deficiencia de hierro en cirugía cardíaca no valvular.

Por último, sería conveniente estudiar el impacto de la corrección de la deficiencia de hierro sobre la morbimortalidad, mediante un estudio prospectivo que adecúe su tamaño muestral a ese objetivo concreto y no lo condicione a la consecución de otros, como la mejora de la Hb o la reducción de la transfusión.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**REFERENCIAS**



## REFERENCIAS

1. Hardikar A, Skillington P, Shardey G, Smith J. Guidelines for the establishment of an adult cardiac surgery unit (CSU). *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(9):699-702.  
<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1443950613010275>. doi:  
10.1016/j.hlc.2013.06.001.
2. Carrascal Y. Cirugía cardíaca en el anciano: Nuevas perspectivas para una población en crecimiento. *Medicina Clinica*. 2007;128(11):422-428.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775307726131>. doi:  
10.1157/13100338.
3. Pajares A, Vicente R. Terapia transfusional en cirugía cardíaca. In: Llau JV, Basora M, Gómez-Luque A, Moral MV, eds. *Tratado de medicina transfusional perioperatoria*. Barcelona: Elsevier; 2010:357-370. <https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-637-8.50054-9>.
4. Nelson M, Green J, Spiess B, et al. Measurement of blood loss in cardiac surgery: Still too much. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(4):1176-1181.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497517315242>. doi:  
10.1016/j.athoracsur.2017.11.023.
5. Chakravarthy M. Modifying risks to improve outcome in cardiac surgery: An anesthesiologist's perspective. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2017;20(2):226-233.  
<https://search.proquest.com/docview/1902434027>. doi: 10.4103/aca.ACA\_20\_17.
6. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.  
doi: S1010794099001347 [pii].

7. Noyez L, Kievit PC, Swieten HAV, Boer MJd. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Neth Heart J*. 2012;20(12):494-498.  
<https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:repository.ubn.ru.nl:2066%2F110487>. doi: 10.1007/s12471-012-0327-1.
8. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(4):734-745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378855>. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
9. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in european cardiac surgery: Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):3. doi: S1010794099001062 [pii].
10. Polo L, Centella T, López J, Bustamante J, Hornero F. Cirugía cardiovascular en españa en el año 2015. registro de intervenciones de la sociedad española de cirugía torácica-cardiovascular. *Cirugía Cardiovascular*. 2016;23(23):289-305.  
<https://medes.com/publication/117227>. doi: 10.1016/j.circv.2016.08.001.
11. Munoz M, Ariza D, Leal Noval SR, Garcia Erce JA. Cardiac surgery in the elderly: Prevalence and consequences of preoperative anemia. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(7):8. doi: 13125316 [pii].
12. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, et al. The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: A review of current options and outcomes. *BioMed Research International*. 2014;2014:736298-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24812629>. doi: 10.1155/2014/736298.
13. Assmann A, Minol J, Mehdiani A, Akhyari P, Boeken U, Lichtenberg A. Cardiac surgery in nonagenarians: Not only feasible, but also reasonable? *Interactive CardioVascular and Thoracic*

- Surgery*. 2013;17(2):340-343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628651>. doi: 10.1093/icvts/ivt125.
14. Ribera JM. Cirugía cardiaca y edad avanzada. *Revista Española de Cardiología*. 2008;61(6):564-566. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0300893208734432>. doi: 10.1157/13123060.
15. Robich MP, Koch CG, Johnston DR, et al. Trends in blood utilization in united states cardiac surgical patients. *Transfusion*. 2015;55(4):805-814. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.12903>. doi: 10.1111/trf.12903.
16. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK – the first association of cardiothoracic anaesthetists national audit. *Anaesthesia*. 2016;71(6):627-635. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.13423>. doi: 10.1111/anae.13423.
17. Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007;116(5):471. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/116/5/471>. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501.
18. Murphy MF, Murphy GJ, Gill R, Herbertson M, Allard S, Grant-Casey J. National comparative audit of blood transfusion: 2011 audit of blood transfusion in adult cardiac surgery. [http://hospital.blood.co.uk/media/26859/nca-2011\\_use\\_of\\_blood\\_in\\_adult\\_cardiac\\_surgery\\_report.pdf](http://hospital.blood.co.uk/media/26859/nca-2011_use_of_blood_in_adult_cardiac_surgery_report.pdf). Updated 2011. Accessed 24/10/, 2018.
19. Puskas JD, Kilgo PD, Thourani VH, et al. The society of thoracic surgeons 30-day predicted risk of mortality score also predicts long-term survival. *Annals of Thoracic Surgery*.

- 2012;93(1):26-35. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S000349751101914X>. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.07.086.
20. Gill EA, Pittenger B, Otto CM. Decisiones clínicas basadas en técnicas de imagen (VII) evaluación de la severidad y decisiones quirúrgicas en las valvulopatías. *Revista Española de Cardiología*. 2003;56(56):900-914. <https://medes.com/publication/10729>.
21. Crousillat DR, Wood MJ. Valvular heart disease and heart failure in women. *Heart Fail Clin*. 2019;15(1):77-85. doi: S1551-7136(18)30073-4 [pii].
22. Kamperidis V, Delgado V, van Mieghem NM, Kappetein AP, Leon MB, Bax JJ. Diagnosis and management of aortic valve stenosis in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):469-481. doi: 10.1002/ejhf.466 [doi].
23. Marciniak A, Glover K, Sharma R. Cohort profile: Prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. *BMJ Open*. 2017;7(1):012240. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012240 [doi].
24. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9800):1396-1407. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61381-0 [doi].
25. Hogan M, Klein AA, Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(2):218-226. doi: 10.1093/ejcts/ezu200 [doi].
26. Lim J, Miles L, Litton E. Intravenous iron therapy in patients undergoing cardiovascular surgery: A narrative review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018;32(3):1439-1451.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077017308832>. doi:

10.1053/j.jvca.2017.11.005.

27. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia*. 2017;72(7):826-834.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.13840>. doi: 10.1111/anae.13840.

28. Hung M, Ortmann E, Besser M, et al. A prospective observational cohort study to identify the causes of anaemia and association with outcome in cardiac surgical patients. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(2):107-112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217489>. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305856.

29. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liunbruno GM. Pre-operative anaemia: Prevalence, consequences and approaches to management. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2015;13(3):370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192787>. doi: 10.2450/2015.0014-15.

30. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: A multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117(4):478.

<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/117/4/478>. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353.

31. Loor G, Koch CG, Sabik JF, Li L, Blackstone EH. Implications and management of anemia in cardiac surgery: Current state of knowledge. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The*. 2012;144(3):538-546. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S002252231200476X>. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.014.



32. World Health Organization. Nutritional anaemias. report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37.
33. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-454. doi: 10.1017/S1368980008002401 [doi].
34. Chaker Z, Badhwar V, Alqahtani F, et al. Sex differences in the utilization and outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(9):n/a.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1161/JAHA.117.006370>. doi: 10.1161/JAHA.117.006370.
35. David O, Sinha R, Robinson K, Cardone D. The prevalence of anaemia, hypochromia and microcytosis in preoperative cardiac surgical patients. *Anaesthesia and intensive care.* 2013;41(3):316. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659392>.
36. Scott DA, Tung HA, Slater R. Perioperative hemoglobin trajectory in adult cardiac surgical patients. *The journal of extra-corporeal technology.* 2015;47(3):167.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26543251>.
37. Riera M, Ibáñez J, Molina M, et al. Anemia preoperatoria en la cirugía coronaria: ¿un factor de riesgo? *Medicina Intensiva.* 2009;33(8):370-376. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0210569109000400>. doi: 10.1016/j.medin.2009.04.008.
38. Piednoir P, Allou N, Driss F, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(11):796-801. doi: 10.1097/EJA.0b013e32834ad97b [doi].

