

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

**EFICACIA DEL HIERRO INTRAVENOSO CARBOXIMALTOSA
PARA LA MEJORÍA DE LA ANEMIA POSTOPERATORIA EN
PACIENTES DE PRÓTESIS DE RODILLA**

Autor

Luis Moltó García

Directores

Enric Cáceres Palou

Carlos Torrens Cánovas

Fernando Escolano Villen

Barcelona 2014

A Mar y a Paula, porque no hay razón más bonita para despertarse cada día con alegría e ilusión.

A Marta, mi amor, mi vida, mi amiga, mi bastón en la mayor aventura de mi vida, mi familia.

A mis padres, por apoyarme en todas mis ilusiones, este trabajo es vuestro.

A mi gran familia de Granada y Logroño.

A Elvira, mi amiga, un ejemplo de esfuerzo y constancia, la responsable de que este proyecto haya llegado a buen puerto, gracias por tu tiempo y por tu paciencia.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Cáceres por su confianza y colaboración para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Torrens por su ayuda y consejos para la finalización del mismo.

Al Dr. Escolano, por su confianza y su paciencia. Por su colaboración y sus consejos indispensables en el desarrollo de este trabajo.

A Sergi Mojal, por su ayuda en la elaboración y análisis de los aspectos estadísticos.

A todos y cada uno de los miembros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Parc de Salut Mar por su participación en este trabajo y en mi formación como anestesiólogo y como persona.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	13
1.1	Justificación del estudio.....	15
1.2	Motivación del estudio.....	18
2	FUNDAMENTOS.....	19
2.1	Epidemiología de la anemia postoperatoria en cirugía ortopédica mayor ..	21
2.2	Anemia periquirúrgica y morbilidad postoperatoria	21
2.3	Programas de Ahorro de Sangre.....	23
2.4	Anemia postoperatoria, rehabilitación y calidad de vida.....	26
2.5	Papel del hierro en el tratamiento de la anemia.....	27
3	HIPOTESIS DEL TRABAJO.....	33
3.1	Hipótesis del trabajo.....	33
3.2	Hipótesis nula	33
3.3	Objetivos	33
3.3.1	Objetivo principal.....	33
3.3.2	Objetivos secundarios	33
4	MATERIAL Y MÉTODOS	35
4.1	Diseño del estudio	37
4.2	Sujetos del estudio.....	40
4.2.1	Criterios de inclusión.....	40
4.2.2	Criterios de exclusión	40
4.3	Tipos de hierro	41
4.3.1	Hierro endovenoso	41
4.3.2	Hierro oral.....	42
4.4	Tratamiento asignado y registro de datos	43
4.4.1	Randomización.....	43

4.4.2	Registro de datos	43
4.5	Pruebas funcionales.....	45
4.5.1	Test de calidad de vida: EuroQol-5D (EQ-5D)	45
4.5.2	Test de la marcha de 6 minutos (6MWT).....	46
4.5.3	Test de Barthel.....	48
4.6	Parámetros analíticos	50
4.6.1	Datos analíticos	50
4.7	VARIABLES DEL ESTUDIO	50
4.7.1	VARIABLES PRINCIPALES	50
4.7.2	VARIABLES SECUNDARIAS.....	51
4.8	Valoración de seguridad.....	51
4.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	52
4.9.1	Tamaño de la muestra	52
4.9.2	Análisis de los datos	52
4.10	Aspectos éticos	53
5	RESULTADOS	55
5.1	Características de los pacientes.....	57
5.1.1	Diagrama de Flujo	57
5.1.2	Características basales de los pacientes.....	58
5.1.3	Implementación del Programa de Ahorro de Sangre	59
5.2	Corrección de la anemia postoperatoria y el déficit de hierro.....	60
5.2.1	Prevalencia de la anemia postoperatoria.....	60
5.2.2	Evolución de la hemoglobina y el hematocrito.....	61
5.2.3	Tasa de saturación de transferrina y ferritina séricas	64
5.2.4	Respuesta al tratamiento en la cohorte de pacientes con depósitos bajos de hierro en el preoperatorio	64

5.2.5	Respuesta al tratamiento en la cohorte de pacientes con depósitos bajos de hierro en el preoperatorio y anemia severa.....	66
5.3	Calidad de vida y rendimiento físico	67
5.3.1	EuroQol 5D	67
5.3.2	Prueba de Barthel y el Test de la marcha de 6 minutos	69
5.4	Pérdidas sanguíneas calculadas y tasa transfusional.....	56
5.5	Exposición y tolerancia al hierro endovenoso	70
6	DISCUSIÓN	73
7	APLICABILIDAD CLÍNICA	85
8	LIMITACIONES.....	89
9	CONCLUSIONES	93
9.1	Conclusiones sobre la hipótesis del trabajo o conclusión principal.....	95
9.2	Conclusiones sobre el objetivo principal.....	95
9.3	Conclusiones sobre los objetivos secundarios.....	95
10	Bibliografía	97
11	ANEXOS	111
11.1	Hoja de información al paciente.....	111
11.2	Consentimiento informado	116
11.3	Test de calidad de vida EUROQol 5D	117
11.4	Escala Visual Analógica del EuroQol 5D.....	118
11.5	Protocolo de optimización de la anemia preoperatoria del Parc de Salut Mar.....	119
11.6	Ficha técnica del Ferinject ®	121
11.7	Ficha técnica del Ferbisol ®.....	128
11.8	Hoja de recogida de datos preoperatorios on line	133

11.8.1	Datos demográficos	133
11.8.2	Antecedentes patológicos. Analítica preoperatoria.....	133
11.9	Hoja de recogida de parámetros postoperatorios	134
11.9.1	Parámetros analíticos	134
11.9.2	Seguimiento postoperatorio	134
11.10	Coefficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para el EuroQol-5D en España.	135
11.11	Test de Barthel.....	136
11.12	Formulario de notificación de reacción adversa grave.....	138
11.12.1	Instrucciones Generales	139
11.12.2	Instrucciones Específicas.....	139

SUMARIO DE FIGURAS

Figura 1. Regulación del metabolismo del hierro	16
Figura 2. Esquema de la fisiopatología de la anemia inflamatoria	17
Figura 3. Programa de ahorro de sangre (PAS)	25
Figura 4. Drenaje recuperador postoperatorio por filtrado	38
Figura 5. Diagrama de flujo del estudio.....	57
Figura 6. Evolución de la hemoglobina (Hb)	63
Figura 7. Evolución de la Hb en pacientes con ferritina <100 ng/ml	66
Figura 8. Evolución de la Hb en pacientes con ferritina <100 ng/ml y Hb <10 g/dl	67
Figura 9. Evolución del EuroQol-5D en pacientes con ferritina < 100 ng/ml	68
Figura 10. Evolución del EuroQol-5D en pacientes con Hb<10 g/dl	68
Figura 11. Algoritmo de tratamiento de la anemia preoperatoria del Parc de Salut Mar	120

SUMARIO DE TABLAS

Tabla I. Protocolo de analgesia postoperatoria para PTR del Parc de Salut Mar	39
Tabla II. Características basales de los pacientes	58
Tabla III. Parámetros analíticos preoperatorios de los pacientes	59
Tabla IV. Implementación de las distintas técnicas del PAS	60
Tabla V. Resultados analíticos del tratamiento postoperatorio con hierro intravenoso vs hierro oral	62
Tabla VI. Resultados del tratamiento postoperatorio con hierro en pacientes con anemia severa y/o depósitos bajos de hierro.....	63
Tabla VII. Resultados del tratamiento postoperatorio con hierro en pacientes ferropénicos.....	65
Tabla VIII. Resultados de las pruebas funcionales tras el tratamiento postoperatorio con hierro endovenoso frente al hierro oral	69
Tabla IX. Eventos adversos.....	71

ABREVIATURAS

<i>COT</i>	<i>Cirugía Ortopédica</i>
<i>DH</i>	<i>Déficit Absoluto o Funcional de hierro</i>
<i>FNT</i>	<i>Factor de Necrosis tumoral</i>
<i>IL</i>	<i>Interleuquina</i>
<i>IFN</i>	<i>Interferon</i>
<i>EPO</i>	<i>Eritropoyetina</i>
<i>Fig</i>	<i>Figura</i>
<i>RBC</i>	<i>Glóbulos rojos</i>
<i>PAS</i>	<i>Programa de Ahorro de Sangre</i>
<i>PBM</i>	<i>Patient Blood Management</i>
<i>OMS</i>	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
<i>Hb</i>	<i>Hemoglobina</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>RR</i>	<i>Riesgo Relativo</i>
<i>Min</i>	<i>Minutos</i>
<i>TSA</i>	<i>Tasa de transfusión alogénica</i>
<i>EV</i>	<i>Endovenoso</i>
<i>AINE</i>	<i>Antiinflamatorio no esteroideo</i>
<i>6MWT</i>	<i>Test de la marcha de los 6 minutos</i>
<i>ABVD</i>	<i>Actividades básicas de la vida diaria</i>
<i>EQ-5D</i>	<i>EuroQol-5D</i>
<i>EPOC</i>	<i>Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica</i>
<i>HCM</i>	<i>Hierro carboximaltosa</i>
<i>HO</i>	<i>Hierro oral</i>

ASA Clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología

SC Subcutánea

ADH Anemia por déficit de hierro

APC Anemia de Proceso Crónico

ME Masa Eritrocitaria

VP Volumen Plasmático

Ptos Puntos

SF-36 Short Form 36

Durante la elaboración de este trabajo, parte de los resultados de este estudio han sido publicados en el *Diario de la Asociación Española de Cirujanos*, con el título: *Tratamiento de la anemia postoperatoria con hierro endovenoso en pacientes sometidos a cirugía de prótesis total de rodilla*.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Justificación del estudio

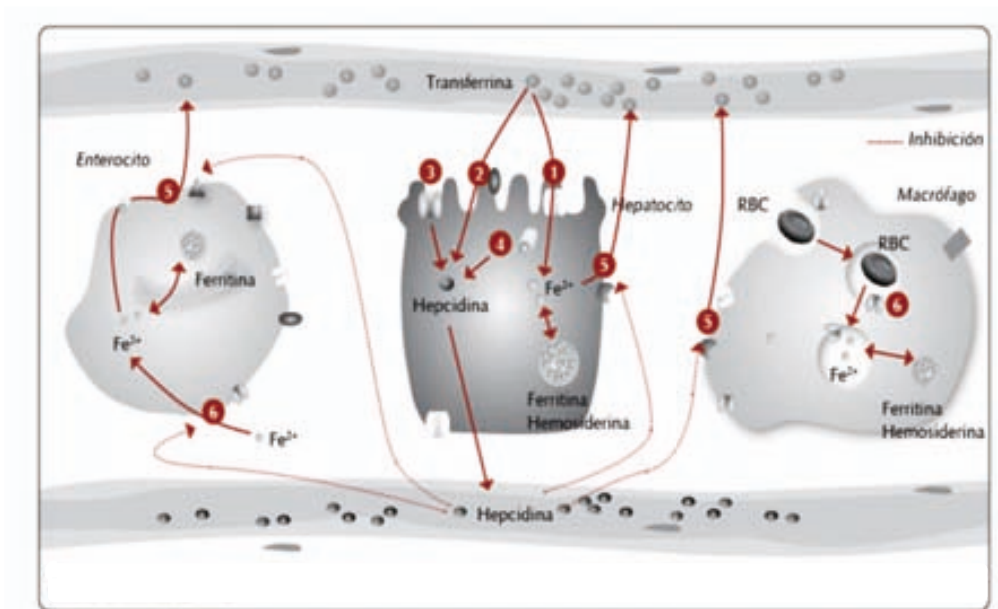
La anemia postoperatoria está presente en más del 85% de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica (COT) mayor (1) y es en general consecuencia del sangrado quirúrgico. Se instaure de forma brusca y se ve agravada por la inhibición de la eritropoyesis inducida por la inflamación, especialmente por la reducción en la disponibilidad de hierro (2).

A la anemia ocasionada por la agresión quirúrgica hay que añadirle la que el paciente pueda tener previamente a la cirugía. Se estima que entre un 15-40% de los pacientes de COT tienen anemia preoperatoria ya sea por malnutrición, enfermedad crónica, por pérdida hemática, etc. Además un tercio de los no anémicos pueden tener déficit de hierro (3-6).

En condiciones fisiológicas hay un equilibrio altamente complejo entre la absorción, el transporte y el almacenamiento de hierro. En los pacientes postquirúrgicos y críticos el déficit de hierro absoluto o funcional (DH) y la anemia son frecuentes. Esto es debido a que a la pérdida de hierro propia del sangrado agudo, se le añade un bloqueo de la absorción intestinal y un bloqueo de la liberación del hierro de los macrófagos mediada por la hepcidina (reactante de fase aguda liberado tras la agresión quirúrgica) (7). La liberación de citoquinas proinflamatorias (Factor de Necrosis Tumoral (FNT), Interleuquina I (IL I), Interferon gamma (IFN-Gamma)) pueden inhibir directamente la eritropoyesis inhibiendo la síntesis de eritropoyetina (EPO), y la IL 6 aumenta la producción de hepcidina a nivel del hígado. Esta pequeña proteína tiene como diana la ferroportina 1, una proteína exportadora de hierro que se encuentra en la mayoría de membranas celulares, sobre todo en el enterocito duodenal, en el hepatocito y en el macrófago. (Fig. 1 y 2) El resultado de la respuesta inflamatoria postquirúrgica es una menor absorción duodenal de hierro y un secuestro del mismo en los macrófagos, lo que

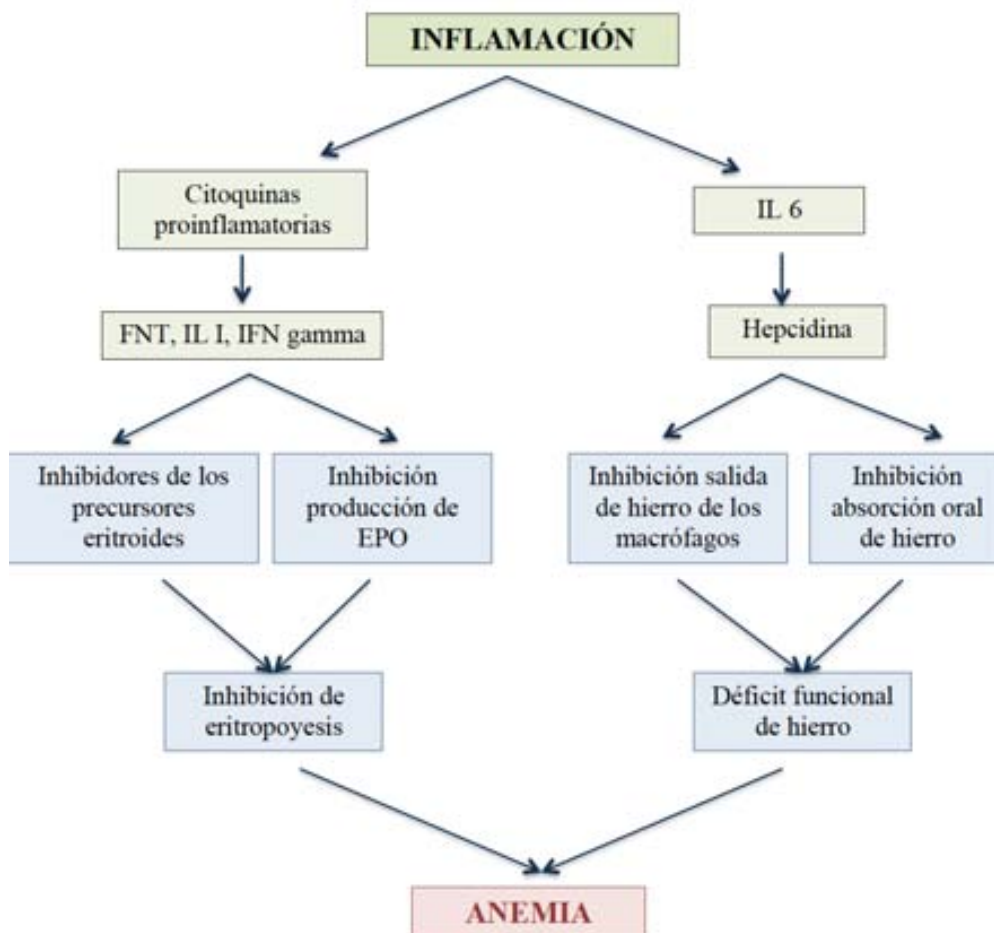
disminuye la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis (déficit funcional de hierro), hecho fundamental para entender la fisiopatología de la anemia inflamatoria y sus opciones terapéuticas (2, 7). Este mecanismo explica por qué en el contexto quirúrgico el hierro oral no resulta útil en las primeras semanas del postoperatorio (8), y el hierro parenteral puede jugar un papel importante (9).

Figura 1. Regulación del metabolismo del hierro



RBC Glóbulos rojos; 1 y 2 receptores de la transferrina ; 3, 4 y 5 proteínas reguladoras de la hepcidina (hefastina, ferroportina y hemojuvelina); 6 transportador de metales divalentes

Figura 2. Esquema de la fisiología de la anemia inflamatoria



TNF: Factor de Necrosis tumoral; *EPO*: Eritropoyetina; *IL* interleuquina; *IFN gamma* Interferon gamma

La corrección de la anemia postoperatoria severa requiere con frecuencia del uso de la transfusión sanguínea, no obstante es conocido que este tratamiento no está exento de riesgos (10) y se asocia con un incremento significativo de la morbi-mortalidad del paciente quirúrgico (11-13). Por esta razón para minimizar la transfusión se han

desarrollado los Programas de Ahorro de Sangre (PAS) donde el *primer pilar* se centra en aumentar la producción de eritrocitos (eritropoyesis) en diferentes momentos de la cirugía (pre, intra y postoperatorio), siendo el tratamiento de la anemia preoperatoria, una de las alternativas con mayor evidencia (1A) en reducir la transfusión alogénica (14). Sin embargo, en el tratamiento de la anemia perioperatoria la evidencia disponible hasta el momento es de menor calidad. Parece que la administración de hierro endovenoso puede resultar eficaz en reducir las transfusiones de sangre alogénica en pacientes de cirugía ortopédica y traumatología (15-21), sobre todo si se añade alguna dosis de EPO. En algunos de estos estudios se consigue reducir la transfusión de hematíes y la morbilidad, sobre todo a expensas de disminuir las infecciones postoperatorias, y una más rápida recuperación de la anemia en el postoperatorio (20, 21).

Otra de las estrategias que con mayor evidencia científica reduce la transfusión alogénica es la disminución del umbral transfusional postoperatorio (22-25), lo que implica que muchos de estos pacientes presenten una anemia postoperatoria importante acompañada, en mayor o menor grado, de ferropenia. Ambos factores pueden retrasar la rehabilitación y la reincorporación de estos pacientes a su actividad habitual (26, 27).

1.2 Motivación del estudio.

Creemos que la administración de hierro endovenoso (e.v) en el postoperatorio inmediato de la cirugía de la artroplastia de rodilla puede mejorar la recuperación de la anemia postoperatoria, ya que este hierro se une directamente a la transferrina y llega rápidamente a la médula ósea para la eritropoyesis. De esta manera, al mejorar o corregir la anemia de manera más precoz, se podría facilitar la efectividad de la rehabilitación y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (28).

2 FUNDAMENTOS

2.1 Epidemiología de la anemia postoperatoria en cirugía ortopédica mayor

La anemia es una entidad muy común en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio. Shander y cols. (6) realizaron una revisión de los artículos publicados sobre anemia en pacientes quirúrgicos desde 1966 a 2003 y encontraron que la prevalencia de la anemia en los pacientes intervenidos variaba entre un 5% y un 75% dependiendo del tipo de cirugía realizada y la definición de anemia empleada. En el estudio de Saleh y cols. (29) que incluía a 1.322 pacientes intervenidos de artroplastia de cadera y rodilla, la prevalencia de anemia preoperatoria fue de un 20%, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), (hemoglobina (Hb) menores de 12 g/dl (gramos/decilitro) en mujeres y menores de 13 g/dl en varones) y una tasa transfusional postoperatoria superior al 40%

Sin embargo, existen pocos estudios que valoren la prevalencia de la anemia postoperatoria en cirugía mayor y en concreto en COT, aunque la mayoría de expertos coincide que es cercana al 90%, ya que el sangrado medio calculado supera a menudo el 30% de la volemia y se objetiva una caída de la hemoglobina media de 3-4 puntos (5, 8). En los resultados preliminares del estudio multicéntrico PREPARE (1) de 1.534 pacientes de COT mayor electiva, la prevalencia de anemia postoperatoria fue superior al 80% y los niveles de hemoglobina medios descendieron entre 2 y 3 puntos.

2.2 Anemia periquirúrgica y morbimortalidad postoperatoria

La anemia perioperatoria es el principal factor de transfusión (29). Existe una evidencia creciente de que la tasa de transfusión incide en el incremento de las complicaciones infecciosas, prolonga la estancia hospitalaria y se correlaciona con una mayor morbimortalidad postoperatoria. En el estudio de Glance y cols. (11) de 10.000

pacientes de cirugía no cardíaca, después de ajustar la población de estudio según los diferentes factores confusionales, los pacientes transfundidos tenían significativamente mayor mortalidad (Odds Ratio (OR) 1.29), mayores complicaciones renales (OR 1.76), complicaciones sépticas (OR 1.43) y tromboembólicas (OR 1.57). En el estudio ANESCARDIOCAT (12), estudio observacional prospectivo multicéntrico que buscaba los factores predictores de complicaciones cardiovasculares en pacientes de cirugía no cardíaca, encontraron que la transfusión era uno de los 7 factores de riesgo independientes de complicaciones cardiovasculares (OR 2.7), junto con los antecedentes de enfermedad coronaria (OR 2.2), la historia de enfermedad cerebrovascular (OR 2.9), insuficiencia cardíaca (OR 2.3), las anomalías electrocardiográficas (OR 1.9), insuficiencia renal crónica (OR 1.9) y la hipotensión intraoperatoria (OR 2.3). Wu y cols. (13) realizaron un estudio sobre la relación entre anemia preoperatoria y morbimortalidad a los 30 días en 310.311 pacientes (veteranos militares) sometidos a cirugía no cardíaca y evidenciaron que incluso grados leves de anemia (hematocrito < 39%) se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad postoperatoria y de eventos cardiológicos a los 30 días.

Por otro lado, en la última revisión de la Cochrane en 2012, que compara el umbral transfusional restrictivo frente al liberal, realizada por Carson y cols. (24), que incluía 19 estudios de calidad con un total de 6.264 pacientes, encontraron que la estrategia transfusional restrictiva reducía el riesgo de transfusión alogénica sin aumentar la tasa de eventos adversos (mortalidad, eventos cardíacos, accidente cerebrovascular, neumonía y tromboembolismo) comparada con la estrategia transfusional liberal.

2.3 Programas de Ahorro de Sangre

Los riesgos de la transfusión de sangre alogénica (TSA), los costes de la misma y su falta de disponibilidad, han propiciado el desarrollo de los mal llamados Programas de Ahorro de Sangre (PAS), que en la literatura anglosajona se denominan *Patient Blood Management* (PBM) que consisten en un plan personalizado multidisciplinar y multimodal cuya finalidad es minimizar la transfusión y mejorar así la evolución clínica del paciente (30-34). Para afrontar esta nueva estrategia la Organización mundial de la Salud (OMS) (35) ha incluido este concepto de PBM en la resolución WHA63.12 del 2010 (resolución de la 63 Asamblea Mundial de la Salud sobre tecnologías sanitarias en los sistemas de salud) con el objetivo de promover las alternativas a la transfusión, reducir la TSA, mejorar los resultados clínicos y la seguridad de los pacientes. Este programa se basa en tres pilares (*Fig. 3*), el *primero* consiste en la estimulación de la eritropoyesis (tratamiento de la anemia perquirúrgica). La detección e identificación de la anemia con suficiente antelación en el periodo preoperatorio es fundamental para su tratamiento. El hierro endovenoso ha demostrado que puede jugar un papel importante como alternativa transfusional en este contexto. En el estudio de Bisbe y cols. (36) el tratamiento de la anemia ferropénica preoperatoria con hierro endovenoso, consiguió en un mes, un incremento medio de la hemoglobina de 2 puntos. Sin embargo, en el postoperatorio existen pocos trabajos sobre la utilidad del hierro para el tratamiento de la anemia. El interés de esta estrategia no sólo será reducir la transfusión si no mejorar el rendimiento físico de los pacientes y su rehabilitación. El *segundo pilar*, se centra en minimizar la pérdida de sangre (37). Se incluyen tanto los fármacos como las técnicas anestésicas y quirúrgicas que reducen el sangrado, así como las técnicas de autotransfusión, que permiten preservar la propia sangre.

Los antifibrinolíticos son los fármacos más utilizados actualmente para reducir el sangrado intra y postoperatorio. Lo que hacen es bloquear la fibrinólisis al impedir la unión del plasminógeno con la fibrina y saturar el lugar de unión de la lisina formando así un complejo reversible. Su vida media es de 80-120 minutos y se eliminan vía renal. En cirugía ortopédica mayor se ha visto que son eficaces para disminuir el sangrado y reducir el porcentaje de pacientes que requieren transfusión sanguínea sobre todo en la cirugía de la artroplastia de rodilla con torniquete (38-40).

Los recuperadores postoperatorios recogen la sangre procedente de los drenajes (sangre defibrinogenada) y tras procesarla o filtrarla, se reinfunden durante las primeras 6 horas del postoperatorio. Existen diversos estudios clínicos que demuestran que en artroplastia primaria de rodilla pueden reducir entre un 20-30% el riesgo de transfusión alogénica (41-43).

El tercer pilar tiene como objetivo mejorar la tolerancia de los pacientes a la anemia para reducir el umbral transfusional, ello implica que se asuma cierto grado de anemia en el postoperatorio. Existe una evidencia clara (23, 24) de que un umbral transfusional restrictivo ($Hb < 8$ gr/dl) reduce el riesgo de TSA en un 39% (riesgo relativo (RR) de 0.61) sin afectar la tasa de eventos adversos en comparación con una estrategia transfusional más liberal. De hecho en la revisión de la Cochrane del 2012 (24) encuentran que una estrategia transfusional restrictiva se asocia con una reducción de la mortalidad hospitalaria estadísticamente significativa (RR 0.7), sin que se afecte la recuperación funcional.

Figura 3. Programa de Ahorro de Sangre (PAS) (32, 34)

	1° Pilar <i>Optimización hematopoyesis</i>	2° Pilar <i>Minimizar las pérdidas de sangre</i>	3° Pilar <i>Optimización de la tolerancia a la anemia</i>
<i>Preoperatorio</i>	<ul style="list-style-type: none"> . Detección e identificación de la anemia y su tratamiento. . Tratamiento del déficit de hierro y otros hematínicos. . Nota: La anemia debería ser una contraindicación para la cirugía electiva. 	<ul style="list-style-type: none"> . Identificar el riesgo de sangrado (historia familiar). . Minimizar las pérdidas sanguíneas iatrogénicas. . Planificación del proceso. . Autodonación preoperatoria. 	<ul style="list-style-type: none"> . Optimización de las reservas fisiológicas. . Comparación de las pérdidas estimadas sanguíneas con las pérdidas toleradas por paciente. . Estrategias restrictivas de transfusión.
<i>Intraoperatorio</i>	<ul style="list-style-type: none"> . Optimización del tiempo de cirugía y sangrado quirúrgico. 	<ul style="list-style-type: none"> . Control hemostasia y técnicas quirúrgicas. . Técnicas quirúrgicas de ahorro sanguíneo. . Técnicas anestésicas da ahorro de sangre. . Autodonación sangre. . Agentes farmacológicos y hemostáticos. 	<ul style="list-style-type: none"> . Optimización del gasto cardíaco. . Optimización de la ventilación y la oxigenación. . Estrategias de transfusión.
<i>Postoperatorio</i>	<ul style="list-style-type: none"> . Tratamiento de la anemia. . Estimulación de la eritropoyesis. . Vigilancia de los fármacos que pueden causar anemia. 	<ul style="list-style-type: none"> . Monitorización sangrado. . Supresión sangrado secundario. . Normotermia. . Reserva de sangre autóloga. . Minimizar pérdida sanguínea iatrogénica. . Manejo hemostasia y anticoagulación. . Control de efectos adversos de los fármacos. 	<ul style="list-style-type: none"> . Maximizar la entrega de oxígeno. . Minimizar el consumo de oxígeno. . Evitar y tratar las infecciones. . Estrategias de transfusión.

2.4 Anemia postoperatoria, rehabilitación y calidad de vida

La valoración de la calidad de vida en el paciente quirúrgico es uno de los “*end point*” de mayor transcendencia actualmente, ya que nos puede ayudar a determinar el papel de un tratamiento en la evolución clínica (44, 45).

Para una correcta medición, debido a la gran variabilidad de las características sociodemográficas de los pacientes, se requiere de unos cuestionarios validados que puedan realizarse de forma rápida y sean fáciles de entender. El EuroQol-5D se diseñó con esa finalidad, siendo un cuestionario sencillo que puede ser realizado en condiciones muy diversas (por correo, entrevista personal, web,...) (46, 47).

No queda claro, si aceptar niveles de hemoglobina más bajos en el postoperatorio retrasa la rehabilitación óptima y empeora la calidad de vida del paciente. El grupo de Vuille-Lessary y cols. (48), realizaron un estudio prospectivo, observacional de 305 pacientes sometidos a cirugía ortopédica de rodilla y cadera, tras la cirugía les realizaron varias pruebas: el test de la marcha de los 6 minutos (6MWT), la escala de Borg para la percepción del esfuerzo, la fuerza máxima de la mano dominante, y la calidad de vida pre y postoperatoria usando el Short Form (SF-36). Los pacientes fueron estratificados según distintos niveles de anemia (desde más severa con Hb < 8g/dl a menos severa > 10g/dl). En este estudio no se encontraron diferencias significativas en las distintas pruebas realizadas según el nivel de Hb del postoperatorio, por lo que concluyeron que, la anemia moderada (entre 8 y 10 g/dl), no se asociaba a un deterioro de la recuperación funcional y de la calidad de vida en el postoperatorio inmediato en este tipo de cirugías. Sin embargo, Conlon y cols (49), en prótesis de cadera en pacientes mayores de 65 años hallaron una correlación positiva entre los niveles de Hb al alta y la calidad de vida a los dos meses del postoperatorio.

La cirugía de artroplastia de rodilla (PTR) ha ido en aumento en estas últimas décadas (50-52). En Cataluña representa el 3,6% de todas las intervenciones quirúrgicas con una incidencia de 6,3 casos por cada 1.000 habitantes, en la población de más de 65 años (52). Los pacientes sometidos a PTR a menudo son de edad avanzada y tienen comorbilidades asociadas, por lo que niveles bajos de hemoglobina en el postoperatorio podrían influir negativamente en la movilización precoz tras la cirugía, ya que se aumenta la demanda metabólica (6, 53-55). Estudios recientes (1, 56) confirman el alto riesgo de complicaciones en estos pacientes sometidos a anemia postoperatoria no tratada.

2.5 Papel del hierro en el tratamiento de la anemia

El hierro endovenoso puede jugar un papel muy importante como alternativa transfusional tanto en el pre como en el postoperatorio

Está demostrada la eficacia y la seguridad del hierro endovenoso en el tratamiento de la anemia preoperatoria (36, 57-59). Existe evidencia suficiente de que la corrección de la anemia por déficit absoluto o funcional de hierro, con hierro endovenoso, produce un incremento medio de casi 2 puntos de la hemoglobina en 3-4 semanas. En cambio hay pocos estudios sobre la eficacia del hierro endovenoso para el tratamiento de la anemia postoperatoria. Muñoz y cols. (56) realizaron un estudio observacional retrospectivo en pacientes sometidos a artroplastia total de miembros inferiores con riesgo transfusional alto y concluyeron que el hierro endovenoso era un tratamiento seguro y eficaz para reducir los requerimientos transfusionales. Cuenca y cols. (60) encontraron que la aplicación de un protocolo de ahorro de sangre en prótesis total de rodilla, que incluía la administración de hierro endovenoso en el perioperatorio junto con eritropoyetina en los pacientes con Hb < 13g/dl, era efectivo para disminuir la transfusión sanguínea.

De acuerdo con la evidencia disponible, en el último consenso de expertos sobre alternativas transfusionales reflejado en el Documento Sevilla 2013 (9) se propone una recomendación 2 B para el uso del hierro endovenoso en el tratamiento de la anemia preoperatoria en cirugía ortopédica mayor y 2 C, para su uso perioperatorio y postoperatorio.

Un reciente y controvertido meta-análisis (61), que incluye 72 ensayos clínicos aleatorizados entre 1966-2013 en diferentes especialidades (ginecología, oncología, nefrología etc..) sobre la eficacia de la terapia de hierro endovenoso en la reducción de la transfusión alogénica, concluye que es beneficioso para ahorrar transfusiones; aunque recomiendan que se deberían realizar ensayos clínicos aleatorizados para valorar un posible aumento del riesgo de infección. Hay que remarcar que en este metaanálisis la infección no era un objetivo definido en muchos de los estudios incluidos, no pudiéndose detectar una clara asociación dosis respuesta entre la dosis administrada de hierro y el riesgo de infección. Además no encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de mortalidad entre los pacientes que recibieron hierro oral frente a los de hierro endovenoso o los que no recibieron hierro. Una limitación importante del metaanálisis es que los estudios eran muy heterogéneos y de un periodo de tiempo excesivamente amplio.

En el estudio multicéntrico, randomizado de Onken y cols. (62) muestran que el uso de dosis altas de hierro endovenoso carboximaltosa para el tratamiento de la anemia ferropénica es seguro y más eficaz que el hierro oral para el incremento de los niveles de hemoglobina.

En resumen, la anemia postoperatoria en la artroplastia de extremidad inferior es muy prevalente y de etiología multifactorial. El déficit absoluto o funcional de hierro está presente en muchos casos y la corrección de la anemia con hierro endovenoso puede

jugar un papel importante en la recuperación precoz de la anemia y en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes (9, 19, 28).

3 HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis del trabajo

El hierro endovenoso carboximaltosa administrado en una sola dosis a las 24 horas de la cirugía corrige la anemia postoperatoria mejor que el tratamiento con hierro oral al alta.

3.2 Hipótesis nula

La administración de hierro endovenoso carboximaltosa en una sola dosis a las 24 horas de la cirugía no corrige la anemia postoperatoria.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo principal

- Evaluar si el tratamiento postoperatorio con hierro endovenoso carboximaltosa (Ferinject®) corrige la anemia postoperatoria en pacientes operados de prótesis total de rodilla unilateral.