39. Loor G, Li L, Sabik JF, Rajeswaran J, Blackstone EH, Koch CG. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: End-organ dysfunction and mortality. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The*. 2012;144(3):662.e4. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0022522312004072>. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.058.
40. Farmer SL, Towler SC, Leahy MF, Hofmann A. Drivers for change: Western australia patient blood management program (WA PBMP), world health assembly (WHA) and advisory committee on blood safety and availability (ACBSA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(1):43-58. doi: 10.1016/j.bpa.2012.12.007 [doi].
41. Beattie WS, Karkouti K, Wijesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: A single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2009;110(3):574-581. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819878d3 [doi].
42. Musallam KM, Jamali FR, Rosendaal FR, et al. Preoperative hematocrit concentration and the risk of stroke in patients undergoing isolated coronary-artery bypass grafting. *Anemia*. 2013;2013:206829. doi: 10.1155/2013/206829 [doi].
43. 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(2):237-244. doi: 10.1006/jsre.2001.6330 [doi].
44. 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:69S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.013 [doi].
45. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: A systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010;113(2):482-495. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e08e97 [doi].

46. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *British Journal of Surgery*. 2015;102(11):1314-1324. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.9861>. doi: 10.1002/bjs.9861.
47. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. 2011;66(9):812-818. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06819.x [doi].
48. von Heymann C, Kaufner L, Sander M, et al. Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The*. 2016;152(5):1412-1420. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0022522316305645>. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.06.010.
49. Vonk ABA, Meesters MI, Dijk WB, et al. Ten-year patterns in blood product utilization during cardiothoracic surgery with cardiopulmonary bypass in a tertiary hospital. *Transfusion*. 2014;54(10pt2):2608-2616. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.12522>. doi: 10.1111/trf.12522.
50. Kim CJ, Connell H, McGeorge AD, Hu R. Prevalence of preoperative anaemia in patients having first-time cardiac surgery and its impact on clinical outcome. A retrospective observational study. *Perfusion*. 2015;30(4):277-283. doi: 10.1177/0267659114542457 [doi].
51. 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):2646-2657. doi: 10.1111/trf.12687 [doi].

52. Cladellas M, Bruguera J, Comin J, et al. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J*. 2006;27(9):1093-1099. doi: ehi830 [pii].
53. Oliveros H, Beltrán E. Niveles de hemoglobina preoperatorios y desenlaces en los pacientes llevados a cirugía cardiovascular, revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2012;40(1):27-33. doi: 10.1016/S0120-3347(12)70008-4.
54. Ranucci M, Di Dedda U, Castelvechio S, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: A propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(4):1134-1141. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.042 [doi].
55. Dhir A, Tempe DK. Anemia and patient blood management in cardiac Surgery—Literature review and current evidence. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077017309254>. doi: 10.1053/j.jvca.2017.11.043.
56. LaPar DJ, Hawkins RB, McMurry TL, et al. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(1):74.e2. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522318308900>. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.109.
57. Butcher A, Richards T. Cornerstones of patient blood management in surgery. *Transfusion Medicine*. 2018;28(2):150-157. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tme.12476>. doi: 10.1111/tme.12476.

58. Franchini M, Muñoz M. Towards the implementation of patient blood management across Europe. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2017;15(4):292.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488963>. doi: 10.2450/2017.0078-17.

59. Paone G. Anemia, transfusion, and outcome: Both are bad...does it really matter which is worse? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(1):75-76.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522318308316>. doi:

10.1016/j.jtcvs.2018.03.051.

60. Stevens L, Noiseux N, Prieto I, Hardy J. Major transfusions remain frequent despite the generalized use of tranexamic acid: An audit of 3322 patients undergoing cardiac surgery.

*Transfusion*. 2016;56(7):1857-1865.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.13615>. doi: 10.1111/trf.13615.

61. Paone G, Herbert MA, Theurer PF, et al. Red blood cells and mortality after coronary artery bypass graft surgery: An analysis of 672 Operative deaths. *Annals of Thoracic Surgery*.

2015;99(5):1583-1590. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0003497515000594>.

doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.064.

62. Keeling WB, Binongo J, Sarin EL, et al. Predicted risk of mortality, transfusion, and postoperative outcomes in isolated primary valve operations. *Annals of Thoracic Surgery*.

2016;101(2):620-624. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0003497515013545>.

doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.001.

63. Williams ML, He X, Rankin JS, Slaughter MS, Gammie JS. Preoperative hematocrit is a powerful predictor of adverse outcomes in coronary artery bypass graft surgery: A report from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database. *Annals of Thoracic Surgery*.

2013;96(5):1628-1634. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0003497513012988>.

doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.030.

64. Hallward G, Balani N, McCorkell S, Roxburgh J, Cornelius V. The relationship between preoperative hemoglobin concentration, use of hospital resources, and outcomes in cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(4):901-908.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1053077016000677>. doi:

10.1053/j.jvca.2016.02.004.

65. Patel NN, Murphy GJ. Evidence-based red blood cell transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017;31(4):230-235.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0887796317300470>. doi:

10.1016/j.tmr.2017.06.001.

66. Jabagi H, Boodhwani M, Tran DT, Sun L, Wells G, Rubens FD. The effect of preoperative anemia on patients undergoing cardiac surgery: A propensity-matched analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. doi: S1043-0679(18)30215-6 [pii].

67. Ranucci M, Conti D, Castelvechchio S, et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *The Annals of Thoracic Surgery*.

2010;89(1):11-17. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0003497509015823>. doi:

10.1016/j.athoracsur.2009.07.078.

68. Matsuda S, Fukui T, Shimizu J, Takao A, Takanashi S, Tomoike H. Associations between preoperative anemia and outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(3):854-860. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.10.005 [doi].

69. Rheude T, Pellegrini C, Michel J, et al. Prognostic impact of anemia and iron-deficiency anemia in a contemporary cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve

implantation. *International Journal of Cardiology*. 2016;244:93-99.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0167527316344412>. doi:

10.1016/j.ijcard.2017.06.024.

70. Yaffee DW, DeAnda A, Ngai JY, et al. Blood conservation strategies can be applied safely to high-risk complex aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):703-709. doi:

10.1053/j.jvca.2014.10.022 [doi].

71. Yaffee DW, Smith DE, 3rd, Ursomanno PA, et al. Management of blood transfusion in aortic valve surgery: Impact of a blood conservation strategy. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):95-101.

doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.057 [doi].

72. Bell ML, Grunwald GK, Baltz JH, et al. Does preoperative hemoglobin independently predict short-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86(5):1415-1423. [https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-](https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0003497508016020)

[S0003497508016020](https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0003497508016020). doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.088.

73. Ranucci M, Carboni G, Cotza M, Pelissero G. Percentage hematocrit variation (PHEVAR) index as a quality indicator of patient blood management in cardiac surgery. *Minerva anesthesiologica*. 2014;80(8):885. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280817>.

74. Karkouti K, Yip P, Chan C, Chawla L, Rao V. Pre-operative anaemia, intra-operative hepcidin concentration and acute kidney injury after cardiac surgery: A retrospective observational study. *Anaesthesia*. 2018;73(9):1097-1102.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.14274>. doi: 10.1111/anae.14274.

75. De Santo L, Romano G, Della Corte A, et al. Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

2009;138(4):965-970. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.05.013 [doi].

76. Yap KH, Chua KC, Lim SL, Sin YK. Is it possible to predict the risk of ischaemic bowel after cardiac surgery? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014;19(3):494-498.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24899590>. doi: 10.1093/icvts/ivu145.
77. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2002;359(9319):1747-1748. doi: S0140-6736(02)08614-2 [pii].
78. van Straten A, Soliman MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schonberger J, de Wolf AM. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: A comparison with the matched general population. *Circulation*. 2009;120(2):118-125.  
<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/120/2/118>. doi:  
10.1161/CIRCULATIONAHA.109.854216.
79. van Straten A, Külcü K, Özdemir HI, Elenbaas TW, Soliman MA. Preoperative hemoglobin level as a predictor of mortality after aortic valve replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(4):716-722. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1053077012006544>. doi: 10.1053/j.jvca.2012.12.021.
80. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):689.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28693934>. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.024.
81. Mack MJ, Stoler R. Intervention for aortic stenosis: The measurement of frailty matters. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):701-703.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717378580>. doi:  
10.1016/j.jacc.2017.06.035.



82. Shehata N, Forster A, Li L, et al. Does anemia impact hospital readmissions after coronary artery bypass surgery? *Transfusion*. 2013;53(8):1688-1697.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.12007>. doi: 10.1111/trf.12007.
83. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-1078. doi: 10.1002/ajh.24820 [doi].
84. Kotzé A, Harris A, Baker C, et al. British committee for standards in haematology guidelines on the identification and management of Pre-Operative anaemia. *British Journal of Haematology*. 2015;171(3):322-331.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.13623>. doi: 10.1111/bjh.13623.
85. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-247. doi: 10.1111/anae.13773 [doi].
86. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1832-1843. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946282>. doi: 10.1056/NEJMra1401038.
87. Mordi IR, Tee A, Lang CC. Iron therapy in heart failure: Ready for primetime? *Card Fail Rev*. 2018;4(1):28-32. doi: 2 [doi].
88. Camaschella C. Iron deficiency: New insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:8-13. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.8 [doi].

89. Keating G. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron deficiency. *Drugs*. 2015;75(1):101-127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428711>. doi: 10.1007/s40265-014-0332-3.
90. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91(1):31-38. Accessed Sep 18, 2018. doi: 10.1002/ajh.24201.
91. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461007>. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
92. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1585-1594. doi: 10.3945/ajcn.114.103366 [doi].
93. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004519. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519 [doi].
94. Goodnough LT, Comin-Colet J, Leal-Noval S, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 2017;92(1):88-93. doi: 10.1002/ajh.24595 [doi].
95. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1164-1172. doi: 10.1093/eurjhf/hft083 [doi].

96. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-2448. Accessed Oct 4, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
97. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-133. doi: 10.1002/ejhf.823 [doi].
98. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657-668.  
<https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:pure.rug.nl:publications%2F24e9471d-7ebe-4d2a-ae2b-1c96033aaa25>. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
99. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374-1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497 [doi].
100. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, 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. *European heart journal*. 2013;34(1):30-38.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297124>. doi: 10.1093/eurheartj/ehr504.
101. Comin-Colet J, Rubio-Rodriguez D, Rubio-Terres C, et al. A cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(10):846-851. doi: 10.1016/j.rec.2014.10.010 [doi].
102. 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(5):599-604.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091217343258>. doi:

10.1093/bja/aen054.

103. 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(1):13-22. doi: 10.1093/bja/aeq361 [doi].

104. Scott L. Ferric carboxymaltose: A review in iron deficiency. *Drugs*. 2018;78(4):479-493. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29532438>. doi: 10.1007/s40265-018-0885-7.

105. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Besser M, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus*. 2017;15(5):422-437. doi: 10.2450/2017.0113-17 [doi].

106. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Rationale and design of the CONFIRM-HF study: A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):52-58. doi: 10.1002/ehf2.12006 [doi].

107. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: An analysis of the FAIR-HF study. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):329-339. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.229>. doi: 10.1002/ejhf.229.

108. García-Erce JA, Cuenca J, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from post-operative anaemia after knee replacement surgery. *Transfusion Medicine*. 2006;16(5):335-341.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3148.2006.00682.x>. doi:

10.1111/j.1365-3148.2006.00682.x.

109. Calleja JL, Delgado S, del Val A, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(3):543-551. doi: 10.1007/s00384-015-2461-x [doi].

110. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2016;264(1):41-46. doi: 10.1097/SLA.0000000000001646 [doi].

111. Keeler BD, Simpson JA, Ng O, et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017;104(3):214-221. doi: 10.1002/bjs.10328 [doi].

112. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: A prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):415. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30078-3 [doi].

113. 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(6):923-927. doi: 10.1097/01.anes.0000291441.10704.82 [doi].

114. 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(6):764-770. doi: 10.1345/aph.1P757 [doi].

115. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Cuenca J, 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):289-299. doi: 10.1111/trf.12195 [doi].
116. Chau M, Richards T, Evans C, Butcher A, Collier T, Klein A. The UK cardiac and vascular surgery interventional anaemia response (CAVIAR) study: Protocol for an observational cohort study to determine the impact and effect of preoperative anaemia management in cardiac and vascular surgical patients. *BMJ Open*. 2017;7(4):014872. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014872 [doi].
117. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion*. 2015;55(5):1075-1081. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.12946>. doi: 10.1111/trf.12946.
118. Colomina MJ, Basora Macaya M, Bisbe Vives E. Implementation of blood sparing programs in Spain: Results of a survey of departments of anesthesiology and resuscitation. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;62 Suppl 1:3-18. doi: 10.1016/S0034-9356(15)30002-5 [doi].
119. Abraham J, Sinha R, Robinson K, Scotland V, Cardone D. Aetiology of preoperative anaemia in patients undergoing elective cardiac surgery-the challenge of pillar one of patient blood management. *Anaesthesia and intensive care*. 2017;45(1):46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072934>.
120. Miles LF, Kunz SA, Na LH, Braat S, Burbury K, Story DA. Postoperative outcomes following cardiac surgery in non-anaemic iron-replete and iron-deficient patients - an exploratory study. *Anaesthesia*. 2018;73(4):450-458. doi: 10.1111/anae.14115 [doi].

121. Dai L, Mick SL, McCrae KR, et al. Preoperative anemia in cardiac operation: Does hemoglobin tell the whole story? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(1):100-107. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497517309797>. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.074.
122. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Annals of Thoracic Surgery*. 2011;91(3):944-982. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0003497510028882>. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.
123. Tinegate H, Pendry K, Murphy M, et al. Where do all the red blood cells (RBCs) go? results of a survey of RBC use in england and north wales in 2014. *Transfusion*. 2016;56(1):139-145. doi: 10.1111/trf.13342 [doi].
124. Wells AW, Llewelyn CA, Casbard A, et al. The EASTR study: Indications for transfusion and estimates of transfusion recipient numbers in hospitals supplied by the national blood service. *Transfus Med*. 2009;19(6):315-328. doi: 10.1111/j.1365-3148.2009.00933.x [doi].
125. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010;304(14):1568-1575. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1406>. doi: 10.1001/jama.2010.1406.
126. Reeves BC, Pike K, Rogers CA, et al. A multicentre randomised controlled trial of transfusion indication threshold reduction on transfusion rates, morbidity and health-care resource use following cardiac surgery (TITRe2). *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2016;20(60):1-260. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27527344>. doi: 10.3310/hta20600.

127. Stammers AH, Tesdahl EA, Mongero LB, Stasko A. Gender and intraoperative blood transfusion: Analysis of 54,122 non-reoperative coronary revascularization procedures. *Perfusion*. 2018;267659118808728. doi: 10.1177/0267659118808728 [doi].
128. Ravn HB, Lindskov C, Folkersen L, Hvas AM. Transfusion requirements in 811 patients during and after cardiac surgery: A prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(1):36-41. doi: 10.1053/j.jvca.2010.05.006 [doi].
129. Tauber H, Streif W, Fritz J, et al. Predicting transfusion requirements during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(3):692-701. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077016000100>. doi: 10.1053/j.jvca.2016.01.009.
130. Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ, et al. A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2003;17(4):447-451. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077003001484>. doi: 10.1016/S1053-0770(03)00148-4.
131. Bartoszko J, Karkouti K. Can predicting transfusion in cardiac surgery help patients? *Br J Anaesth*. 2017;119(3):350-352. doi: 10.1093/bja/aex216 [doi].
132. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: A 24-institution study. institutions of the multicenter study of perioperative ischemia research group. *Anesthesiology*. 1998;88(2):327-333.