3.3.2 Objetivos secundarios

- Evaluar si el tratamiento postoperatorio con hierro endovenoso carboximaltosa influye en la rehabilitación de las artroplastias de rodilla.
- Evaluar si la optimización de la anemia postoperatoria influye en la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida del paciente.
- Evaluar la seguridad del fármaco.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Estudio prospectivo, ciego simple, aleatorizado en dos grupos de 60 pacientes (el tamaño muestral calculado se realizó en base al test de comparación de medias de T de Student para datos independientes, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 (potencia estadística del 80%), para detectar una diferencia igual o superior a 0,5 gramos de hemoglobina, ver apartado 4.9.1) sometidos a artroplastia total primaria de rodilla en el Parc de Salut Mar, Barcelona, España. El periodo de estudio, de enero del 2011 a enero del 2012 con cumplimiento de la Declaración de Helsinki y la Guía de Buena Práctica Clínica, siendo registrado como ensayo clínico europeo (con número de EudraCT 2010-023038-22 y Clinical Trials.gov NCT01913808), y aprobado por el Comité de Ética independiente del hospital.

La pre inclusión de pacientes se inició en la visita preoperatoria programada en el servicio de anestesia un mes antes de la intervención, donde se informó del estudio (*Anexo 11.1*) si el paciente aceptaba participar, firmaba el consentimiento informado (*Anexo 11.2*) y se aplicaba el test de calidad de vida, la escala visual analógica del Euro Qol-5D (*Anexo 11.3 y 11.4*) y el test de la marcha de los 6 minutos (6MWT) (ver apartado 4.5.2) (63).

Todos los pacientes fueron incluidos en un programa de ahorro de sangre aprobado por el comité de transfusiones del hospital. Por ello, si en el preoperatorio se detectaba anemia, esta se trataba adecuadamente según algoritmo consensuado (*Anexo 11.5*) (64, 65). Todos los pacientes recibieron tratamiento profiláctico antitrombótico con una heparina de bajo peso molecular (bemiparina 3500 unidades internacionales) subcutánea cada 24 horas (h), desde las 6h del postoperatorio; y profilaxis antibiótica con cefazolina o vancomicina (en casos de alergia a penicilina) 30 minutos pre y postoperatoriamente (3 dosis cada 8 h durante las primeras 24 h). El tipo de anestesia

(general o regional) era a discreción del anestesiólogo a cargo del paciente, así como el uso o no intraoperatorio de antifibrinolíticos (ácido tranexámico endovenoso). Se realizó isquemia intraoperatoria con torniquete con una presión de insuflación de 350-400 mmHg en todos los pacientes.

Al finalizar la intervención se colocó un drenaje recuperador postoperatorio por filtrado (tipo Bellovag ABT, Wellspsect HealthCare ®, Barcelona) (*Fig. 4*) que se re infundía si el volumen sanguíneo recogido era mayor 400 ml durante las primeras 6 horas del postoperatorio, según práctica habitual en nuestro centro.

Figura 4. Drenaje recuperador postoperatorio por filtrado.



Bellovag ABT, Wellspsect HealthCare ®

Para el control analgésica en el periodo postoperatorio inmediato, se realizó un bloqueo femoral y ciático (guiado por electro-neuro-estimulador para bloqueo de los plexos, de la casa Vigon, Padova, Italia) añadido a la analgesia convencional endovenosa con

paracetamol y dexketoprofeno, según protocolo de la institución. A partir de las 48 horas del postoperatorio la pauta analgésica se administraba por vía oral (*Tabla I*).

Tabla I. Protocolo de analgesia postoperatoria para PTR del Parc de Salut Mar.

□ **Técnica regional**

- Bloqueo femoral y ciático con 40 ml y 20 ml de bupivacaina 0.25% con adrenalina, respectivamente.

Pauta analgésica

- Paracetamol 1g cada 6 horas endovenoso durante las primeras 48 horas postoperatorias.
- Dexketoprofeno 50 mg cada 12 horas endovenoso durante las primeras 48 horas postoperatorias.
- Morfina subcutánea 0.05 mg/kg cada 6 horas si dolor. Máximo cada 4 horas, 4 dosis al día.
- Morfina endovenosa 2 mg. Como rescate si EVA>3.
- Ondansetron 4mg vía endovenosa si náuseas ó vómitos diluido en 50 ml Suero Fisiológico.

Pasadas las 48 horas (postoperatorias) se inicia pauta analgésica oral

- Ibuprofeno 600 mg cada 6 horas vía oral.

EVA (Escala Visual Analógica); PTR Prótesis Total de Rodilla

La pauta analgésica se iniciaba cuando había desaparecido el bloqueo motor secundario al bloqueo intradural, o en el postoperatorio inmediato en el caso de haber recibido una anestesia general.

4.2 Sujetos del estudio

4.2.1 Criterios de inclusión

- a) Pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla primaria unilateral.
- b) Con anemia a las 24 h del postoperatorio, definida como una Hb <12g/dl.
- c) Edad igual o superior a 18 años.

4.2.2 Criterios de exclusión

- a) Hipersensibilidad conocida a algún hierro parenteral u oral.
- b) Insuficiencia hepática (GOT o GPT > 60 UI/l).
- c) Asma bronquial o historia importante de alergias (eczemas etc.).
- d) La presencia de infección aguda o crónica.
- e) Hb postoperatoria > 12 g/dl a las 24 horas postoperatorias.
- f) Anemia grave (Hb < 8.5g/dl) con riesgo de ser transfundidos en las siguientes horas.
- d) Pacientes que habían recibido una transfusión previa a la randomización (en el intraoperatorio o postoperatorio inmediato).
- e) Pacientes que padecían alguna de las contraindicaciones que se mencionan en la ficha técnica de ambos medicamentos (Ferbisol ®: *estenosis esofágica, hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, transfusiones sanguíneas repetidas, hemocromatosis y otros síndromes de sobrecarga férrica.* Ferinject ®: *hipersensibilidad a dicho medicamento, anemia no atribuida a una deficiencia de hierro; u otro tipo de anemia*

macrocítica, indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro).

- f) Pacientes afectados por las contraindicaciones, advertencias, precauciones de uso y posibles interacciones con otros medicamentos, especificados en la ficha técnica de ambos medicamentos (*Anexo 11.6 y 11.7*).
- g) Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. A todas las mujeres en edad fértil se les realizaba un test de embarazo en orina en la semana previa a la intervención quirúrgica y se consideraba postmenopáusica a toda pacientes con amenorrea de al menos 12 meses antes de la intervención quirúrgica.

4.3 Tipos de hierro

4.3.1 Hierro endovenoso

Existen distintas preparaciones de hierro endovenoso aunque todas tienen en común el poseer un núcleo central de hierro elemental recubierto por una capa de carbohidratos. Una vez inyectado, parte del complejo hierro carbohidrato es metabolizado y el hierro es liberado uniéndose a la transferrina del plasma, mientras que los carbohidratos son metabolizados por el hígado (66). El tipo de carbohidrato determina las diferencias farmacológicas y biológicas de los diferentes compuestos, como son el aclaramiento plasmático, los niveles de hierro *in vitro* y la bio-actividad del hierro *in vivo*; condicionando la dosis máxima tolerada y la frecuencia de infusión (66, 67). Así el hierro sacarato (Venofer®) no se permite administración de dosis tan altas (100-200mg/48h máximo 600mg a la semana), porque es una molécula de mediano peso molecular y por lo tanto el complejo es moderadamente estable, lo que implica mayor riesgo de reacciones por hierro libre (reacción anafilactoides).

El hierro carboximaltosa (Ferinject®) comercializado en España en marzo 2009 (ficha técnica Ferinject® en *Anexo 11.6*), es un complejo estable de alto peso molecular, que permite la administración de dosis elevadas (hasta 1000 mg) en una única administración de manera parecida al hierro dextrano, pero sin el riesgo de reacción anafiláctica típica de estos compuestos. También son infrecuentes las reacciones anafilactoides por hierro libre, al ser este complejo muy estable. Por otro lado su cinética de degradación y su prolongada vida media permite la transferencia parcial (2-3%) del hierro complejo carboximaltosa a la transferrina, antes de ser introducido en las células del retículo endotelial, lo que hace que esté disponible inmediatamente para la eritropoyesis (68, 69).

Se pueden administrar de 100-200 mg de hierro en bolo y hasta 1000 mg en infusión diluida en 250 ml de solución salina en 15 minutos, sin requerir una dosis de prueba (68, 69).

4.3.2 Hierro oral

La ferroglicina sulfato (Ferbisol®) se presenta en forma de comprimidos de liberación prolongada que contiene 567.66 mg de sulfato ferroso (equivalente a 100 mg de hierro ferroso). Ferbisol® (ficha técnica en *Anexo 11.7*) se presenta en cápsulas duras, de gelatina, gastro-resistentes. La cubierta de la cápsula se disuelve en el estómago. Los comprimidos permanecen intactos hasta que se liberan en el duodeno, donde el principio activo ferroglicina sulfato (HO) se absorbe rápidamente. La absorción del hierro administrado por vía oral, es mejor en ayunas.

Existe evidencia científica de que el hierro oral, en el postoperatorio inmediato, no se absorbe (8, 70) debido a que la respuesta inflamatoria tras la cirugía produce un aumento de la hepcidina; que es la proteína que disminuye la absorción intestinal del hierro. (7). Por ello el tratamiento oral es ineficaz en los primeros días postoperatorios.

4.4 Tratamiento asignado y registro de datos

4.4.1 Randomización

Se realizaba a las 24 horas del postoperatorio y antes de retirar el catéter venoso periférico, mediante un listado de números aleatorios generada de forma electrónica de 20 en 20 y asignación 1:1. Si el paciente presentaba anemia tras el sangrado postoperatorio (Hb <12g/dl) era randomizado en: *Grupo HCM*: pacientes que recibieron hierro endovenoso o *Grupo HO*: pacientes que recibieron hierro oral. Este proceso lo realizaba el farmacéutico y era ciego para los investigadores y rehabilitadores encargados del seguimiento. Se calculaba el déficit de hierro con la *Fórmula de Ganzoni* (*Déficit Total de Hierro (DTH) (mg) = [2.4 x peso del paciente (en kg) x (13 g/dl – Hb actual en g/dl)] + 500 (depósito de hierro)), y se redondeaba la dosis a administrar a la centena (ejemplo DTH de 470 mg se administraba 500 mg). En el grupo de tratamiento endovenoso (Grupo HCM) se administraba la dosis calculada de hierro carboximaltosa en una sola vez disuelto en 250 ml de solución salina.

El grupo control (Grupo HO) recibió hierro sulfato (Ferbisol ®) 250 mg cada 24 h en ayunas desde el alta hospitalaria (generalmente a la semana de la intervención quirúrgica) hasta la visita en rehabilitación a los 30 días.

4.4.2 Registro de datos

Los datos fueron recogidos en un Cuaderno de Registro de Datos (CRD) *on line* disponible en www.awge.org, a tiempo real (*Anexo 11.8*).

En la visita preoperatoria se recogieron los datos demográficos y los antecedentes patológicos, entre los que se incluían la edad, peso, ASA, co-morbilidad y tratamientos habituales, especialmente las que afectaban a la hemostasia. También se recogieron los

resultados del test de calidad de vida EuroQol 5D (*Anexo 11.3*) y la distancia recorrida en metro del test de la marcha de los 6 minutos (6MWT).

Tras la randomización se recogieron los datos siguientes (*Anexo 11.8*): alternativas a la transfusión empleadas, sangrado por drenaje y calculado* (71), unidades transfundidas, dosis total de hierro endovenoso administrado y reacciones adversas al mismo, y complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria.

* Cálculo de la hemorragia quirúrgica

Para el cálculo del sangrado periquirúrgico utilizamos el volumen plasmático (VP), los hematocritos (Htc) preoperatorio y al 4-5º día de la intervención (final) y la masa eritrocitaria (ME).

La masa eritrocitaria es el producto del hematocrito por el volumen plasmático.

$$ME = Htc \times Volumen\ Plasmático$$

El cálculo del volumen plasmático se realizó según la Fórmula de Brecher (72)

$$Volumen\ plasmático = Superficie\ corporal \times 2530, \text{ para sexo masculino}$$

$$Volumen\ plasmático = Superficie\ corporal \times 2430, \text{ para sexo femenino}$$

La ME perdida es la diferencia de la masa eritrocitaria preoperatoria y la final.

$$ME\ perdida = VP \times (Htc\ pre - Htc\ final)$$

Si el paciente es transfundido en el periodo desde el hematocrito inicial al del 5º día de la intervención hay que añadirle la masa eritrocitaria transfundida. Se calcula que un concentrado de hematíes contiene aproximadamente 150 ml de masa eritrocitaria.

$$ME\ perdida = VP \times (Htc\ pre - Htc\ final) + ME\ transfundida$$

A los 30 días del alta, coincidiendo con la visita del médico rehabilitador, se realizaba analítica, el Test de calidad de vida EuroQol 5D y el Test de la marcha de los 6 minutos (6MWT).

4.5 Pruebas funcionales

4.5.1 Test de calidad de vida: EuroQol-5D (EQ-5D)

El EQ-5D es un cuestionario genérico de medición de la calidad de vida relacionada con la salud que puede utilizarse en cualquier grupo poblacional (sano o enfermo). Es el propio individuo quien valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego por una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general (*Anexo 11.4*). El sistema descriptivo (*Anexo 11.3*) contiene cinco categorías de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas más graves). En esta parte del cuestionario el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las dimensiones. En cada categoría del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es “*no tengo problemas*”; con un 2 si la respuesta es “*algunos o moderados problemas*”; y con un 3 si la opción de respuesta es “*muchos problemas*” (73).

La combinación de los valores de todas las categorías genera números de 5 dígitos, habiendo 243 combinaciones, estados de salud, posibles.

La segunda parte del EQ-5D es una EVA horizontal que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) al 100 (mejor estado de salud imaginable) (*Anexo 11.4*). En ella el individuo debe reflejar la valoración de su estado de salud en ese día mediante una línea vertical. El uso de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud del individuo.

Los valores para cada estado de salud se obtienen a partir de estudios en poblaciones donde se valoran los distintos estados de salud del EQ-5D. Los valores están entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte). Para calcular el valor de cualquier

estado de salud, primero se asigna el valor de 1 al estado 11111 (sin problemas de salud en ninguna categoría). Si el estado es distinto al 11111, se resta el valor de la constante (*Anexo 11.10*). Posteriormente, si hay problemas de nivel 2 en una determinada dimensión, se resta el valor correspondiente a cada dimensión. Se sigue el mismo procedimiento cuando hay problemas de nivel 3, aunque multiplicando previamente el valor de la dimensión con problemas por 2. Por último, el coeficiente que corresponde al parámetro N3 (representa los problemas de nivel 3 en cualquier categoría) se resta una sola vez cuando existe al menos una categoría con problemas de nivel 3 (44).

El uso de esta escala permite diferenciar que la mejoría en la dimensión de dolor puede no tener el mismo valor para los pacientes como una mejoría de igual magnitud en otra dimensión como el cuidado personal.

En nuestro estudio analizamos la calidad de vida basal de los pacientes participantes y la revaloraremos tras el procedimiento quirúrgico. Esperamos evidenciar mayores cambios en el grupo de pacientes que han presentado anemia postoperatoria y han recibido tratamiento con hierro endovenoso en el postoperatorio inmediato versus aquellos que recibieron tratamiento con hierro oral desde el alta.

El EQ-5D fue entregado a los participantes del estudio el día de la visita anestésica preoperatoria donde se le enseñó cómo rellenarlo y se registró a los 30 días coincidiendo en la visita con el rehabilitador.

4.5.2 Test de la marcha de 6 minutos (6MWT)

El test de la marcha de 6 minutos o 6MWT (6 minutes walking test) es una prueba funcional cardiorrespiratoria consistente en medir la distancia máxima que puede recorrer un sujeto durante 6 minutos. Se utiliza de forma estandarizada para conocer la evolución y calidad de vida de pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias. Es una

prueba fácil de realizar, bien tolerada, y que refleja muy bien la capacidad para realizar actividades de la vida diaria (63).

El test es una variante del Test de Cooper publicado en 1968 para evaluar la capacidad funcional en un grupo de soldados de las fuerzas aéreas de los Estados Unidos y que consistía en hacer el mayor recorrido posible en 12 minutos (44). Se empezó a utilizar en 1976 para la evaluación de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (74). Se realizaron estudios para determinar la distancia ideal en pacientes y se comprobó que la variante de los 6 minutos era la distancia más adecuada por su reproducibilidad y poder discriminativo. La mayor duración de la prueba aumentaba el riesgo de abandono, molestias y de complicaciones; y con menor tiempo, los resultados obtenidos pueden no ser representativos (75).

Se realiza en un pasillo continuo, sin obstáculos ni tránsito de personas y con suelo sólido, las condiciones ambientales deben ser adecuadas. El pasillo debe de ser lo suficientemente largo como para que la distancia óptima que se pueda recorrer en línea recta, sin cambiar de dirección, sea de entre 25-30 metros. Se realizan marcas en el suelo cada 3 metros, así como en el punto en el que se debe cambiar de dirección. Se le debe de explicar al paciente como realizarlo, a fin de que no existan detenciones o reducciones de velocidad durante el recorrido.

La prueba consiste en hacer andar al paciente una distancia durante un máximo de 6 minutos y medir la distancia recorrida. Esta prueba se ha validado como método objetivo para monitorizar la efectividad de una intervención terapéutica y establecer un pronóstico (75). Al realizar el ejercicio ponemos a prueba simultáneamente todos los aparatos involucrados para ello, principalmente el respiratorio y el cardiovascular, metabolismo y sistema musculo esquelético.

Con la realización de esta prueba se quería ver si el tratamiento de la anemia postoperatoria con hierro endovenoso, mejoraba el resultado del test a los 30 días del alta, comparado con el grupo de pacientes tratados con hierro vía oral. El 6MWT fue realizado por los participantes del estudio el día de la visita anestésica y a los 21 días desde el alta (30 días de la cirugía) en la visita con el rehabilitador.