133. Snyder-Ramos SA, Mohnle P, Weng YS, et al. The ongoing variability in blood transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion*. 2008;48(7):1284-1299. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01666.x [doi].
134. McQuilten ZK, Andrianopoulos N, Wood EM, et al. Transfusion practice varies widely in cardiac surgery: Results from a national registry. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The*. 2014;147(5):1690.e1. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0022522313012816>. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.051.
135. Magruder JT, Blasco-Colmenares E, Crawford T, et al. Variation in red blood cell transfusion practices during cardiac operations among centers in maryland: Results from a state quality-improvement collaborative. *Annals of Thoracic Surgery*. 2016;103(1):152-160. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S000349751630618X>. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.109.
136. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: The austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007;47(8):1468-1480. doi: TRF01286 [pii].
137. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, et al. Variability and predictability of large-volume red blood cell transfusion in cardiac surgery: A multicenter study. *Transfusion*. 2007;47(11):2081-2088. doi: TRF01432 [pii].
138. Umminger J, Reitz M, Rojas SV, et al. Does the surgeon's experience have an impact on outcome after total arterial revascularization with composite T-grafts? A risk factor analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2016;23(5):749-756. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27390370>. doi: 10.1093/icvts/ivw207.
139. Likosky DS, FitzGerald DC, Groom RC, et al. The effect of the perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery clinical practice guidelines of the society

of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists upon clinical practices.

*The journal of extra-corporeal technology*. 2010;42(2):114.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648895>.

140. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*. 2012;147(1):49-55. doi: 10.1001/archsurg.2011.790 [doi].

141. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, et al. Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg*. 2008;207(3):398-406. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.03.013 [doi].

142. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.11.019 [doi].

143. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse blood transfusion outcomes: Establishing causation. *Transfus Med Rev*. 2011;25(2):89-101. doi: 10.1016/j.tmr.2010.11.001 [doi].

144. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1608-1616. doi: 10.1097/01.CCM.0000217920.48559.D8 [doi].

145. Horvath KA, Acker MA, Chang H, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):2194-2201. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.078 [doi].

146. Veenith T, Sharples L, Gerrard C, Valchanov K, Vuylsteke A. Survival and length of stay following blood transfusion in octogenarians following cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2010;65(4):331-336. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06225.x [doi].
147. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: Is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1780-1790. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.105 [doi].
148. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):43. doi: 114/1\_suppl/I-43 [pii].
149. Koster A, Zittermann A, Börgermann J, et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells does not increase mortality and organ failure in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;49(3):931-936. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201957>. doi: 10.1093/ejcts/ezv252.
150. Paone G, Likosky DS, Brewer R, et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(1):87-94. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0003497513016299>. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.020.
151. Zittermann A, Koster A, Faraoni D, Börgermann J, Schirmer U, Gummert JF. The association between the transfusion of small volumes of leucocyte-depleted red blood cells and outcomes in patients undergoing open-heart valve surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2017;24(2):209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27677877>. doi: 10.1093/icvts/ivw299.

152. Shehata N, Mistry N, da Costa BR, et al. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy435 [doi].
153. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub4 [doi].
154. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1224-1233. doi: 10.1056/NEJMoa1808561 [doi].
155. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2017;377(22):2133-2144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29130845>. doi: 10.1056/NEJMoa1711818.
156. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion for cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018. doi: 10.1007/s11239-018-1784-1 [doi].
157. Laine A, Niemi T, Schramko A. Transfusion threshold of hemoglobin 80 g/L is comparable to 100 g/L in terms of bleeding in cardiac surgery: A prospective randomized study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018;32(1):131-139. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077017307218>. doi: 10.1053/j.jvca.2017.08.039.
158. Shehata N, Whitlock R, Fergusson DA, et al. Transfusion requirements in cardiac surgery III (TRICS III): Study design of a randomized controlled trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018;32(1):121-129.

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077017308200>. doi:  
10.1053/j.jyca.2017.10.036.
159. Patel NN, Murphy GJ. Restrictive transfusion practice in cardiac surgery patients is safe, but what transfusion threshold is safe for my patient? *Eur Heart J*. 2018. doi:  
10.1093/eurheartj/ehy505 [doi].
160. Muñoz M, Bisbe E, Basora M, et al. Foro de debate: Seguridad de las alternativas a la transfusión alogénica en el paciente quirúrgico y/o crítico. *Medicina Intensiva*. 2015;39(9):552-562. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0210569115001175>. doi:  
10.1016/j.medin.2015.05.006.
161. Arias-Morales CE, Stoicea N, Gonzalez-Zacarias AA, et al. Revisiting blood transfusion and predictors of outcome in cardiac surgery patients: A concise perspective. *F1000Research*. 2017;6:168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28299184>. doi:  
10.12688/f1000research.10085.1.
162. Organización Mundial de la Salud. Disponibilidad y seguridad de la sangre a nivel mundial. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>. Updated 2017. Accessed Oct 24, 2018.
163. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: A retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57(6):1347-1358. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.14006>. doi: 10.1111/trf.14006.
164. Shander A, Gross I, Hill S, Javidroozi M, Sledge S. A new perspective on best transfusion practices. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2013;11(2):193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399354>. doi: 10.2450/2012.0195-12.

165. Shander A, Isbister J, Gombotz H. Patient blood management: The global view. *Transfusion*. 2016;56(S1):S102. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.13529>. doi: 10.1111/trf.13529.
166. Spahn DR. Patient blood management: The new standard. *Transfusion*. 2017;57(6):1325-1327. doi: 10.1111/trf.14095 [doi].
167. Mehra T, Seifert B, Bravo-Reiter S, et al. Implementation of a patient blood management monitoring and feedback program significantly reduces transfusions and costs. *Transfusion*. 2015;55(12):2807-2815. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.13260>. doi: 10.1111/trf.13260.
168. Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, Zacharowski K, Choorapoikayil S. A model-based cost-effectiveness analysis of patient blood management. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2018;1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29517965>.
169. Blaudszun G, Butchart A, Klein AA. Blood conservation in cardiac surgery. *Transfus Med*. 2018;28(2):168-180. doi: 10.1111/tme.12475 [doi].
170. Murphy MF. Reducing blood use: How we did it. *Transfusion*. 2007;47(2 Suppl):151S. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1537-2995.2007.01373.x>. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01373.x.
171. 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. doi: 10.1016/j.bpa.2013.02.001 [doi].
172. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The society of thoracic surgeons and the society of

cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline. *The Annals of Thoracic Surgery*.

2007;83(5\_Supplement):S86. [https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-](https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S000349750700495X)

[S000349750700495X](https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S000349750700495X). doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.02.099.

173. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, et al. The 2013 seville consensus document on alternatives to allogenic blood transfusion. an update on the seville document. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013;60(5):263.e25. doi: 10.1016/j.redar.2012.12.003 [doi].

174. Colomina MJ, Basora Macaya M. Optimization of preoperative hemoglobin levels in patients without anemia and/or patients who undergo surgery with high blood loss. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015;62 Suppl 1:35-40. doi: 10.1016/S0034-9356(15)30005-0 [doi].

175. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the european society of anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(6):270-382. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b [doi].

176. National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Blood transfusion. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24>. Updated 2015. Accessed 23/03/, 2019.

177. Youssef LA, Spitalnik SL. Iron: A double-edged sword. *Transfusion*. 2017;57(10):2293-2297. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.14296>. doi: 10.1111/trf.14296.

178. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the european society of anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630 [doi].

179. Bisbe Vives E, Basora Macaya M. Algorithm for treating preoperative anemia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015;62 Suppl 1:27-34. doi: 10.1016/S0034-9356(15)30004-9 [doi].

180. Bracey A. Bloodless cardiac surgery: A strategy for few or the future standard of care?

*Transfusion*. 2015;55(12):2773-2774.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.13365>. doi: 10.1111/trf.13365.

181. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Kozek-Langenecker S, et al. 'Fit to fly': Overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):15-24.

doi: 10.1093/bja/aev165 [doi].

182. Spahn DR, Zacharowski K. Non-treatment of preoperative anaemia is substandard clinical practice. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(1):1-3.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091217312291>. doi:

10.1093/bja/aev099.

183. Weltert L, Rondinelli B, Bello R, et al. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: Results of a prospective single-blind randomized controlled trial. *Transfusion*. 2015;55(7):1644-1654.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.13027>. doi: 10.1111/trf.13027.

184. Moral MV, Silva S, Ferrer AM, de Vicente MJ, Fernández JA, Campos JM. Manejo de la anemia preoperatoria desde la consulta externa de preoperatorios. In: *Tratado de medicina transfusional perioperatoria*. Barcelona: Elsevier; 2010:253-262.

185. Gonzalez-Porras JR, Colado E, Conde MP, Lopez T, Nieto MJ, Corral M. An individualized pre-operative blood saving protocol can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the need for transfusion in elective total hip or knee arthroplasty. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2009;19(1):35-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302453>. doi:

10.1111/j.1365-3148.2009.00908.x.



186. Eisenga MF, Bakker SJ, Gaillard CA. Definition of functional iron deficiency and intravenous iron supplementation. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):1. doi: S2352-3026(16)30152-1 [pii].

187. Miles LF, Story DA, Litton E. Peri-operative correction of non-anaemic iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(7):910-911. doi: 10.1111/anae.13918 [doi].

188. Muñoz M. Peri-operative correction of non-anaemic iron deficiency. A reply. *Anaesthesia.* 2017;72(7):911-912. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.13947>. doi: 10.1111/anae.13947.

189. Garrido-Martin P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducros R, et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(6):1013-1018. doi: 10.1093/icvts/ivs344 [doi].

190. Padmanabhan H, Siau K, Nevill AM, et al. Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: A pilot randomized controlled trial. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30107449>. doi: 10.1093/icvts/ivy226.

191. Yoo YC, Shim JK, Kim JC, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesiology.* 2011;115(5):929-937. doi: 10.1097/ALN.0b013e318232004b [doi].

192. Cladellas M, Farre N, Comin-Colet J, et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement. *Am J Cardiol.* 2012;110(7):1021-1026. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.036 [doi].

193. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (monofer(R)) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang*. 2015;109(3):257-266. doi: 10.1111/vox.12278 [doi].
194. Crosby L, Palarski VA, Cottington E, Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: A randomized, placebo-controlled study. *Heart Lung*. 1994;23(6):493-499.
195. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(1):59-63. doi: S1053077003002994 [pii].
196. Karkouti K, McCluskey S, Ghannam M, Salpeter M, Quirt I, Yau T. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anesth*. 2006;53(S1):11-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371604>. doi: 10.1007/BF03021522.
197. Quintana-Díaz M, Fabra-Cadenas S, Gómez-Ramírez S, Martínez-Virto A, García-Erce JA, Muñoz M. A fast-track anaemia clinic in the emergency department: Feasibility and efficacy of intravenous iron administration for treating sub-acute iron deficiency anaemia. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2016;14(2):126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674819>. doi: 10.2450/2015.0176-15.
198. Gombotz H. Patient blood management: A patient-orientated approach to blood replacement with the goal of reducing anemia, blood loss and the need for blood transfusion

in elective surgery. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2012;39(2):67-72.

<https://www.karger.com/Article/Abstract/337183>. doi: 10.1159/000337183.

199. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*.

2003;24(13):1231-1243. doi: S0195668X0300201X [pii].

200. Fukunaga N, Sakata R, Koyama T. Short- and long-term outcomes following redo valvular surgery. *J Card Surg*. 2018;33(2):56-63. doi: 10.1111/jocs.13534 [doi].

201. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi: 150/9/604 [pii].

202. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):179. doi: 10.1159/000339789 [doi].

203. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*.

1987;317(17):1098. doi: 10.1056/NEJM198710223171717 [doi].

204. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.

205. Nunez JE, Nunez E, Facila L, et al. Prognostic value of Charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(9):842-849. doi: 13065652 [pii].

206. Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of transfusion risk understanding scoring tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients

according to their blood transfusion needs. *Transfusion*. 2006;46(7):1120-1129. doi: TRF00860 [pii].

207. Ranucci M, Castelvecchio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: The easier, the better: The transfusion risk and clinical knowledge score. *Vox Sang*. 2009;96(4):324-332. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01160.x [doi].

208. Klein AA, Collier T, Yeates J, et al. The ACTA PORT-score for predicting perioperative risk of blood transfusion for adult cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 2017;119(3):394-401. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091217537526>. doi: 10.1093/bja/aex205.

209. Krishna MNR, Nagaraja PS, Singh NG, et al. Evaluation of risk scores in predicting perioperative blood transfusions in adult cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(1):73-78. doi: 10.4103/aca.ACA\_18\_18 [doi].

210. 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(4):459-469. doi: trf348 [pii].

211. Mazer DC. Blood conservation in cardiac surgery: Guidelines and controversies. *Transfusion and Apheresis Science*. 2014;50(1):20-25.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1473050213003686>. doi: 10.1016/j.transci.2013.12.008.

212. Geissler RG, Rotering H, Buddendick H, et al. Utilisation of blood components in cardiac surgery: A single-centre retrospective analysis with regard to diagnosis-related procedures. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2015;42(2):75-82.

<https://www.karger.com/Article/Abstract/377691>. doi: 10.1159/000377691.

213. Hensley NB, Kostibas MP, Yang WW, et al. Blood utilization in revision versus first-time cardiac surgery: An update in the era of patient blood management. *Transfusion*. 2018;58(1):168-175. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.14361>. doi: 10.1111/trf.14361.
214. Barnett S, Moonesinghe SR. Clinical risk scores to guide perioperative management. *Postgrad Med J*. 2011;87(1030):535-541. doi: 10.1136/pgmj.2010.107169 [doi].
215. Pajares A, Larrea L, Zarragoikoetxea I, Tur A, Vicente R, Argente P. Patient blood management in cardiac surgery: Results. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2018;65(4):196-203. doi: S0034-9356(17)30266-9 [pii].
216. Robles-Mezcua A, González-Cruces N, Ruiz-Salas A, et al. Efficacy, safety and prognostic benefit of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *International Journal of Cardiology*. 2015;202:118-120. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0167527315304332>. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.204.
217. Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, et al. Iron deficiency anemia--bridging the knowledge and practice gap. *Transfus Med Rev*. 2014;28(3):156-166. doi: 10.1016/j.tmr.2014.05.001 [doi].
218. Dhanani J, Mullany DV, Fraser JF. Effect of preoperative renal function on long-term survival after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(1):90-95. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.037 [doi].
219. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, et al. The effect of preoperative renal dysfunction with or without dialysis on early postoperative outcome following cardiac surgery. *Int J Surg*. 2011;9(2):183-187. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.11.006 [doi].

220. Mooney JF, Ranasinghe I, Chow CK, et al. Preoperative estimates of glomerular filtration rate as predictors of outcome after surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2013;118(4):809-824. doi: 10.1097/ALN.0b013e318287b72c [doi].
221. Levey AS, Inker LA. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: A state of the art review. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):405-419. doi: 10.1002/cpt.729 [doi].
222. Scherner M, Madershahian N, Kuhr K, et al. Aortic valve replacement after previous heart surgery in high-risk patients: Transapical aortic valve implantation versus conventional aortic valve replacement-a risk-adjusted and propensity score-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(1):90-97. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.046 [doi].
223. Mehaffey HJ, Hawkins RB, Schubert S, et al. Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery. *Heart*. 2018;104(8):652-656. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312047 [doi].
224. Cote CL, Yip AM, MacLeod JB, et al. Efficacy of intraoperative cell salvage in decreasing perioperative blood transfusion rates in first-time cardiac surgery patients: A retrospective study. *Can J Surg*. 2016;59(5):330-336. doi: 10.1503/cjs.002216 [pii].
225. Petaja L, Vaara S, Liuhanen S, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery by complete KDIGO criteria predicts increased mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(3):827-836. doi: S1053-0770(16)30362-7 [pii].
226. Karkouti K, Grocott HP, Hall R, et al. Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: A historical multicentre cohort study. *Can J Anaesth*. 2015;62(4):377-384. doi: 10.1007/s12630-014-0302-y [doi].

227. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2012;109 Suppl 1:i38. doi: 10.1093/bja/aes422 [doi].
228. Kuiper, G. J. A. J. M., van Egmond LT, Henskens YMC, et al. Shifts of transfusion demand in cardiac surgery after implementation of rotational thromboelastometry-guided transfusion protocols: Analysis of the HEROES-CS (HEmostasis registry of patiEntS in cardiac surgery) observational, prospective open cohort database. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):307-317. doi: S1053-0770(18)30857-7 [pii].
229. Panizo C, García-Muñoz R. Laboratorio de citomorfología: Cómo iniciarse en la evaluación del hemograma  
 . In: Ambos Marketing Services, S. L., ed. *Interpretación básica de las pruebas del laboratorio de hematología*. 2ª edición ed. Barcelona: Ambos Marketing Services S.L.; 2018:11-39.
230. Papachristofi O, Klein AA, Mackay J, et al. Effect of individual patient risk, centre, surgeon and anaesthetist on length of stay in hospital after cardiac surgery: Association of cardiothoracic anaesthesia and critical care (ACTACC) consecutive cases series study of 10 UK specialist centres. *BMJ Open*. 2017;7(9):016947. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016947 [doi].
231. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Memòria de gestió de la conselleria de sanitat universal i salut pública. any 2015.  
<http://www.san.gva.es/web/comunicacion/memoria-2015>. Updated 2016. Accessed 21/01/, 2019.
232. Almashrafi A, Alsabti H, Mukaddirov M, Balan B, Aylin P. Factors associated with prolonged length of stay following cardiac surgery in a major referral hospital in oman: A retrospective observational study. *BMJ Open*. 2016;6(6):010764. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010764 [doi].

233. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG, DeRose JJ, Jr. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(1):128-133. doi: S1010-7940(04)00719-5 [pii].
234. Schlüssel AT, Holt DB, Crawley EA, Lustik MB, Wade CE, Uyehara CF. Effect of diabetes mellitus on outcomes of hyperglycemia in a mixed medical surgical intensive care unit. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(3):731-740. doi: 10.1177/193229681100500328 [doi].
235. Koochemeshki V, Salmanzadeh HR, Sayyadi H, Amestejani M, Salehi Ardabili S. The effect of diabetes mellitus on short term mortality and morbidity after isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Int Cardiovasc Res J*. 2013;7(2):41-45.
236. Novo G, Scordato F, Cerruto G, et al. In-hospital stay of patient with acute coronary syndrome with or without diabetes mellitus. *Minerva Cardioangiol*. 2009;57(2):159-164.
237. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51(1):11-16. doi: 10.1055/s-2003-37280 [doi].
238. Zhang X, Wu Z, Peng X, et al. Prognosis of diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery compared with nondiabetics: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(2):288-298. doi: 10.1053/j.jvca.2010.09.021 [doi].
239. Hoste EAJ, Vandenberghe W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):299-303. doi: S1521-6896(17)30079-4 [pii].
240. Meadows K, Gibbens R, Gerrard C, Vuylsteke A. Prediction of patient length of stay on the intensive care unit following cardiac surgery: A logistic regression analysis based on the cardiac operative mortality risk calculator, EuroSCORE. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(6):2676-2682. doi: S1053-0770(18)30195-2 [pii].



241. Almashrafi A, Elmontsri M, Aylin P. Systematic review of factors influencing length of stay in ICU after adult cardiac surgery. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:3. doi: 10.1186/s12913-016-1591-3 [doi].
242. Beggs VL, Birkemeyer NJ, Nugent WC, Dacey LJ, O'Connor GT. Factors related to rehospitalization within thirty days of discharge after coronary artery bypass grafting. *Best Pract Benchmarking Healthc*. 1996;1(4):180-186.
243. Deo SV, Raza S, Altarabsheh SE, et al. Risk calculator to predict 30-day readmission after coronary artery bypass: A strategic decision support tool. *Heart Lung Circ*. 2018. doi: S1443-9506(18)31990-5 [pii].
244. Redzek A, Mironicki M, Gvozdenovic A, et al. Predictors for hospital readmission after cardiac surgery. *J Card Surg*. 2015;30(1):1-6. doi: 10.1111/jocs.12441 [doi].
245. Rozenbaum Z, Granot Y, Steinvil A, et al. Aortic stenosis with severe tricuspid regurgitation: Comparative study between conservative transcatheter aortic valve replacement and surgical aortic valve replacement combined with tricuspid repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(10):1101-1108. doi: S0894-7317(18)30375-4 [pii].
246. Ting PC, Chou AH, Chien-Chia Wu V, et al. Relationship between right ventricular function and atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(5):1663-1671. doi: S1053-0770(17)30496-2 [pii].
247. Ibrahim MF, Paparella D, Ivanov J, Buchanan MR, Brister SJ. Gender-related differences in morbidity and mortality during combined valve and coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(4):959-964. doi: 10.1016/S0022 [doi].

248. Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, Conte JV. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in north america: An analysis of more than 50,000 patients from the society of thoracic surgeons database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(5):52; discussion 1552. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.031 [doi].
249. Chang HW, Jeong DS, Cho YH, et al. Tricuspid valve replacement vs. repair in severe tricuspid regurgitation. *Circ J.* 2017;81(3):330-338. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0961 [doi].
250. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2953-2960. doi: S0735-1097(17)41287-3 [pii].
251. Zhu TY, Wang JG, Meng X. Does concomitant tricuspid annuloplasty increase perioperative mortality and morbidity when correcting left-sided valve disease? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(1):114-118. doi: 10.1093/icvts/ivu326 [doi].
252. Wong SC, Yeo I, Bergman G, et al. The influence of gender on in-hospital clinical outcome following isolated mitral or aortic heart valve surgery. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018. doi: S1553-8389(18)30356-7 [pii].
253. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The joint task force on the management of valvular heart disease of the european society of cardiology (ESC) and the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(4):1. doi: 10.1093/ejcts/ezs455 [doi].
254. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2 [doi].

255. Chew STH, Hwang NC. Acute kidney injury after cardiac surgery: A narrative review of the literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018. doi: S1053-0770(18)30608-6 [pii].
256. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(11):697-711. doi: 10.1038/nrneph.2017.119 [doi].
257. Fernando M, Paterson HS, Byth K, et al. Outcomes of cardiac surgery in chronic kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):2167-2173. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.064 [doi].
258. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-1423. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7 [doi].
259. Nah CW, Ti LK, Liu W, Ng RR, Shen L, Chew ST. A clinical score to predict acute kidney injury after cardiac surgery in a southeast-asian population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(5):757-761. doi: ivw227 [pii].
260. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, et al. Predictive models for kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit Care*. 2014;18(6):x. doi: 10.1186/s13054-014-0606-x [doi].
261. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT, 4th. Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions. *Crit Care*. 2016;20(1):z. doi: 10.1186/s13054-016-1352-z [doi].