4.5.3 Test de Barthel

La escala o índice de Barthel (*Anexo 11.11*) es utilizada para determinar 10 actividades básicas de la vida diaria (*ABVD*), dando mayor importancia a la puntuación de los temas relacionados con el control de esfínteres y la movilidad.

Esta prueba es de fácil y rápida realización (habitualmente menos de 5 minutos). Es la escala más utilizada internacionalmente para la valoración funcional del paciente con patología cerebrovascular aguda y sus complicaciones como la demencia vascular. Su aplicación es especialmente útil en las unidades de rehabilitación.

Es de gran valor predictivo sobre la mortalidad, el ingreso hospitalario, la duración de la estancia en unidades de rehabilitación y la ubicación al alta hospitalaria en pacientes con accidente cerebrovascular agudo. Su reproducibilidad es excelente.

Para su medición se establecen los siguientes criterios:

- a. Las actividades se valoran de forma diferente, pudiéndose asignar 0, 5, 10 ó 15 puntos.
- b. El rango global puede variar entre 0, completamente dependiente, y 100 puntos (ptos), completamente independiente (90 para pacientes limitados en silla de ruedas).
- c. Para los temas de deposición y micción, se deberá valorar la semana previa.

Evalúa diez actividades básicas de la vida diaria, y según estas puntuaciones clasifica a los pacientes en:

- 1- Independiente: 100 ptos (95 sí permanece en silla de ruedas).

- 2- Dependiente leve: >60 ptos.
- 3- Dependiente moderado: 40-55 ptos.
- 4- Dependiente grave: 20-35 ptos.
- 5- Dependiente total: <20 ptos

El test puede ser realizado por un médico, enfermera, terapeuta, auxiliar de enfermería o por el cuidador. Se tarda aproximadamente 30 segundos en puntuar cada tema, pues se basa en funciones ya observadas (la observación directa de la capacidad del individuo para realizar las ABVD requiere un tiempo excesivo). Las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) incluidas en el índice original son diez: comer, trasladarse entre la silla y la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse/ ducharse, desplazarse (andar en superficie lisa o en silla de ruedas), subir/bajar escaleras, vestirse/desvestirse, control de heces y control de orina (76).

El médico la realiza al ingreso del paciente y repite exámenes periódicos (trimestrales o semestrales) que permitan conocer su evolución, el resultado del plan de cuidados y de los objetivos asistenciales.

Con la realización de esta prueba se quería ver si el tratamiento de la anemia postoperatoria con hierro endovenoso mejoraba el resultado del test a los 21 días del alta, comparado con el grupo de pacientes tratados con hierro vía oral. El Test de Barthel fue realizado por los participantes del estudio el día de la visita anestésica y a los 30 días de la cirugía, en la visita con el rehabilitador.

4.6 Parámetros analíticos

4.6.1 Datos analíticos

El día de la visita preoperatoria (21 días antes de la cirugía), al ingreso, a las 24 horas de la cirugía, al cuarto, séptimo y a los 30 días postoperatorios, se solicitaba hemograma completo.

En el preoperatorio y a los 30 días del postoperatorio se realizó bioquímica (ionograma y función renal), recuento de reticulocitos totales y porcentaje corregido (determinado por diode láser con Sysmex 2100, casa Roche), parámetros del metabolismo del hierro como la ferritina sérica (se determinó por electro-quimioluminiscencia con Cobas de la casa Roche), hierro sérico (por espectro-fotometría visible, con Cobas C701, casa Roche), Tasa de saturación de Transferrina (TSAT) (determinado por inmuno-turbidimetría con Cobas C701 de la casa Roche), los niveles plasmáticos de vitamina B12 y Ac Fólico (mediante electro-quimioluminiscencia con Cobas E602, casa Roche), Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) (cálculo de creatinina por colorimetría, con COBAS C701, casa Roche) y Proteína C Reactiva (PCR) (por turbidimetría con Cobas C701, casa Roche) (*Anexo 11.9*).

4.7 Variables del estudio

4.7.1 Variables principales

- Incremento/decremento de hemoglobina (Hb) a los 30 días:
$$\Delta \text{ Hb} = (\text{Hb } 30 - \text{Hb } 4).$$
- Porcentaje de pacientes sin anemia ($\text{Hb} > 12\text{g/dl}$) a los 30 días.
- Porcentaje de pacientes respondedores (Incremento de $\text{Hb} > 1.5 \text{ g/dl}$ del día 4 al 30 día postoperatorio).

4.7.2 Variables secundarias

- Hemoglobina a los 30 días.
- Incremento/decremento de hemoglobina (Hb) a los 4 días: (Hb 4º día- Hb 1º día).
- Porcentaje de anemia leve (Hb>10 y <12 g/dl).
- Porcentaje de anemia grave (Hb<10 g/dl).
- Porcentaje de pacientes que corrigen ferropenia con saturación de transferrina (TSAT) > 20%.
- Puntuación Euro Qol-5D.
- Metros recorridos en el test de los 6 minutos.
- Número de pacientes transfundidos.
- Nº de unidades de sangre alogénica transfundidas.
- Frecuencia y severidad de efectos adversos de los fármacos.
- Puntuación del Test de Barthel.
- Días de estancia hospitalaria.

4.8 Valoración de seguridad

Se recogieron los efectos adversos de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 223/2004 y teniendo en cuenta la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Se clasificaron según la gravedad en efectos adversos leves, moderados o graves; y se categorizaron los eventos según estuvieran o no presumiblemente relacionados con el fármaco de estudio.

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>).

4.9 Análisis estadístico

4.9.1 Tamaño de la muestra

La estimación del tamaño muestra se realizó en base al test de comparación de medias de T de Student para datos independientes, estableciendo un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 (potencia estadística del 80%). Para detectar una diferencia igual o superior a 0,5 gramos de hemoglobina entre el grupo de hierro endovenoso y el grupo con hierro oral, son necesarios 60 pacientes por grupo para detectar dicha diferencia como estadísticamente significativa, asumiendo una desviación estándar común de 1 punto de hemoglobina.

4.9.2 Análisis de los datos

Las variables categóricas se expresan en frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas con como media y desviación estándar. La comparación de las variables categóricas entre ambos grupos (grupo con hierro endovenoso y grupo con hierro oral) se realizó mediante el test de Ji al cuadrado o el test exacto de Fisher, según condiciones de aplicación. Las variables cuantitativas se compararon con el test T de Student para datos relacionados o bien análisis de la varianza de un factor (ANOVA) con corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni. También se realizó un análisis de regresión lineal para evaluar la correlación entre las diferentes variables cuantitativas con los cambios de hemoglobina (Δ Hb: Hb al final del tratamiento - Hb basal). Se consideraron como estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0.05. Todos los análisis se realizaron con el software SPSS 18.0 (IBM Corp.).

4.10 Aspectos éticos

El estudio respetó las declaraciones internacionales éticas de Helsinki (Seúl, octubre 2008), las recomendaciones de la OMS, el código deontológico y las derivadas de la legislación española sobre ensayos clínicos (Ley del Medicamento 29/2006).

Los pacientes fueron informados sobre los objetivos, desarrollo y alcance del estudio por el investigador principal o colaboradores, y recibieron una hoja que les informó de las características del ensayo. Los participantes podían solicitar cualquier cuestión al respecto desde el punto de vista clínico antes de firmar el consentimiento por escrito. Antes de ser incluidos, todos los sujetos firmaron el consentimiento por escrito.

Los investigadores clínicos se comprometieron a guardar discreción sobre la marcha del ensayo. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustó según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. El protocolo y su documentación anexa, así como las hojas de recogida de datos y toda la información generada durante el estudio fueron considerados confidenciales. Sólo podían ser utilizadas por los investigadores para las finalidades específicas de este protocolo.

Los datos recogidos fueron anotados en la historia clínica y en el Cuaderno de Registro de Datos (CRD) *on line* a tiempo real (*Anexo 11.9*). Existe un formato de papel o impresión de los datos introducidos *on line* donde las enmiendas, borrones y tachaduras que aparezcan en el Cuaderno de Registro de Datos pueden ser legibles siempre acompañadas de la correspondiente aclaración firmada (o con las iniciales) y fechada por el investigador. Una vez comprobados los datos y cerrados, el sistema informático no permite modificaciones online sin autorización.

Existe un cuaderno de recogida de datos donde habrá registro sistemático de cada paciente con la dosis de fármaco administrada y el número de lote dispensado.

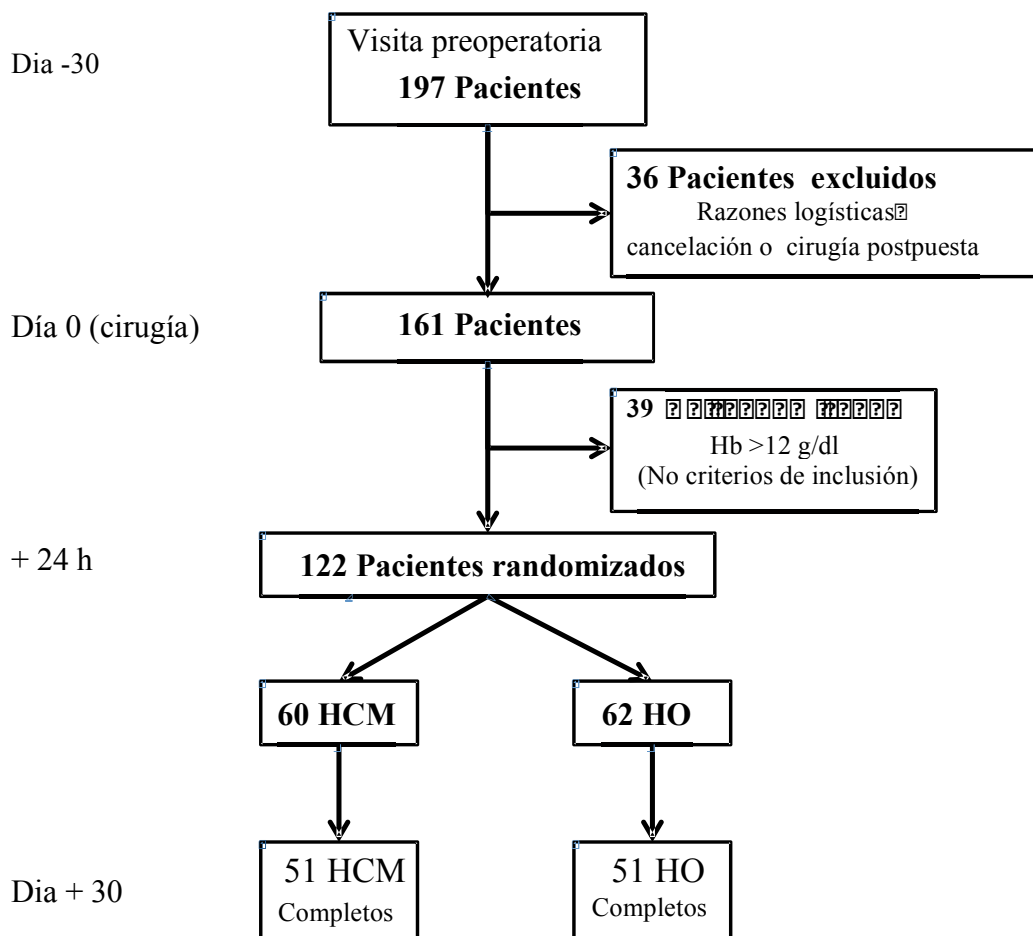
5 RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes

De 197 pacientes pre-reclutados, 36 fueron excluidos, derivados a otros centros o bien cancelada o pospuesta la cirugía (Fig. 5). De los 161 operados, 39 no tenían anemia (criterios de exclusión: Hb > 12 g/dl a las 24 horas de la cirugía) por lo que no fueron incluidos en el estudio. Los 122 pacientes restantes se randomizaron en 2 grupos: 60 pacientes al grupo del hierro carboximaltosa (HCM) y 62 al grupo del hierro oral (HO).

5.1.1 Diagrama de Flujo

Figura 5. Diagrama de flujo del estudio



HCM Hierro carboximaltosa; HO Hierro Oral

En el seguimiento, al mes de la intervención, sólo 51 pacientes de cada grupo completaron todas las variables del estudio. Pero como todos los pacientes randomizados recibieron tratamiento farmacológico el análisis se realizó con los 122 pacientes randomizados (“*intention to treat*”).

5.1.2 Características basales de los pacientes

La población estudiada fue similar en ambos grupos tanto en características demográficas (edad, sexo, peso), clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), en parámetros analíticos, medidas de ahorro de sangre utilizadas y pruebas de calidad de vida basales (*Tabla II y III*).

Tabla II. Características basales de los pacientes.

	HCM (N=60)	H0 (N=62)
Años [años]	72.7±6.8	72.8±8.0
Mujeres [n (%)]	47 (78.3)	50 (80.6)
Peso [kg]	79.6±14.9	76.19±11.9
ASA ≥3 [n (%)]	12 (20)	12 (19.4)
EQ-5D preoperatorio	0.6±0.9	0.5±0.2
Test de Barthel preoperatorio	98.9±3.8	98.4±3.7
6MWT preoperatorio (m)	175±59	178±74

Datos mostrados como media ± desviación estándar o número y % de pacientes; HCM Hierro carboximaltosa; HO Hierro Oral; ASA Clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología; EQ-5D Test de calidad de vida del grupo EuroQol; 6MWT Test Marcha 6 Minutos

Tabla III. Parámetros analíticos preoperatorias de los pacientes.

	HCM (N=60)	H0 (N=62)
Hb Preoperatorio [g/dl]	13.6±0.9	13.6±0.9
Hematocrito [%]	42.0±2.7	41.4±2.7
VCM [fL]	95.7±5.0	94.4±6.1
HCM [pg]	31.0±1.3	29.6±1.4
Ferritina [ng/ml]	120±111	164±95
TSAT [%]	20.1±6.6	20.4±6.7
Hierro Sérico [µg/dl]	77±22	74±21
Ácido Fólico [ng/ml]	8.8±3.3	11.9±2.6
PCR [mg/dl]	0.46±0.44	0.51±0.10
Leucocitos [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	6.0±1.6	8.4±3.0
Plaquetas [$\times 10^9/\text{l}$]	236±49	246±41

Datos mostrados como media \pm desviación estándar o número y % de pacientes
 HCM Hierro carboximaltosa; HO Hierro Oral; Hb Hemoglobina; VCM Volumen Corpuscular Medio; HCM Hb Corpuscular Medio; TSAT Tasa Saturación de la transferrina; PCR Proteína C Reactiva

Tampoco hubieron diferencias significativas en la duración media de la cirugía (69.5±13.6 minutos (min) en el grupo HCM y 65.8±14.9 min en el grupo HO con $p = 0.19$) ni en las pérdidas de sangre calculadas entre los pacientes del grupo del hierro carboximaltosa y del grupo de hierro oral (1.785 \pm 720 ml en HCM vs 1.630 \pm 649 ml en HO con $p = 0.3$).

5.1.3 Implementación del Programa de Ahorro de Sangre

No hubo diferencias en las técnicas del programa de ahorro de sangre (PAS) empleadas entre ninguno de los grupos y para los tres pilares del tratamiento (Tabla IV).

Tabla IV. Implementación de las distintas técnicas del Programa de ahorro de sangre.

	HCM (N=60)	HO (N=62)	<i>p</i>
PILAR 1 [n (%)]			
Tratamiento Anemia preoperatoria	7 (11.6)	12 (19.3)	0.2
EPO sc	3 (5)	7 (11.3)	
Hierro e.v	1 (1.7)	1 (1.6)	
EPO + Hierro e.v	3 (5)	1 (1.6)	
Otros (B12, fólico)	0	3 (4.8)	
PILAR 2 [n (%)]			
Anestesia espinal	59/60 (98.3)	60/62 (96.8)	0.5
Ácido tranexámico e.v	20/60 (33)	26/62 (41.9)	0.3
Reinfusión recuperador	9/60 (15)	11/62 (17.7)	0.5
PILAR 3*			
Hb nadir (g/dl)	7.6	7.6	0.9

HCM Hierro carboximaltosa; HO Hierro Oral; EPO Eritropoyetina;
Hb Hemoglobina; e.v endovenoso; Hb nadir: Hemoglobina a la que se indica transfusión *umbral transfusional Hb < 8.0 g/dl

5.2 Corrección de la anemia postoperatoria y el déficit de hierro

5.2.1 Prevalencia de la anemia postoperatoria

La prevalencia de anemia postoperatoria a las 24 horas, en el grupo randomizado, fue de 75.8% (122/161). La anemia fue leve (Hb 10-12 g/dl) en el 71.6% del grupo HCM y en el 77,4% en el grupo HO, y grave (Hb < 10 g/dl) en el 28.3% y en el 22.5% respectivamente, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas.

Al 4º día postoperatorio el grupo de HCM presentaba un 56.6% de anemia grave, un 37.7% de anemia leve y un 5.7% de no anémicos mientras que en el grupo de HO

encontramos un 53.7% de anemia grave, un 46.3% de anemia leve, y ningún paciente no anémico.

En el control analítico al mes, el porcentaje de pacientes que persistían anémicos (Hb <12 g/dl) en el grupo de HCM fue del 58.3% (43.3% anemia leve y 15% anemia grave); frente al 76% que permanecían anémicos en el grupo de HO (60% anemia leve y un 16% anemia grave), dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

5.2.2 Evolución de la hemoglobina y el hematocrito

Aunque ningún paciente llegó anémico a la cirugía (Hb media de $13,6 \pm 0,9$ g/dl), ambos grupos experimentaron una caída significativa de la Hb media a las 24 horas del postoperatorio (Hb de $10,5 \pm 1,0$ g / dl, $p < 0,001$), sin diferencias estadísticamente significativa entre ellos. Al 4º día la Hb media bajo a 9.7 g/dl en ambos grupos y luego se incrementó hasta 11.5 en el grupo de HCM y a 11,0 g / dl en el grupo de HO al final del estudio (día 30) $p=0.07$ (Tabla V y Fig. 6).

Sin embargo, un número mayor de pacientes tratados con hierro carboximaltosa corrigió la anemia (Hb >12g/dl) frente a los tratados con hierro oral (42,3% frente 23,5%, $p=0,04$). La media de aumento de Hb del día 4 al día 30 y la tasa de respuesta (aumento de Hb $\geq 1,5$ g / dl) fueron mayores en el grupo tratado con hierro carboximaltosa, sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística (Tabla V).

En el subgrupo de pacientes con anemia severa (Hb <10 g / dl) a las 24 h después de la cirugía, el incremento de Hb del día 4 al 30 fue significativamente mayor en los tratados con hierro endovenoso en comparación con los tratados con hierro oral (incremento de Hb 2.4 ± 0.3 en HCM frente a 1.1 ± 0.4 en HO; $p=0,018$) (Tabla VI).

Tabla V. Resultados analíticos del tratamiento postoperatorio con hierro endovenoso vs hierro oral.

	HCM (N=60)	HO (N=62)	p
Hb 24 h postoperatoria	10.5±1.0	10.5±0.9	0.9
Hb +4d [g/dl]	9.7±1.3	9.7±1.05	0.98
Δ Hb [g/dl] ‡	1.7±1.2	1.3±1.0	0.075
Hb +30d[g/dl]	11.5±1.2	11.0±1.1	0.06
Respondedores [n (%)]	20 (40)	13 (27.7)	0.2
Hb ≥12 g/dl [n (%)]	22 (42.3)	12 (23.5)	0.04
Δ VMC [fl] ‡	2.9±2.9	1.5±0.8	0.009
Ferritina 30 d[ng/ml]	691±340	224±183	<0.001
Plaquetas 30 d[x10 ⁹ /l]	321.9±100	384.6±188.9	0.001
TSAT [media (%)]	27.3 (1.4)	21.1 (1.7)	<0.05
TSAT >20% [n (%)]	28 (87.5)	13 (35.1)	<0.001
PCR día 30 [g/dl]	0.9±1.3	0.8±1.0	0.6
PCR > 1[n (%)]	11(26.2)	9 (19.1)	0.4

Los datos se muestran en media ± desviación estándar o número y % de pacientes al final del estudio (Día 30) salvo por alguna otra indicación, resultados significativos ($p < 0.05$) impresos en negrita. Inicio de Randomización; ‡ Intervalo día 4 al día 30
 HCM Hierro carboximaltosa; HO Hierro Oral

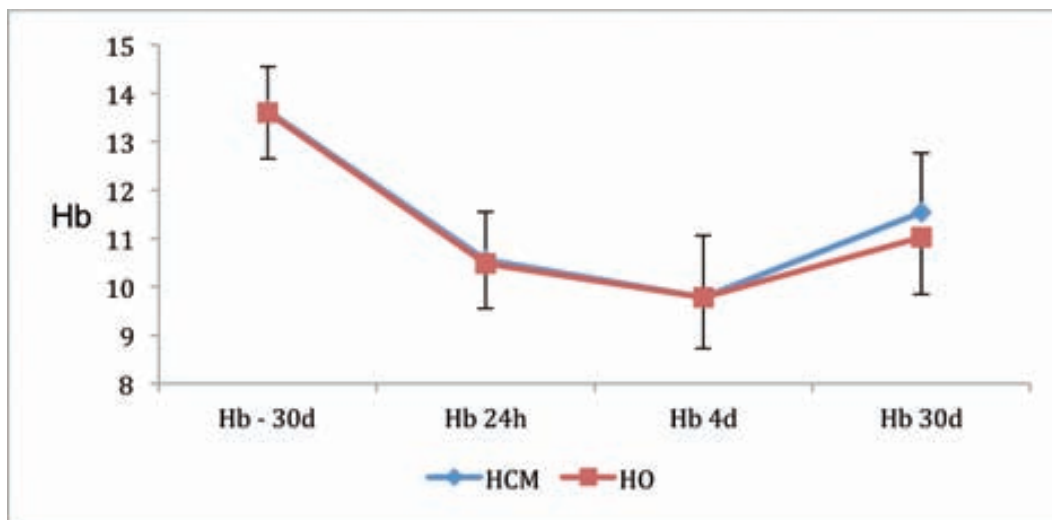
Hb hemoglobina; Hb +4d Hemoglobina al 4° día; Hb+30d Hemoglobina al 30° día; Δ Hb incremento de Hemoglobina; Respondedores= Incremento de Hb ≥1.5 g/dL del día 4 al 30 día del postoperatorio; Δ VCM: Incremento del Volumen Corpuscular Medio; TSAT Tasa Saturación de la Transferrina; TSAT Tasa Saturación de la Transferrina

Tabla VI. Resultados del tratamiento postoperatorio con hierro en pacientes con anemia severa y/o depósitos bajos de hierro.

Pacientes con anemia severa postoperatoria (n=23)			
	HCM (n=12)	HO(n=11)	p
Δ Hb [g/dl] ‡	2.4 ± 0.3	1.1 ± 0.4	0.018
Pacientes con anemia severa y depósitos bajos de hierro (n=19)			
	HCM (n=12)	HO (n=7)	p
Δ Hb [g/dl] ‡	2.6 ± 1.02	1.1 ± 1.23	0.017

Los datos se muestran en media ± desviación estándar
Resultados significativos ($P < 0.05$) impresos en negrita; Anemia severa $Hb < 10$ g/dl; Δ Hb incremento de Hemoglobina.

Figura 6. Evolución de la hemoglobina (Hb) (n=122)



Hb Hemoglobina; HCM Hierro Carboximaltosa; HO Hierro Oral. $p=0.07$

El hematocrito medio mostró una evolución similar a la Hb, con valores antes de la operación del 41,6% y disminuyendo al 31,5% a las 24 horas después de la cirugía,

posteriormente incrementándose en el día 30 a $35,7 \pm 1,1\%$ (grupo del HCM) y $33,0 \pm 1,4\%$ (grupo del HO).

5.2.3 Tasa de saturación de transferrina y ferritina séricas

La tasa de saturación de transferrina (TSAT) media fue significativamente más alta el día 30 en el grupo del hierro carboximaltosa, en comparación con los pacientes tratados con hierro oral ($p < 0,05$). El 87,5% de los pacientes del grupo de HCM habían corregido la ferropenia, o sea presentaban una TSAT normal ($>20\%$) al final del estudio frente al 35,1% del grupo de hierro oral ($p < 0,001$). Los niveles de ferritina a los 30 días fueron significativamente más altos en el grupo HCM que en el grupo HO ($p < 0,001$). Otro dato indirecto de la mejor corrección del déficit de hierro en el grupo HCM fue el aumento significativo del volumen corpuscular medio ($p = 0,009$) y la disminución del recuento plaquetar ($p = 0,001$) (Tabla V).

5.2.4 Respuesta al tratamiento en la cohorte de pacientes con depósitos bajos de hierro en el preoperatorio

Sesenta y ocho pacientes (56,7%) tenían depósitos de hierro bajo (ferritina <100 ng / ml) cuando se incluyeron en el estudio, 37 pacientes del grupo HCM (61,7%) y 31 del grupo de HO (50%). En esta cohorte de pacientes, tanto la Hb en el día 30, como el incremento de Hb desde el día 4 al día 30 fueron significativamente mayores en el grupo de HCM que en los pacientes tratados con hierro oral ($p = 0,01$ y $p = 0,03$ respectivamente) (Fig. 7). La normalización de la Hb (Hb > 12 g/dl) al final del estudio se alcanzó en un 40% de los pacientes del grupo del HCM y sólo en un 8% de los pacientes tratados con hierro oral ($p = 0,02$) (Tabla VII).

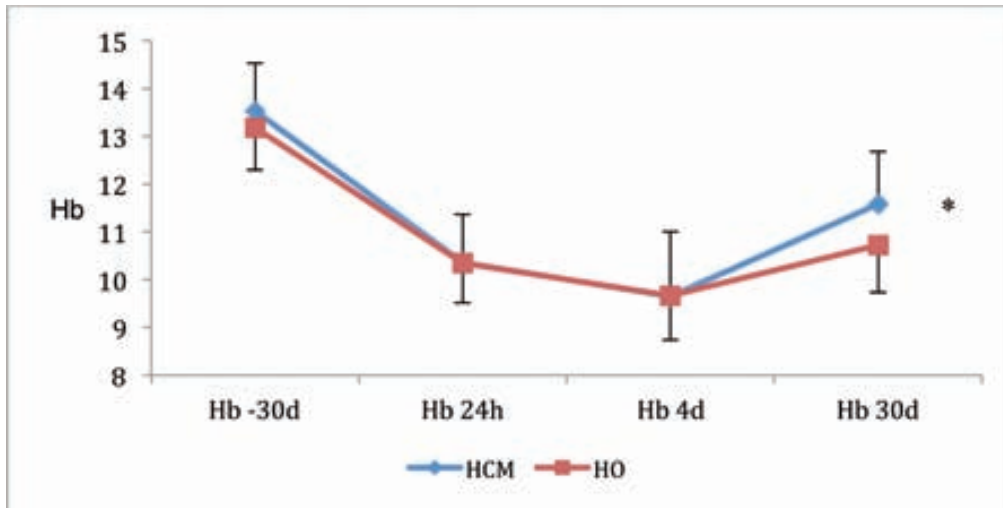
Tabla VII. Resultados del tratamiento postoperatorio con hierro en pacientes ferropénicos.

Pacientes con bajos depósitos de hierro preoperatoriamente (n=68)			
	HCM (n=37)	HO (n=31)	p
Hb 24 h post cirugía [†]	10.3 (1.0)	10.3 (0.8)	0.78
Hb Día 4 [g/dl]	9.5 (1.4)	9.6 (1.0)	0.75
Hb Día 30 [g/dl]	11.5 (1.1)	10.8 (1.0)	0.01
Δ Hb [g/dl] [‡]	1.9 (0.3)	1.2 (0.2)	0.03
Respondedores [n (%)] [§]	12 (40)	2 (8)	0.02
Δ VMC [fl] [‡]	3.3 (3.0)	2.1 (2.1)	0.15
Ferritina sérica [ng/ ml]	567 (241)	158 (95)	<0.001
TSAT [%]	28.2 (7.9)	21.9 (13.2)	0.07
EQ-5D			
‘actividades habituales’	1.9 (0.3)	2.1 (0.3)	0.026
‘ansiedad/depresión’	1.3 (0.6)	1.6 (0.7)	0.074

HCM Hierro carboximaltosa; HO Hierro Oral [†]Inicio de Randomización; [‡] Intervalo día 4 al día 30; resultados significativos ($P < 0.05$) impresos en negrita.

Hb Hemoglobina; Hb +4d Hemoglobina al 4º día; Hb+30d Hemoglobina al 30º día; Δ Hb incremento de Hemoglobina; §Respondedores= Incremento de Hb ≥ 1.5 g/dl del día 4 al 30 día del postoperatorio. Δ VMC: Incremento del Volumen Corpuscular Medio; TSAT Tasa Saturación de la Transferrina; EQ-5D Test de calidad de vida del grupo EuroQol.

Figura 7. Evolución de la Hb en pacientes con ferritina < 100 ng/ml (n=68)

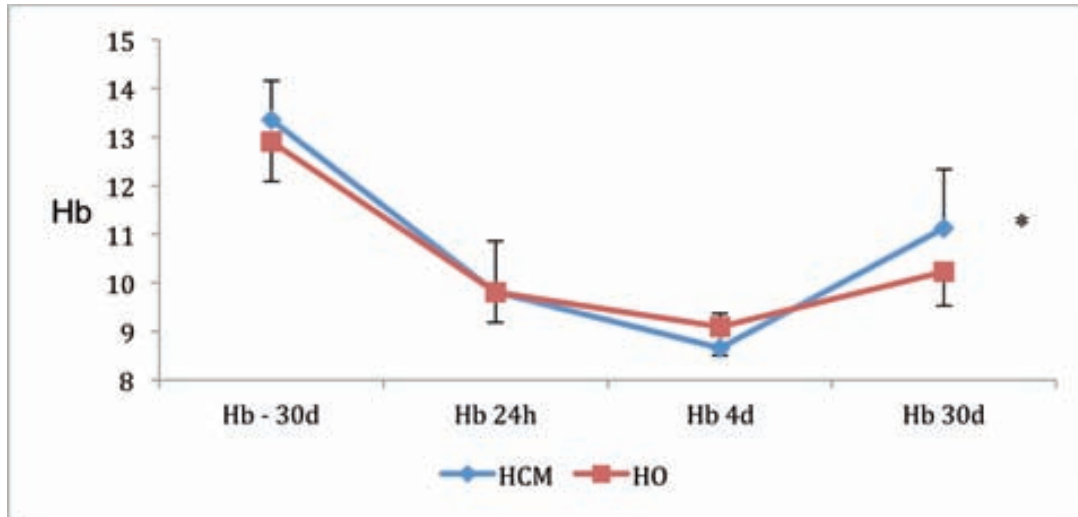


Hb Hemoglobina; HCM Hierro Carboximaltosa; HO Hierro Oral * $p=0.03$

5.2.5 Respuesta al tratamiento en la cohorte de pacientes con depósitos bajos de hierro en el preoperatorio y anemia severa

Existe un subgrupo de pacientes que preoperatoriamente presentaban unos depósitos bajos de hierro y a las 24 horas del postoperatorio una $Hb < 10 \text{ gr/dl}$ ($n = 19$). Los pacientes de este subgrupo que fueron tratados con HCM tuvieron una mejor recuperación de la Hb a los 30 días, respecto al grupo tratado con HO ($Hb 11,5 \pm 1 \text{ g/dl}$ frente al $10,8 \pm 1 \text{ g/dl}$ $p=0,017$) (Tabla VI, y Fig. 8).

Figura 8. Evolución de la Hb en pacientes con ferritina < 100 ng/ml y Hb < 10 g/dl (n=19).



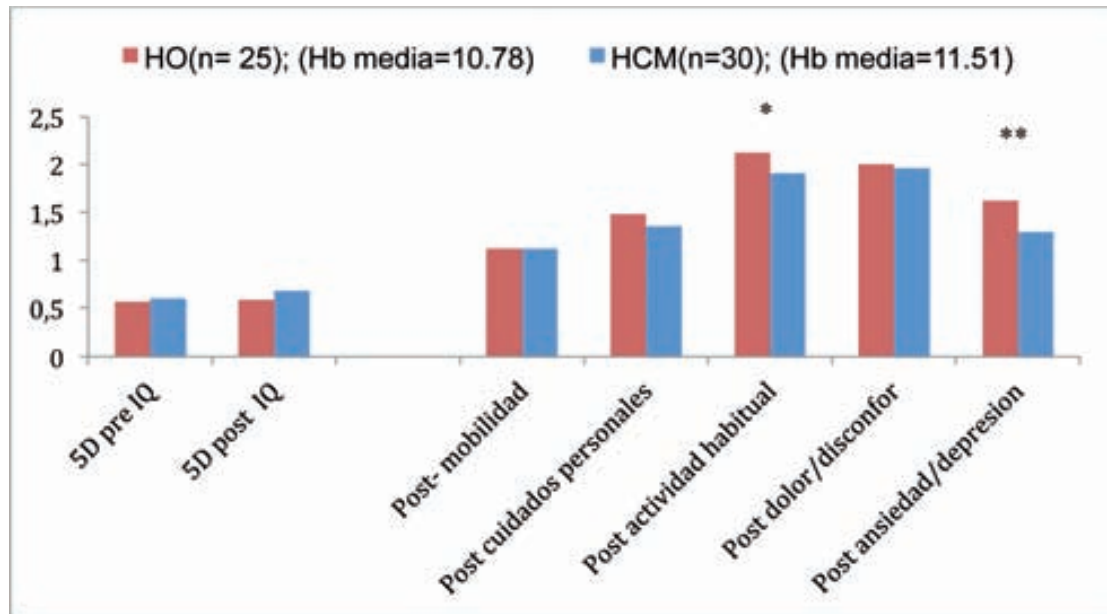
Hb Hemoglobina; HCM Hierro Carboximaltosa; HO Hierro Oral $p=0.017$

5.3 Calidad de vida y rendimiento físico

5.3.1 EuroQol 5D

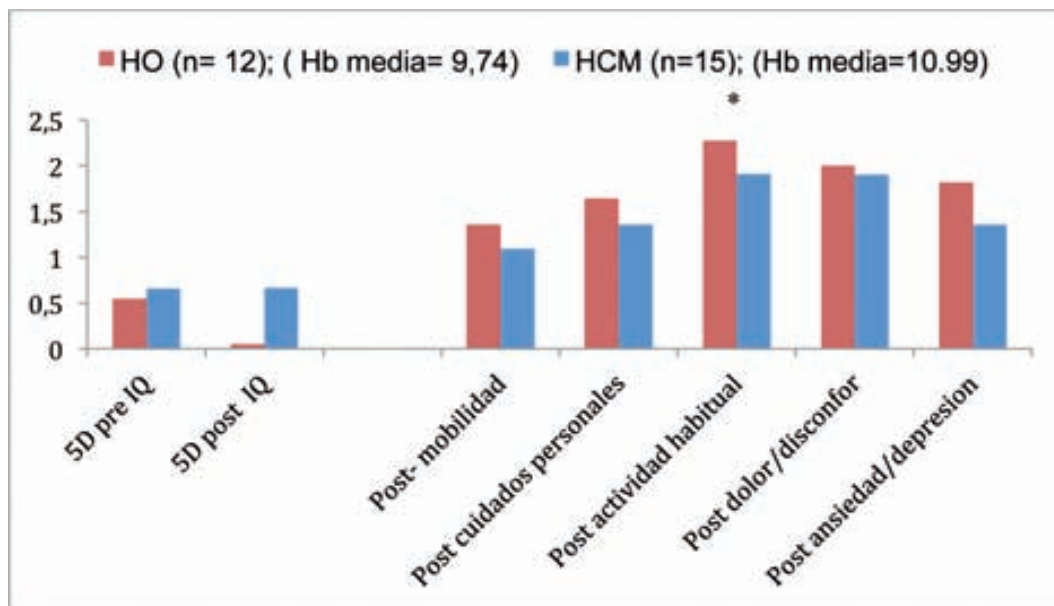
La puntuación EQ 5D total, así como la mayoría de los resultados parciales fueron similares entre los dos grupos de tratamiento al final del período de estudio *Tabla VII*. Sin embargo, en los pacientes con deficiencia de hierro previa a la cirugía (ferritina < 100 ng / ml), el tratamiento con HCM mostró mejores puntuaciones en "actividades habituales" y en "ansiedad / depresión" al final del estudio ($p=0.024$ y $p=0.074$ respectivamente) (*Tabla VII, Fig. 9*). También se observó que en los pacientes con anemia postoperatoria grave (Hb < 10 g / dl) que recibieron tratamiento HCM tenían mejores puntuaciones secundarias para "actividades habituales" al final del estudio (1,91 frente 2,27, $p = 0,04$) (*Fig. 10*).

Figura 9. Evolución del EuroQol-5D en pacientes con ferritina < 100 ng/ml.



* Actividades habituales $p=0.026$; ** Ansiedad/depresión $p=0.074$

Figura10. Evolución del EuroQol-5D en pacientes con hemoglobina < 10 g/dl



Pre IQ: Pre Intervención quirúrgica; Post IQ: Post Intervención quirúrgica

* Post actividad habitual $p=0.042$

5.3.2 Prueba de Barthel y el Test de la marcha de 6 minutos

Resultados de la prueba de Barthel y la 6-MWT fueron similares entre los grupos de tratamiento en la inclusión del estudio y al final del período de estudio (*Tabla II y VIII*), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla VIII. Resultados de las pruebas funcionales tras tratamiento postoperatorio con hierro endovenoso frente al hierro oral.

	HCM (N=60)	HO (N=62)	p
Estancia hospitalaria [d]	7.9±1.7	7.6±0.9	0.5
Test de Barthel	92.6±6.2	93.0±8.0	0.7
6MWT +30 días	127.2±40.8	128.5±44.3	0.8

Los datos se muestran en media ± desviación estándar o número.

HCM Hierro carboximaltosa; HO Hierro Oral

6-MWT Test de la marcha 6 minutos; EQ-5D Test de calidad de vida del grupo EuroQol

5.4 Pérdidas sanguíneas calculadas y tasa transfusional

Las pérdidas sanguíneas calculadas fueron de 1.785 ml en el grupo del HCM y de 1.640 ml en el grupo del HO, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Globalmente, se transfundió a un total de 5 pacientes (4%): 3 del grupo del HCM y 2 del grupo del HO. Tampoco hubo diferencias significativas en la tasa transfusional entre los dos grupos de tratamiento.

5.5 Exposición y tolerancia al hierro endovenoso

La dosis media total de hierro intravenosa administrada fue de 884 ± 125 mg por paciente. La dosis oral de hierro prevista fue de 2,4 g (100 mg al día desde el día 7 al 30).

Un 33% de los pacientes presentaron un acontecimiento adverso (*Tabla IX*). Los eventos fueron casi en su totalidad leves o moderados, y ninguno de ellos fueron considerados directamente relacionados con el fármaco del estudio. Las alteraciones relacionadas con la herida quirúrgica (dehiscencia, celulitis,..) fueron los eventos adversos más frecuentes, seguido por el aumento transitorio de las transaminasas y las infecciones de orina, sin mostrar diferencias significativas entre los dos grupos. Una reacción alérgica (rash cutáneo) y una hipotensión grave fueron descritas en el grupo de HO y una flebitis en el grupo de HCM. La PCR media a los 30 días era menor de 1mg/dl en ambos grupos de tratamiento, aunque en el 26% de los pacientes tratados con HCM y el 19% de los pacientes tratados con HO persistía una PCR > 1 mg/dl, sin mostrar diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.4$) (*Tabla V*).

Entre los acontecimientos adversos severos, (sin relación con la administración del hierro) nos encontramos con una colangitis en un paciente con Síndrome de Caroli desconocida preoperatoriamente. Se trata de un trastorno congénito poco frecuente que se caracteriza por la presencia de una dilatación segmentaria multifocal de los conductos biliares intrahepáticos, sin otras anomalías hepáticas aparentes. Se presenta a cualquier edad con colangitis bacteriana recurrente, piedras biliares que provocan dolor biliar o episodios de pancreatitis y afecta principalmente a mujeres. Tanto la anestesia como la cirugía pueden ser un desencadenante.

Otra complicación grave, posiblemente no relacionada con el tratamiento, fue una trombosis venosa profunda en el grupo de HCM, así como una fractura de tibia en el

grupo de HO (*Tabla IX*). Todos los acontecimientos adversos graves se resolvieron con el tratamiento médico habitual.

Tabla IX. Eventos adversos.

	HCM (N=60) n (%)	HO (N=62) n (%)
Evento Adverso (EA)(total)	20 (33)	20 (32)
. Relacionado	0	0
Evento Adverso moderado	18 (30)	19 (30)
EA (≥5% pacientes):		
. Alteraciones herida	7 (11)	11 (17.7)
. Infección urinaria	3 (5)	0 (0)
. Transaminitis	4 (6.6)	3 (4.8)
Evento Adverso grave	2 (3.3)	1 (1.6)
. Colangitis	1(1,6)	0
. TVP	1(1.6)	0
. Fractura de Tibia	0	1(1.6)

*Muestra el número de eventos y el porcentaje de pacientes; no ha presentado diferencias entre las distintas categorías de efectos secundarios
HCM Hierro Carboximaltosa HO Hierro Oral
EA Evento Adverso; TVP Trombosis Venosa Profunda*

6 DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman que los pacientes no anémicos sometidos a artroplastia total de rodilla presentan un alto riesgo de desarrollar anemia postoperatoria (76%) debida sobre todo al sangrado periquirúrgico. Los pacientes tratados con una dosis de hierro carboximaltosa tuvieron un aumento de la hemoglobina del 4º al 30 día del postoperatorio superior a los tratados con hierro oral, especialmente aquellos pacientes con depósitos bajos de hierro. En este subgrupo, el doble de pacientes habían corregido la anemia al mes de la cirugía.

La anemia postoperatoria se produce sobre todo por sangrado, aunque el estado inflamatorio producido por la agresión quirúrgica contribuye bloqueando la eritropoyesis durante un tiempo. Se calcula que las pérdidas de sangre en esta cirugía son entre 1800-2000ml (72), aunque en este estudio la pérdida calculada ha sido de 1700 ml. Esto implica una caída media de la Hb de entre 3 y 4 puntos al 4º día de la cirugía (1). Se estima que por cada gramo de Hb se pierden 150 mg de hierro, lo que supone unos 500-600 mg, que sería la dosis mínima para reponer las pérdidas.

Durante décadas el tratamiento habitual de la anemia severa y el sangrado ha sido la transfusión, pero cada vez está más claro que esta aumenta las complicaciones postoperatorias y la mortalidad. Por ello en los últimos años se han desarrollado programas que permiten minimizar la transfusión y así mejorar la evolución de los pacientes y que en la literatura anglosajona se han llamado “*Patient Blood Management*” (PBM) (27,72, 73). El PBM se estructura en 3 pilares y *el primero* consiste en la optimización de la propia masa eritrocitaria que se pueden implementar en tres momentos de la cirugía el preoperatorio, el intraoperatorio y el postoperatorio. *El segundo pilar* es minimizar las pérdidas y *el tercero* reducir el umbral transfusional. En nuestro centro disponemos de un programa de PBM para la cirugía ortopédica mayor que incluye un protocolo de optimización de la anemia preoperatoria (*Anexo 11.5*) con

hierro endovenoso y/o eritropoyetina, dependiendo del tipo de anemia, junto con medidas de minimización del sangrado (antifibrinolíticos, anestesia espinal, recuperador postoperatorio) y un umbral transfusional restrictivo (<8 g/dl), lo que ha propiciado que la tasa de transfusión alogénica en las PTR en nuestro centro sea muy bajo (5-7%). Sin embargo, todas estas medidas no han evitado que los pacientes desarrollen anemia postoperatoria. En nuestra serie el 76% de los pacientes estaban anémicos a las 24 h (grupo de estudio que ha sido randomizado para tratar la anemia postoperatoria), y cerca del 90% al 4º día, es decir, los pacientes que no estaban anémicos a las 24 h lo acababan estando a los pocos días, a pesar de que ningún paciente llegó anémico a la cirugía. Como en nuestro caso, Kotze y cols. (31) han publicado recientemente un estudio en prótesis de cadera y rodilla que compara un grupo en el que se aplica un programa de PBM desde el preoperatorio frente a un grupo control sin aplicación de PBM. El protocolo incluye el tratamiento de la anemia preoperatoria con hierro endovenoso y EPO, según el tipo de anemia. Se minimiza el sangrado utilizando cuando es posible, anestesia regional, ácido tranexámico e hipotensión controlada, y se utiliza un umbral transfusional restrictivo. Este trabajo muestra no sólo una reducción significativa de la transfusión sino que demuestra una reducción de la estancia hospitalaria, los reingresos y consecuentemente los costes.

Por otro lado, los estudios de artroplastias de cadera y rodilla en los que no se ha implementado un programa de ahorro de sangre, la prevalencia de anemia postoperatoria es parecida a la nuestra, pero el índice transfusional es mucho más alto. Por ejemplo, en el estudio de Saleh (27) de 1.322 artroplastias de cadera y rodilla el índice transfusional era del 42% y en el de Muñoz (20), del 30%. En esta situación, la principal ventaja del tratamiento de la anemia postoperatoria sería la reducción de la transfusión alogénica.

Para sustituir a la transfusión en el tratamiento de la anemia postoperatoria se ha utilizado hierro oral, pero la evidencia científica muestra una escasa eficacia de este tratamiento durante las primeras semanas del postoperatorio de cirugía mayor (8, 77). De hecho el documento Sevilla sobre la evidencia científica de las diferentes alternativas a la transfusión (78), se desaconseja el tratamiento con hierro oral en el postoperatorio con un grado de recomendación 1B.

Los estudios publicados sobre la eficacia del hierro endovenoso para la corrección de la anemia postoperatoria son pocos, en su mayoría observacionales y retrospectivos, centrándose más en la reducción de la transfusión de sangre alogénica (21, 56) que en la mejoría de la anemia y de su influencia en el rendimiento físico y la calidad de vida del paciente. En el trabajo de Muñoz y cols. (56) en pacientes de cirugía ortopédica mayor tratados con 600 mg de hierro endovenoso postoperatorio, obtienen una reducción de la transfusión alogénica del 84% al 46%, y en un estudio posterior en PTR con un índice transfusional del 30% consiguen una reducción hasta el 9%, con la misma dosis, aunque en los casos que tenían $Hb < 13g/dl$ recibían una dosis de EPO el mismo día de la cirugía.

En cambio el estudio de Bernière y cols. (79) de tratamiento de la anemia postoperatoria en cirugía espinal en niños que presentaban hemoglobina $< 9g/dl$ (anemia severa), conseguían un aumento de la hemoglobina postoperatoria de 0,36 g/dl al día en los tratados con hierro endovenoso comparado con un incremento de 0.25 g/dl al día en los niños tratados con hierro oral. Del mismo modo, el trabajo de Armand Ugon y cols. (80) con hierro endovenoso (hierro sacarato) en pacientes anémicas severas post hemorragia tras cesárea, encontraron un incremento de $2,1 \pm 1,7g/dl$ frente a un $-0.6 \pm 1.2 g/dl$ en las pacientes tratadas con hierro oral, a la semana de su administración, sin evidenciarse ningún efecto secundario.

El objetivo de nuestro estudio se centraba en mejorar la hemoglobina postoperatoria con un tratamiento distinto a la transfusión, para conseguir acelerar la recuperación funcional y mejorar la capacidad para la rehabilitación de los pacientes operados de PTR. Existe la convicción poco objetivada, de que en los pacientes, especialmente los ancianos, un nivel de hemoglobina moderadamente bajo (alrededor de 8 g/dl) retrasa el alta y la recuperación. Sin embargo, existen resultados controvertidos en la literatura sobre si el nivel postoperatorio de hemoglobina influye en el rendimiento físico y la capacidad de esfuerzo. La mayoría de los estudios con este objetivo tienen un pequeño tamaño muestral y la valoración de los test de calidad de vida y esfuerzo, así como la Hb, son realizados en momentos distintos del postoperatorio. Vuille-Lessard y cols. (48) no encontraron asociación entre la anemia moderada y el deterioro funcional o la calidad de vida en el postoperatorio inmediato en las artroplastias de rodilla. En cambio Conlon y cols. (49) encontraron una correlación positiva entre los niveles de hemoglobina al alta y la calidad de vida a los 2 meses de la artroplastia primaria de cadera. En el reciente estudio FOCUS de Carson y cols. (25) sobre transfusión restrictiva frente a la liberal en pacientes ancianos con factores de riesgo cardiovascular sometidos a cirugía de cadera, concluyeron que no existía ninguna diferencia en la capacidad de deambulacion independiente, en los primeros 60 días de seguimiento. Este trabajo prospectivo, randomizado y amplio de 2.000 pacientes no tenía como objetivo principal la valoración de la capacidad de esfuerzo de acuerdo con el nivel de Hb, sólo mostraba, de manera poco precisa, que una transfusión con umbral restrictivo no influía en la capacidad para el alta o la deambulacion.

Por otro lado, no sólo la anemia se relaciona con la capacidad de esfuerzo sino también la ferropenia puede estar implicado en este aspecto. Como ya ha sido ampliamente estudiado, el hierro no solo es parte fundamental de la Hb sino también de la

mioglobina. Por ello, los pacientes ferropénicos, aún sin anemia, pueden experimentar fatiga y dificultad para concentrarse. En un estudio reciente de Favrat B y cols. (81) en mujeres pre-menopáusicas con fatiga y deficiencia de hierro pero hemoglobina normal o límite (≥ 11.5 g / dl), demostraron que la administración de una única dosis de 1000 mg de hierro carboximaltosa mejoraba la fatiga, calidad de vida y la función cognitiva comparada con el grupo placebo.

Como hemos comentado anteriormente, la pérdida de sangre supone también una cuantiosa pérdida de hierro y es importante remarcar que más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio, aunque no estaban anémicos en la visita preoperatoria, tenían bajos niveles de hierro. Sabemos que cada ng/dl de ferritina equivale a 8-10 mg de hierro almacenado por lo que, para recuperarse de la anemia postoperatoria con las reservas de hierro almacenado, se necesita una ferritina superior a 60 ng/dl para no agotar las reservas. Ésta es, presumiblemente, la razón principal de por qué el subgrupo de pacientes con niveles de ferritina inferiores a 100 ng/dl mostró una respuesta significativamente mejor con hierro intravenoso. En nuestro trabajo, estos pacientes presentaron un incremento significativo de la Hb postoperatoria de casi 2 puntos, en el grupo tratado con HCM, comparado con un incremento de sólo 1 punto en los tratados con hierro oral. Los pacientes con déficit de hierro que desarrollaron una anemia postoperatoria grave (niveles de hemoglobina por debajo de 10 g / dl a las 24h) obtuvieron un mayor beneficio del tratamiento con HCM, consiguiendo un incremento de la Hb a los 30 días significativamente superior (2.4 g/dl). Sin embargo, el número de pacientes de este subgrupo es bastante bajo, probablemente debido a la implementación del programa de ahorro de sangre para las artroplastias de cadera y rodilla en nuestro hospital. Por ello suponemos que en centros donde no se optimiza preoperatoriamente los pacientes intervenidos de PTR, la administración de hierro endovenoso no solo

puede reducir de manera eficaz la transfusión, sino que también pueden mejorar de manera significativa y precoz la anemia postoperatoria.

Cuando valoramos la relación entre el tratamiento de la anemia postoperatoria con HCM y la capacidad de esfuerzo, encontramos que las puntuaciones del test de calidad de vida no cambiaron entre el período pre y postoperatorio, ni fueron distintas entre los grupos de tratamiento (HCM vs HO), al ser analizadas de manera global. Sólo encontramos diferencias significativas en las categorías del *EQoL-5D* para "*actividades habituales*" y "*ansiedad/depresión*" en el subgrupo de pacientes con ferritinas preoperatorias < 100 ng/ml tratados con HCM frente al HO, en el postoperatorio. Esto demuestra que cuando más necesario es el tratamiento, anemia severa y ferropenia, no sólo se consigue mejor respuesta al hierro sino que esta puede incidir de manera más clara en la rehabilitación.

Escogimos el *Test de la marcha a los 6 minutos* de acuerdo con la bibliografía consultada, como test más adecuado para evaluar la posible influencia del HCM en el rendimiento físico en respuesta a la mejora de la anemia postoperatoria. Sin embargo, nos encontramos con una mala tolerancia a la prueba, no solo en el preoperatorio, sino también en el postoperatorio a los 30 días, donde el dolor en este tipo de cirugía fue el principal factor limitante de la distancia a caminar. Quizá la realización del test más alejado de la cirugía nos hubiera proporcionado mejor rendimiento. Por lo tanto, el estudio del *test de la marcha a los 6 minutos* no resultó ser una buena medida del rendimiento físico (performance) en relación al tratamiento de la anemia postoperatoria para este tipo de cirugía.

Una ventaja del tratamiento con hierro endovenoso frente al hierro oral es que nos permite corregir la anemia por déficit funcional de hierro que se produce en los procesos inflamatorios, ya que se une directamente a la transferrina hasta la médula

ósea. El hierro endovenoso, especialmente las moléculas de alto peso molecular como el HCM, se caracterizan por poder dar altas dosis en una sola administración con una muy buena tolerancia clínica (36) y bajo riesgo de reacción por hierro libre. Por ello, el hierro carboximaltosa pensamos que era una buena opción para la corrección rápida de la anemia secundaria al sangrado agudo en el contexto del estado inflamatorio del postoperatorio inmediato de la cirugía de prótesis total de rodilla. Este estudio mostró una mejor capacidad del HCM para la corrección de la ferropenia en comparación con el hierro oral, ya que una mayor proporción de pacientes presentaban valores de saturación de transferrina normales a los 30 días del postoperatorio.

Otro beneficio adicional posible está en la relación de la ferropenia con la competencia inmunológica. Izuel Rami M y cols. (82) realizaron un estudio prospectivo en cirugía de cadera (fractura de fémur) donde incluyeron a 300 pacientes y estudiaron los factores de riesgo de presentar infección nosocomial. Demostraron que un 26% de los pacientes presentaron infección nosocomial (principalmente infección urinaria), siendo mayor el riesgo en pacientes con anemia y ferropenia y en aquellos que a los que se les había realizado una transfusión. Por ello la corrección de ferropenia con hierro endovenoso nos puede ayudar a corregir la anemia, evitar el riesgo de infección nosocomial y disminuir los requerimientos transfusionales (20).

El tratamiento postoperatorio con hierro endovenoso fue bien tolerado y los escasos eventos adversos recogidos, estuvieron relacionados más con el procedimiento quirúrgico o las comorbilidades de los pacientes, que con el tratamiento con hierro. Debemos remarcar que dichos eventos adversos (*Tabla IX*) se registraron sistemáticamente sólo durante la fase de hospitalización, es decir, antes de la iniciación del tratamiento con hierro oral. Esto es una limitación de nuestro estudio, ya que desde el alta hasta la visita de rehabilitación el día 30 (cierre del ensayo clínico) se recogieron

sólo los eventos referidos espontáneamente por los pacientes en las visitas al traumatólogo y rehabilitador, y las alteraciones de la herida. Las posibles molestias gastrointestinales relacionadas con el tratamiento con hierro oral no se interrogaron ni se registraron sistemáticamente. Se sabe que la incidencia de intolerancia gastrointestinal es superior al 20-30% (83) y presumiblemente este factor hubiera desequilibrado la prevalencia de efectos adversos entre grupos.

La ausencia de reacciones alérgicas en el grupo hierro carboximaltosa confirma la baja inmunogenicidad de los preparados de hierro sin dextrano (84, 85).

Destacamos que en el grupo tratado con hierro carboximaltosa endovenoso observamos una mayor tendencia a infecciones nosocomiales leves, aunque no de manera significativa respecto al grupo control. Sin embargo, en el subgrupo con niveles preoperatorios de ferritina bajo no hubo ningún caso de infección. Creemos que debemos de ser cautos con una administración sistemática de hierro endovenoso en el postoperatorio cuando la indicación no es la recomendada en ficha técnica (anemia y/o ferropenia) porque podríamos, presumiblemente, aumentar el riesgo de infección.

En resumen:

- Los pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla, a pesar de operarse en un centro con un programa de ahorro de sangre bien implementado que corrige o previene la mayoría de los casos de anemia preoperatoria, tienen un alto riesgo de desarrollar anemia postoperatoria (75.8%).

- El tratamiento con hierro carboximaltosa postoperatorio corrige con más eficacia la anemia postoperatoria y la ferropenia, que el tratamiento con hierro oral, aunque con escasa incidencia en el rendimiento físico y en la calidad de vida

- Los pacientes con bajas reservas de hierro antes de la cirugía y / o con anemia postoperatoria significativa ($Hb < 10g/dl$) el día después de la cirugía, obtienen mayor

beneficio del tratamiento con hierro endovenoso que con hierro oral, la administración endovenosa de hierro sí mejora la calidad de vida.

7 APLICABILIDAD CLÍNICA

Los resultados de nuestro estudio confirman que el hierro endovenoso en el postoperatorio de la cirugía ortopédica puede acelerar la corrección de la anemia postoperatoria, en especial en aquellos centros que tienen un programa de optimización de la anemia preoperatoria. Este trabajo nos muestra que la subpoblación de pacientes con bajos depósitos de hierro o anemia más severa son los que puede beneficiarse realmente del tratamiento con una dosis de hierro endovenoso carboximaltosa postoperatoria y no sólo mejorar la anemia de manera más precoz sino conseguir incidir en la calidad de vida.

8 LIMITACIONES

- Todos los pacientes entraron en un programa de ahorro de sangre con optimización de la anemia preoperatoria, por lo que ninguno de ellos presentó anemia previa a la cirugía. Esta es la razón por la que nuestros resultados no son tan demostrativos comparados con otros estudios sin optimización preoperatoria, ya que la población que se puede beneficiar más del hierro endovenoso es mucho menor.
- El *test de la marcha* (6MWT) en pacientes con dolor tanto previo a la artroplastia como tras la cirugía, no resulta útil para discriminar la mejora de la capacidad de esfuerzo.
- Los eventos adversos recogidos desde el alta hasta la visita de rehabilitación el día 30 (cierre del ensayo clínico) fueron sólo los referidos espontáneamente por los pacientes en las visitas al traumatólogo y rehabilitador. Las posibles molestias gastrointestinales relacionadas con el tratamiento con hierro oral no se interrogaron ni se registraron sistemáticamente.

9 CONCLUSIONES

9.1 Conclusiones sobre la hipótesis del trabajo o conclusión principal.

- . El hierro endovenoso carboximaltosa en una sola administración a las 24 horas de la cirugía corrige mejor la anemia postoperatoria que el tratamiento con hierro oral.

9.2 Conclusiones sobre el objetivo principal

- . El tratamiento postoperatorio con hierro endovenoso carboximaltosa corrige la anemia postoperatoria en pacientes operados de prótesis total de rodilla unilateral.

9.3 Conclusiones sobre los objetivos secundarios

- . El tratamiento postoperatorio con hierro carboximaltosa no influye en la rehabilitación de las artroplastias de rodilla.
- . El tratamiento postoperatorio con hierro carboximaltosa mejora únicamente las puntuaciones para "*actividades habituales*" y "*ansiedad/depresión*" en los pacientes que presentan ferropenia preoperatoria; y para "actividades habituales" en pacientes con anemia grave en el postoperatorio.
- . El hierro carboximaltosa resulta ser un tratamiento seguro ya que ningún paciente presentó efectos adversos importantes atribuibles al fármaco.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Lasocki S, Krauspe R, Mezzacasa A, von Heymann C, Spahn DR. Postoperative anaemia and the need for effective patient blood management (PBM) are major concerns in elective orthopaedic surgery – a multicentre observational study (PREPARE):6AP3-2. *Eur J of Anaesthesiol.* 2012;29:97-8.
2. Muñoz M, Molero S, García-Erce JA. Fisiopatología del metabolismo del hierro y sus implicaciones en la anemia perioperatoria *Anemia.* 2008;1:47-60.
3. Bisbe E, Lamsfus J, Castillo J, Ruiz A, Santiveri X, Escolano F. Prevalencia de anemia y de alteración de los parámetros hematológicos en pacientes ancianos programados para cirugía ortopédica mayor. *Anemia.* 2008;1:22-30.
4. Bisbe E, Castillo J, Sáez M, Santiveri X, Ruiz A, Muñoz M. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective orthopedic surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine.* 2008;10(4):166-73.
5. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology.* 2010;113(2):482-95.
6. 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:58S-69S.
7. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *British J of Surg.* 1998;85(1):41-5.
8. Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(2):213-7.

9. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV, et al. [The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An update on the Seville Document]. *Med Intensiva*. 2013;37(4):259-83.
10. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev*. 2006;20(4):273-82.
11. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):283-92.
12. Sabate S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *British J of Anaesth*. 2011;107(6):879-90.
13. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007;297(22):2481-8.
14. Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, Mahler S, Dalen T, Rouwet E, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(4):249-57.
15. Garcia-Erce JA, Cuenca J, Martinez F, Cardona R, Perez-Serrano L, Munoz M. Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from post-operative anaemia after knee replacement surgery. *Transfus Med*. 2006;16(5):335-41.

16. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion*. 2004;44(10):1447-52.
17. Garcia-Erce JA, Cuenca J, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang*. 2005;88(4):235-43.
18. Na HS, Shin SY, Hwang JY, Jeon YT, Kim CS, Do SH. Effects of intravenous iron combined with low-dose recombinant human erythropoietin on transfusion requirements in iron-deficient patients undergoing bilateral total knee replacement arthroplasty. *Transfusion*. 2011;51(1):118-24.
19. Muñoz M, Breyman C, Garcia-Erce JA, Gomez-Ramirez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2008;94(3):172-83.
20. Muñoz M, Gomez-Ramirez S, Martin-Montanez E, Pavia J, Cuenca J, Garcia-Erce JA. Perioperative intravenous iron: an upfront therapy for treating anaemia and reducing transfusion requirements. *Nutricion hospitalaria*. 2012;27(6):1817-36.
21. Muñoz M, Gomez-Ramirez S, Cuenca J, Garcia-Erce JA, Iglesias-Aparicio D, Haman-Alcober S, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion*. 2014;54(2):289-99.
22. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD002042.

23. Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD002042.
24. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD002042.
25. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2453-62.
26. Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med.* 2003;115(2):104-10.
27. Carson JL, Terrin ML, Jay M. Anemia and postoperative rehabilitation. *Can J Anaesth.* 2003;50(6 Suppl):S60-4.
28. Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *British J of Anaesth*2008;100(5):599-604.
29. Saleh E, McClelland DB, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *British J of Anaesth.* 2007;99(6):801-8.
30. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1367-76.
31. Kotze A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or

- knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *British J of Anaesth.* 2012;108(6):943-52.
32. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. *British J of Anaesth.* 2012;109(1):55-68.
33. Spahn DR, Moch H, Hofmann A, Isbister JP. Patient blood management: the pragmatic solution for the problems with blood transfusions. *Anesthesiology.* 2008;109(6):951-3.
34. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet.* 2013;381(9880):1855-65.
35. Organización Mundial de la Salud.: CE146/INF/7 63.a Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA63.12. En: Disponibilidad sycdlps, 18 Jun del 2010 2014; Disponible en:<http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/CE146-INF-7-s.pdf>.
36. Bisbe E, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI, Munoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *British J of Anaesth.* 2011;107(3):477-8.
37. Bisbe E, Molto L. Pillar 2: minimising bleeding and blood loss. *Best practice & research Clinical anaesthesiology.* 2013;27(1):99-110.
38. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology.* 2006;105(5):1034-46.
39. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 2009;123(5):687-96.

40. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(9):1742-52.
41. Amin A, Watson A, Mangwani J, Nawabi D, Ahluwalia R, Loeffler M. A prospective randomised controlled trial of autologous retransfusion in total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(4):451-4.
42. Moonen AF, Knoors NT, van Os JJ, Verburg AD, Pilot P. Retransfusion of filtered shed blood in primary total hip and knee arthroplasty: a prospective randomized clinical trial. *Transfusion.* 2007;47(3):379-84.
43. Abuzakuk T, Senthil Kumar V, Shenava Y, Bulstrode C, Skinner JA, Cannon SR, et al. Autotransfusion drains in total knee replacement. Are they alternatives to homologous transfusion? *Int Orthop.* 2007;31(2):235-9.
44. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA.* 1968;203(3):201-4.
45. Godil SS, Parker SL, Zuckerman SL, Mendenhall SK, Devin CJ, Asher AL, et al. Determining the quality and effectiveness of surgical spine care: patient satisfaction is not a valid proxy. *Spine J.* 2013;13(9):1006-12.
46. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
47. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine.* 2001;33(5):337-43.
48. Vuille-Lessard E, Boudreault D, Girard F, Ruel M, Chagnon M, Hardy JF. Postoperative anemia does not impede functional outcome and quality of life early after hip and knee arthroplasties. *Transfusion.* 2012;52(2):261-70.

49. Conlon NP, Bale EP, Herbison GP, McCarroll M. Postoperative anemia and quality of life after primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg.* 2008;106(4):1056-61, table of contents.
50. Robertsson O, Bizjajeva S, Fenstad AM, Furnes O, Lidgren L, Mehnert F, et al. Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. *Acta Orthop.* 2010;81(1):82-9.
51. Singh JA, Vessely MB, Harmsen WS, Schleck CD, Melton LJ, 3rd, Kurland RL, et al. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):898-904.
52. Escolano F, Hervas C, Canet J, Sabate S, Mabrock MM, Soler E. [Anesthesias for the youngest and the oldest: pediatric and geriatric practice in Catalonia, Spain]. *Medicina clinica.* 2006;126 Suppl 2:62-7.
53. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(12):777-8.
54. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB. Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion.* 2000;40(4):457-60.
55. Singh S, Gudzenko V, Fink MP. Pathophysiology of perioperative anaemia. *Best practice & research Clinical anaesthesiology.* 2012;26(4):431-9.
56. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. *British J of Anaesth.* 2012;108(3):532-4.
57. Munoz M, Garcia-Erce JA, Cuenca J, Bisbe E, Naveira E, Awge. On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus.* 2012;10(1):8-22.

58. Bisbe E. Role of iron replacement in the management of preoperative anemia. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2012;12:150-6.
59. Bisbe E, Rodriguez C, Ruiz A, Saez M, Castillo J, Santiveri X. [Preoperative use of intravenous iron: a new transfusional therapy]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005;52(9):536-40.
60. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Perez-Serrano L, Herrera A, Munoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion*. 2006;46(7):1112-9.
61. 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.
62. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2013.
63. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6329):1607-8.
64. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *British Journal Anaesth*. 2011;106(1):13-22.
65. Bisbe E MM. Management of preoperative anemia. *NATA Consensus statements*. *ISBT Science Series*. 2012;7:283-7.

66. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol.* 2004;76(1):74-8.
67. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial.* 2000;13(6):381-4.
68. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):267-78.
69. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1182-92.
70. Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, Speed K, Bagga T. Treatment of anaemia after joint replacement. A double-blind, randomised, controlled trial of ferrous sulphate versus placebo. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(1):31-3.
71. Basora M. Cálculo de las necesidades transfusionales. En *Alternativas transfusionales perioperatorias*. Ed: Bisbe E, Castaño J, Castillo J, Escolano F, García J. Grupo Editorial Entheos SL. Madrid. 2003. Cap ; pag 31-36.
72. Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion.* 1997;37(10):1070-4.
73. Herdman M, Badia X, Berra S. [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten Primaria.* 2001;28(6):425-30.
74. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J.* 1976;1(6013):822-3.

75. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119(1):256-70.
76. Cid-Ruzafa J, Damian-Moreno J. [Disability evaluation: Barthel's index]. *Revista Española de salud publica*. 1997;71(2):127-37.
77. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *Journal Bone Joint Surgery Am*. 2010;92(2):265-9.
78. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV, et al. [The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An update on the Seville Document]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013;60(5):263 e1- e25.
79. Berniere J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. [Intravenous iron in the treatment of postoperative anemia in surgery of the spine in infants and adolescents]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1998;84(4):319-22.
80. Armand-Ugon R, Cheong T, Matapandewu G, Rojo-Sanchis A, Bisbe E, Munoz M, et al. Efficacy of intravenous iron for treating postpartum anemia in low-resource African countries: a pilot study in Malawi. *Journal Women Health*. 2011;20(1):123-7.
81. Favrat B, Balck K, Breyman C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, et al. Evaluation of a Single Dose of Ferric Carboxymaltose in Fatigued, Iron-Deficient Women - PREFER a Randomized, Placebo-Controlled Study. *PloS one*. 2014;9(4):e94217.
82. Izuel Rami M, Garcia Erce JA, Gomez-Barrera M, Cuenca Espierrez J, Abad Sazatornil R, Rabanaque Hernandez MJ. [Relationship between allogeneic blood transfusion, iron deficiency and nosocomial infection in patients with hip fracture]. *Medicina clinica*. 2008;131(17):647-52.

83. Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney international Supplement*. 1999;69:S61-6.
84. Bailie GR, Horl WH, Verhoef JJ. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(5):267-75.
85. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):378-82.

11.1 Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

EFICACIA DEL HIERRO INTRAVENOSO CARBOXIMALTOSA PARA LA CORRECCIÓN DE LA ANEMIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES DE PROTESIS DE RODILLA

Nos gustaría que considerara su participación en este estudio prospectivo. Por favor, lea atentamente la siguiente información y tómese el tiempo necesario para decidir si desea o no participar. Gracias de antemano por la lectura de este documento.

La anemia postoperatoria principalmente es secundaria al sangrado de la cirugía y esta anemia puede que condicione su rehabilitación y su incorporación a su actividad habitual. El tratamiento con transfusión de sangre se reserva a los casos estrictamente necesarios debido a los riesgos de la misma. En los pacientes estables el hierro es el tratamiento de elección, sobre todo cuando la causa de la anemia es el déficit de hierro o el sangrado. Sin embargo se ha visto que la administración del hierro con pastillas no es eficaz la primera semana del postoperatorio, porque existe un bloqueo de su absorción ocasionado por la inflamación. En los últimos años se ha demostrado que el tratamiento con hierro endovenoso mejora eficazmente la anemia en los pacientes con intolerancia al hierro oral, mala absorción, sangrado persistente, o cuando se dispone de poco tiempo para la mejora de la anemia.

El *Ministerio de Sanidad y Consumo*, a través de la Agencia Española del Medicamento, acaba de autorizar la comercialización del hierro carboximaltosa

(Ferinject ®) para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro. La ventaja de este nuevo preparado es que se puede administrar la totalidad de la dosis requerida en una o dos administraciones, lo que supone una mayor comodidad para usted, ya que le evita varios pinchazos. En Europa se han realizado numerosos trabajos que demuestran la eficacia y seguridad de este nuevo preparado en pacientes con enfermedad digestiva crónica, insuficientes renales y cesáreas.

Nuestro **objetivo** es demostrar que el tratamiento con hierro endovenoso resulta eficaz para el tratamiento de la anemia postoperatoria por sangrado en los pacientes operados de prótesis de rodilla. También que se consigue una mejora más rápida de la anemia que facilita una recuperación más precoz y facilita la rehabilitación, así como su pronta incorporación a su vida habitual.

Debe saber, que para valorar el tratamiento durante el estudio, se realizarán los mismos análisis que realizamos a los pacientes con otros tratamientos de la anemia postoperatoria y la misma monitorización. Dispondrá de un teléfono de contacto para que pueda comunicar cualquier incidente.

Su participación es **voluntaria**, y podrá abandonar el estudio sin necesidad de dar explicaciones. La información obtenida será utilizada con fines científicos. Todos los datos serán considerados confidenciales y sólo su médico conocerá su identidad, no pudiéndose divulgar dichos datos fuera de estudio.

Todos los datos recogidos en este proyecto serán registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 13 de diciembre).

Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se han tomado las siguientes medidas:

- Todos los datos que puedan identificar al participante se mantendrán separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio.
- Cada caso del estudio contará con un número de identificación que será el que figure en las bases de datos. El análisis de la información se hará siempre de forma agregada y nunca individual.
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.
- Los datos personales se desvincularán permanentemente de los datos clínicos y de los datos de las evaluaciones con el fin de proteger la identidad de los participantes (método de anonimización de los datos).
- La base de datos del proyecto estará protegida electrónicamente con códigos que limiten el acceso únicamente a las personas designadas por AWGE (investigadores del proyecto).

11.2 Consentimiento informado

**TÍTULO DEL ESTUDIO: EFICACIA DEL HIERRO INTRAVENOSO
CARBOXIMALTOSA PARA LA CORRECCIÓN DE LA ANEMIA
POSTOPERATORIA EN PACIENTES DE PROTESIS DE RODILLA**

Nombre del médico: Dr.....

Fecha: Firma:

1. Confirmando que he leído la hoja informativa del estudio con fecha/...../.....
Se me ha entregado una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento y la hoja de información para el paciente. Se me ha concedido tiempo y la oportunidad de formular preguntas sobre el estudio y todas ellas han quedado contestadas.
2. Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirar el consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de ofrecer ninguna razón y sin que ello afecte a mis derechos legales ni a mi tratamiento médico en el futuro.
3. Soy consciente de que, al participar en el estudio, se recogerán y procesarán datos personales confidenciales. Se me ha informado con detalle de los motivos por los que se recogen y procesan estos datos y de quién tendrá acceso a estos datos y se me ha explicado que tengo derecho acceder a esta información y a rectificarla.
4. Comprendo que mis ficheros médicos podrán ser revisados por las personas designadas por AWGE (Anemia Working Group España), si ello es importante para la investigación. Concedo permiso a estas personas para acceder a estos ficheros
5. Accedo a participar en el estudio mencionado y autorizo la recogida y procesamiento de mis datos personales.

Nombre del paciente

Fecha

Firma

11.3 Test de calidad de vida EUROQol 5D

Nº PACIENTE:.....FECHA:.....

PRE (ANTES IQ)..... POST (ALOS 30 DÍAS DE IQ).....

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud HOY

Movilidad

No tengo problemas de salud para caminar.....

Tengo algunos problemas para caminar.....

Tengo que estar en la cama.....

Cuidado Personal

No tengo problemas con el cuidado persona.....

Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme.....

Soy incapaz de lavarme o vestirme.....

Actividades cotidianas

(Trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o durante el tiempo libre)

No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas

Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas

Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

No tengo dolor ni malestar.....

Tengo moderado dolor o malestar.....

Tengo mucho dolor o malestar.....

Ansiedad/Depresión

No estoy ansioso ni deprimido.....

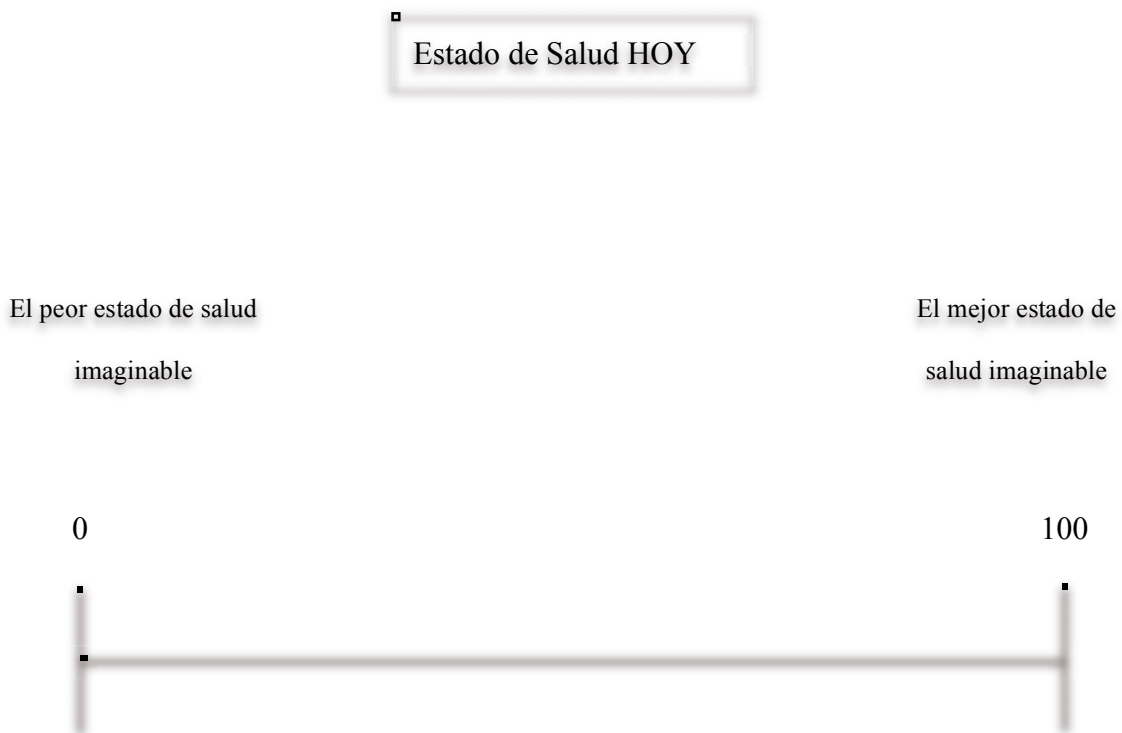
Estoy moderadamente ansioso o deprimido.....

11.4 Escala Visual Analógica del EuroQol 5D.

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Por favor, dibuje una línea vertical " hasta el punto de la escala que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.



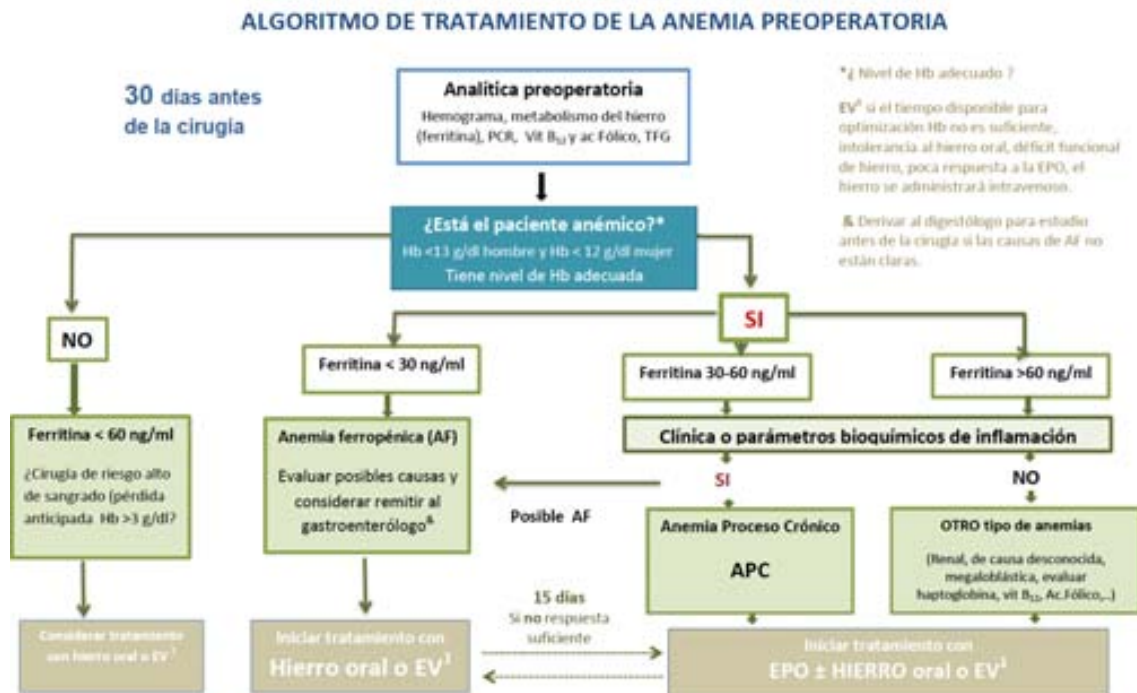
11.5 Protocolo de optimización de la anemia preoperatoria del Parc de Salut Mar

Todos los pacientes que presentaron anemia preoperatoria fueron tratados para obtener una hemoglobina > 13 g/dl previo a la cirugía, según el protocolo incluido como parte del programa de ahorro de sangre (*Fig. 11*).

Para el tratamiento de la anemia preoperatoria es necesario la detección, evaluación y tratamiento con un tiempo de antelación suficiente, lo que requiere programar la visita con el paciente al menos un mes antes de la cirugía (64, 65). En la visita preoperatoria además de la evaluación clínica del paciente, se realiza una analítica que incluye parámetros del metabolismo del hierro y la Proteína C Reactiva (PCR). Los pacientes anémicos con niveles de ferritina baja (<30 ng/ml) son considerados afectados de *Anemia por Déficit de Hierro (ADH)* e iniciamos el tratamiento con hierro endovenoso. En estos casos valoramos la posibilidad de descartar patología gastrointestinal mediante derivación al servicio de digestología. Si antes de la cirugía no alcanzamos el nivel de hemoglobina (Hb) necesario (13 g/dl) el paciente puede recibir alguna dosis de eritropoyetina (EPO) alfa de rescate (Binocrit® 40000 UI/1ml, Epoetina alfa, Sandoz). En caso de anemia con ferritina normal entre 30-100 ng/ml pero con PCR aumentada consideramos que se trata también de *ADH*, ya que la ferritina es un reactante de fase aguda y normalmente esta falsamente normalizada. Cuando la ferritina y la PCR son altas lo consideramos *Anemia de Proceso Crónico (APC)* y realizamos un tratamiento mixto con hierro endovenoso y eritropoyetina. En el caso de que la ferritina y PCR fuesen normales, se valora la función renal, los niveles de vitamina B12 y Ac fólico o las otras series hematopoyéticas para descartar otras causas de anemia como la renal, la megaloblástica o el síndrome mielodisplásico. En este grupo se incluyen también la *Anemia del Anciano o Sin Causa Aparente* donde el tratamiento es generalmente EPO con hierro oral. En caso de falta de tiempo, intolerancia o dificultad de absorción del

hierro oral o escasa respuesta a la EPO también pueden recibir una dosis de hierro endovenoso.

Figura 11. Algoritmo de tratamiento de la anemia preoperatoria del Parc de Salut Mar



PCR Proteína C Reactiva; Vit B₁₂ Vitamina B₁₂;Ac Fólico Ácido Fólico; EV Endovenoso; Hb Hemoglobina

11.6 Ficha técnica del Ferinject®



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FERINJECT 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de solución contiene 50 mg de hierro en forma carboximaltosa de hierro.

Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma carboximaltosa de hierro.

Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma carboximaltosa de hierro.

FERINJECT contiene hidróxido de sodio. Un mililitro de solución contiene hasta 0,24 mmol (5,5 mg) de sodio, ver sección 4.2.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable/para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

FERINJECT está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico debe basarse en las pruebas de laboratorio.

4.2 Posología y forma de administración

Cálculo de la dosis acumulativa

Debe calcularse individualmente la dosis acumulativa adecuada de FERINJECT para cada paciente y no debe superarse. Para pacientes con sobrepeso, deberá asumirse una relación normal de peso corporal/volumen de sangre al determinar la necesidad de hierro. La dosis de FERINJECT se expresa en mg de hierro elemental.

La dosis acumulativa necesaria para la restauración de Hb y reposición de los depósitos de hierro se calcula mediante la fórmula de Ganzoni siguiente:

Deficiencia de hierro acumulativa [mg] =
peso corporal [kg] x (Hb* objetivo - Hb real) [g/dl] x 2,4*** +**
depósito de hierro [mg]****

* Hb objetivo para un peso corporal inferior a 35 kg = 13 g/dl respectivamente 8,1 mmol/l.
Hb objetivo para un peso corporal igual y mayor a 35 kg = 15 g/dl respectivamente 9,3 mmol/l

** Para convertir Hb [mM] a Hb [g/dl]: se multiplica Hb [mM] por el factor 1,61145.

*** Factor 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10000;
0,0034: contenido de hierro de la hemoglobina \approx 0,34%;
0,07: volumen de sangre \approx 7% del peso corporal;

CORREO ELECTRÓNICO

smhem@agemed.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 73
FAX: 91 822 51 61



10000: factor de conversión 1 g/dl = 10000 mg/l.

**** Hierro almacenado para un peso corporal inferior a 35 kg = 15 mg/kg de peso corporal.
 Hierro almacenado para un peso corporal igual y mayor a 35 kg = 500 mg.

Para pacientes ≤ 66 kg: la dosis acumulativa calculada se redondea a la baja al 100 mg más próximo.
 Para pacientes > 66 kg: la dosis acumulativa calculada se redondea a la alta al 100 mg más próximo.
 Es posible que los pacientes sigan necesitando la terapia con FERINJECT en la dosis más baja necesaria para mantener los niveles ideales de hemoglobina y otros valores de laboratorio de los parámetros de depósitos de hierro dentro de los límites aceptables.

Dosis única máxima tolerada

La dosis acumulativa adecuada de FERINJECT debe calcularse individualmente para cada paciente y no debe superarse.

Inyección rápida intravenosa:

FERINJECT podrá administrarse en inyección intravenosa hasta una dosis única máxima de 4 ml (200 mg de hierro) al día, pero no más de 3 veces a la semana.

Perfusión intravenosa mediante venoclisis:

FERINJECT podrá administrarse en perfusión intravenosa hasta una dosis única máxima de 20 ml de FERINJECT (1000 mg de hierro) pero sin superar 0,3 ml de FERINJECT (15 mg de hierro) por kg de peso corporal o la dosis acumulativa calculada. No administrar 20 ml (1000 mg de hierro) en forma de perfusión más de una vez a la semana.

El uso de FERINJECT no se ha estudiado en niños, y por lo tanto no está recomendado para uso en niños menores de 14 años.

Forma de administración

FERINJECT debe administrarse únicamente por vía intravenosa: mediante inyección rápida, durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador o mediante perfusión en un sistema de venoclisis. En el caso de la perfusión en un sistema de venoclisis, FERINJECT debe diluirse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% estéril de la siguiente manera:

Programa de dilución de FERINJECT para la perfusión intravenosa mediante venoclisis

FERINJECT	Hierro	Cantidad máxima de solución de cloruro de sodio al 0,9% estéril	Tiempo de administración mínimo
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 1000 mg	250 ml	15 minutos

Nota: Por motivos de estabilidad, no se permiten diluciones a concentraciones menores de 2 mg de hierro/ml.

FERINJECT no debe administrarse por vía intramuscular.



4.3 **Contraindicaciones**

El uso de FERINJECT está contraindicado en casos de:

- hipersensibilidad conocida a FERINJECT o a alguno de los excipientes
- anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica
- indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro
- primer trimestre de embarazo

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafilatoide potencialmente mortal (ver sección 5.3). Por lo tanto, deberá disponerse de (equipos o equipamiento) para reanimación cardiopulmonar.

A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los riesgos y los beneficios. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro.

El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda parar la administración de FERINJECT en pacientes con bacteriemia en curso. En pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de riesgos y beneficios, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar FERINJECT. El derrame paravenoso de FERINJECT en el lugar de administración podrá producir una decoloración marrón e irritación