262. Ortega-Loubon C, Fernandez-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(4):687-698. doi: 10.4103/0971-9784.191578 [doi].
263. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):500-514. doi: 10.2215/CJN.07830814 [doi].
264. Xie X, Wan X, Ji X, et al. Reassessment of acute kidney injury after cardiac surgery: A retrospective study. *Intern Med*. 2017;56(3):275-282. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7638 [doi].
265. Vargo PR, Steffen RJ, Bakaeen FG, Navale S, Soltesz EG. The impact of obesity on cardiac surgery outcomes. *J Card Surg*. 2018;33(10):588-594. doi: 10.1111/jocs.13793 [doi].
266. Leaf DE, Body SC, Muehlschlegel JD, et al. Length polymorphisms in heme oxygenase-1 and AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(11):3291-3297. doi: ASN.2016010038 [pii].
267. Torres S, Kuo YH, Morris K, Neibart R, Holtz JB, Davis JM. Intravenous iron following cardiac surgery does not increase the infection rate. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7(4):361-366. doi: 10.1089/sur.2006.7.361 [doi].
268. Ganz T. Iron in innate immunity: Starve the invaders. *Curr Opin Immunol*. 2009;21(1):63-67. doi: 10.1016/j.coi.2009.01.011 [doi].
269. Andrews SC, Robinson AK, Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev*. 2003;27(2-3):215-237. doi: S016864450300055X [pii].

270. 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. doi: 10.1136/bmj.f4822 [doi].
271. IRONMAN Investigators, Litton E, Baker S, et al. Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: The IRONMAN multicentre randomized blinded trial : A randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1715-1722. doi: 10.1007/s00134-016-4465-6 [doi].
272. 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. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007 [doi].
273. Shah A, Fisher SA, Wong H, et al. Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Crit Care*. 2019;49:162-171. doi: S0883-9441(18)31026-8 [pii].
274. Yanes GJ. Anemia in candidates for heart surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015;62 Suppl 1:69-75. doi: 10.1016/S0034-9356(15)30011-6 [doi].
275. Pichette M, Liszkowski M, Ducharme A. Preoperative optimization of the heart failure patient undergoing cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):72-79. doi: S0828-282X(16)30833-9 [pii].
276. Baron DM, Metnitz PG, Fellingner T, Metnitz B, Rhodes A, Kozek-Langenecker SA. Evaluation of clinical practice in perioperative patient blood management. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):610-616. doi: S0007-0912(17)30019-3 [pii].







Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**ANEXOS**





## ANEXOS

Anexo I: Aprobación comité de investigación

Anexo II: Conformidad de la Dirección del Hospital Universitario del Vinalopó

Anexo III: Ficha técnica Ferinject®



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



## Anexo I: Aprobación por el Comité de Investigación



### COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN CONJUNTA DE LOS HOSPITALES DE TORREVIEJA Y VINALOPÓ

#### CERTIFICADO DE ADECUACIÓN DEONTOLÓGICA

José Vicente Tuells Hernández, Presidente de la Comisión de Investigación Conjunta de los Hospitales de Torrevieja y Vinalopó.

#### CERTIFICA

Que esta Comisión en su reunión ordinaria de fecha 15 de marzo de 2017; ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado:

**"Gestión de la sangre del paciente en cirugía de sustitución válvula cardíaca: optimización de la hemoglobina preoperatoria y análisis de las variables asociadas a la reducción del consumo de componentes sanguíneos"**

Cuya investigadora/autora principal es: Dr. D. Pedro Luis Fernández García (Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Vinalopó).

#### ACUERDA

Que el estudio respeta las normas éticas aplicables.

Que se trata de un estudio no intervencionista, que se llevará a cabo sin que se produzca ningún cambio en la práctica habitual.

Que cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y recogida de datos, son adecuados.

Por lo tanto el estudio queda **APROBADO**

En Elche (Alicante) a 16 de marzo de 2017

Fdo: El Presidente

José Vicente Tuells Hernández



16 MAR. 2017

COMISIÓN CONJUNTA DE INVESTIGACIÓN  
DE LOS DEPARTAMENTOS DE TORREVIEJA  
Y VINALOPÓ



## Anexo II: Conformidad de la Dirección del centro



### COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN CONJUNTA DE LOS HOSPITALES DE TORREVIEJA Y VINALOPÓ

#### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Dr. D. Ramón Navarro Gómez; Director Gerente del Hospital Universitario del Vinalopó (Dpto. de Salud 24) visto el Certificado de Adecuación Deontológica de la Comisión de Investigación Conjunta de ambos Centros Sanitarios.

#### CERTIFICA

Que conoce el proyecto de investigación titulado:

**"Gestión de la sangre del paciente en cirugía de sustitución válvula cardíaca:  
optimización de la hemoglobina preoperatoria y análisis de las variables  
asociadas a la reducción del consumo de componentes sanguíneos"**

Cuya investigadora/autora principal es: Dr. D. Pedro Luis Fernández García (Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Vinalopó).

Que acepta la realización del mismo en el Centro.

Lo que firmo en Elche (Alicante) a 16 de marzo de 2017

Director Gerente Hospital Universitario del Vinalopó

Dr. D. Ramón Navarro Gómez





## Anexo III: Ficha técnica Ferinject®

### Prospecto: información para el usuario

#### Ferinject 50 mg/ml solución inyectable y para perfusión

##### Carboximaltosa de hierro

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Ferinject y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ferinject
3. Cómo se administra Ferinject
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ferinject
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Ferinject y para qué se utiliza

Ferinject es un preparado antianémico, medicamento que se utiliza para el tratamiento de la anemia. Contiene hierro en forma de un hidrato de carbono de hierro. El hierro es un elemento esencial necesario para que la hemoglobina pueda transportar el oxígeno en los glóbulos rojos y la mioglobina pueda transportar el oxígeno en el tejido muscular. Además, el hierro participa en otras muchas funciones del organismo necesarias para seguir con vida.

Ferinject se utiliza para el tratamiento de pacientes con deficiencia de hierro, cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El objetivo de la terapia es reponer los depósitos de hierro del organismo y curar la anemia, falta de glóbulos rojos por deficiencia de hierro.

Antes de la administración, su médico le realizará un análisis de sangre para determinar la dosis de Ferinject que necesita.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ferinject

##### No use Ferinject

- Si es alérgico (hipersensible) al producto o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si ha experimentado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) graves a otros preparados de hierro inyectables.
- Si tiene anemia no producida por una deficiencia de hierro.
- Si tiene una sobrecarga de hierro (demasiado hierro en el organismo) o problemas en la utilización del hierro.

#### Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o enfermero antes de empezar a recibir Ferinject:

- Si tiene antecedentes de alergias a medicamentos.
- Si padece lupus eritematoso sistémico.
- Si padece artritis reumatoide.
- Si padece asma grave, eczema u otras alergias.
- Si tiene alguna infección.



- Si tiene algún trastorno hepático.
- No debe administrar Ferinject a niños menores de 14 años.
- La administración incorrecta de Ferinject puede provocar pérdidas de producto en el lugar de inyección, lo que puede dar lugar a irritación cutánea y a una coloración marrón del lugar de inyección que puede durar mucho tiempo. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente la administración.

#### **Cómo se administra Ferinject**

El médico o el enfermero le administrará Ferinject sin diluir mediante inyección, durante la diálisis o diluido mediante perfusión por vía intravenosa. Ferinject se administrará en una instalación donde las reacciones inmunoalérgicas puedan ser tratadas adecuada y rápidamente.

Después de cada administración, permanecerá en observación durante al menos 30 minutos bajo la supervisión del médico o enfermero.

#### **Uso de Ferinject con otros medicamentos**

Comuníquese a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos obtenidos sin receta. Si se administra Ferinject junto con preparados de hierro orales, los preparados orales podrán ser menos eficaces.

#### **Embarazo**

Existen pocos datos del uso de Ferinject en mujeres embarazadas. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento, debe pedir consejo al médico; de este modo, el médico podrá decidir si se le debe administrar el medicamento o no.

#### **Lactancia**

Si se encuentra en el periodo de lactancia, pídale consejo a su médico antes de que le administren Ferinject. Es poco probable que Ferinject suponga un riesgo para los lactantes.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que Ferinject afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Ferinject**

Este medicamento contiene 0,24 mmol (o 5,5 mg) de sodio por mililitro de solución sin diluir. Esto ha de tenerse en cuenta en pacientes que sigan una dieta controlada de sodio.

### **3. Cómo se administra Ferinject**

Su médico le puede administrar Ferinject mediante tres posibles vías: sin diluir mediante inyección, durante la diálisis o diluido mediante perfusión por vía intravenosa.

- Mediante inyección, le podrán administrar hasta 20 ml de Ferinject, lo que corresponde a 1.000 mg de hierro, una vez a la semana, directamente en una vena.
- Si recibe diálisis, le podrán administrar Ferinject durante una sesión de hemodiálisis a través del dializador.
- Con la perfusión mediante vía intravenosa, le podrán administrar hasta 20 ml de Ferinject, lo que corresponde a 1.000 mg de hierro, una vez a la semana directamente en una vena. Ya que Ferinject se diluye con solución de cloruro de sodio para la perfusión mediante vía intravenosa, el volumen de la solución podrá ser de hasta 250 ml y tener un aspecto marrón.

#### **Si recibe más Ferinject del que debe**

Su médico será el responsable de determinar la dosis apropiada y de elegir la vía de administración, la frecuencia y la duración del tratamiento.

La sobredosis puede producir acumulación de hierro en los depósitos de almacenamiento. Su médico le monitorizará los parámetros de hierro como la ferritina y transferrina sérica a fin de evitar una acumulación de hierro.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Efectos adversos graves:**

Comuníquese inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas que pueden indicar una reacción alérgica grave: erupción cutánea (por ejemplo, habones), picor, dificultad para respirar, sibilancias y/o hinchazón de los labios, lengua, garganta o cuerpo.

En algunos pacientes, estas reacciones alérgicas (que afectan a menos de 1 de cada 1.000 personas) pueden ser graves o potencialmente mortales (conocidas como reacciones anafilactoides) y pueden estar asociadas con problemas cardíacos o circulatorios y pérdida de la conciencia.

Su médico es consciente de estos posibles efectos adversos y le vigilará durante y después de la administración de Ferinject.

##### **Otros efectos adversos que debe comunicar a su médico si llegan a ser graves:**

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): cefalea (dolor de cabeza), mareos, sensación de calor (sofocos), hipertensión, náuseas y reacciones en el lugar de inyección/perfusión (ver también la sección 2).

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): adormecimiento, hormigueo o sensación de cosquilleo en la piel, cambio en el sentido del gusto, frecuencia cardíaca elevada, presión arterial baja, dificultad para respirar, vómitos, indigestión, dolor de estómago, estreñimiento, diarrea, picazón, habones, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, dolor muscular, de las articulaciones y/o de espalda, dolor en los brazos o las piernas, espasmos musculares, fiebre, cansancio, dolor de pecho, hinchazón de las manos y/o los pies, y escalofríos.

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): inflamación de una vena, sensación general de malestar, pérdida de conciencia, ansiedad, desmayos, sensación de debilidad, sibilancia, flatulencia excesiva, hinchazón súbita de la cara, boca, lengua o garganta que puede dificultar la respiración, palidez, hinchazón de la cara y síntomas de tipo gripal como fiebre, cefalea (dolor de cabeza) y/o sensación de enfermedad (enfermedad similar a la gripe).

Algunos parámetros sanguíneos podrán verse alterados temporalmente, lo que podrá detectarse en los análisis de laboratorio.

Es frecuente el cambio siguiente en los parámetros sanguíneos: disminución del fósforo en sangre.

Los cambios siguientes en los parámetros sanguíneos son poco frecuentes: aumento en ciertas enzimas hepáticas denominadas alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa y fosfatasa alcalina, y aumento en una enzima denominada lactatodeshidrogenasa.

Solicite a su médico más información.

##### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Ferinject

Mantener Ferinject fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Ferinject después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar.

Una vez abiertos los viales de Ferinject, deberán utilizarse inmediatamente. Después de la dilución con solución de cloruro de sodio, la solución diluida deberá utilizarse inmediatamente.

Normalmente será el médico o el hospital los que guarden Ferinject.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Ferinject

El principio activo es hierro (como carboximaltosa de hierro, un compuesto de hidrato de carbono de hierro). La concentración de hierro presente en el producto es 50 mg por mililitro.

Los demás componentes (excipientes) son hidróxido de sodio (para ajustar el pH), ácido clorhídrico (para ajustar el pH) y agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Ferinject es una solución inyectable y para perfusión de color marrón oscuro y no transparente.

Ferinject se presenta en viales de cristal que contienen:

- 2 ml de solución equivalen a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales
- 10 ml de solución equivalen a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales
- 20 ml de solución equivalen a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Vifor France

100-101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 Paris La Défense Cedex

Francia

Tel. +33 (0)1 41 06 58 90

Fax +33 (0)1 41 06 58 99

e-mail: contact-fr@viforpharma.com

### Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Área Económica Europea (EEA) con los siguientes nombres:

Alemania, Austria, Bulgaria, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Islandia, Italia, Letonia, Lituania, Malta, Noruega, Países bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumanía, Suecia: Ferinject®. Bélgica, Luxemburgo: Injectafer®. Eslovenia: Iroprem®.

**Fecha de la última revisión de este prospecto: noviembre 2016.**

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Representante Local:**

Vifor Pharma España S.L.  
 Av. Diagonal 611, Planta 10  
 08028 Barcelona  
 España  
 Teléfono: 902 12 11 11  
 Fax: 932 202 340  
 E-mail: info\_es@viforpharma.com

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject. Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgieran efectos adversos.

Determinación del hierro necesario

Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente (ver Tabla 1):

**Tabla 1: Determinación del hierro necesario**

Hb		Peso corporal del paciente		
		Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
g/dl	mmol/l			
<10	<6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 a <14	6,2 a <8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas.

Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) dosis individual(es) de hierro

Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente:

Una única administración de Ferinject no debe superar:

- 20mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa)
- 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject)

La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject).

No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.

No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años.

### Forma de administración

Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa: mediante inyección, mediante perfusión o durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular.

Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible coloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Ferinject.

### **Inyección intravenosa**

Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero sin superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

**Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject**

Volumen necesario	de	Ferinject	Dosis de hierro equivalente			Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2	a	4 ml	100	a	200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4	a	10 ml	> 200	a	500 mg	100 mg de hierro/min
> 10	a	20 ml	> 500	a	1.000 mg	15 minutos

### **Perfusión intravenosa**

Ferinject puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluido. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se deben superar los 1.000 mg de hierro. Ferinject solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica).

**Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa**

Volumen necesario	de	Ferinject	Dosis de hierro equivalente			Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % m/V	Tiempo mínimo de administración
2	a	4 ml	100	a	200 mg	50 ml	-
> 4	a	10 ml	> 200	a	500 mg	100 ml	6 minutos
> 10	a	20 ml	> 500	a	1.000 mg	250 ml	15 minutos

### Medidas de supervisión

El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deberían volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior.

### Incompatibilidades

La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject.

### Sobredosis

La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrán ayudarle a identificar una situación de acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro.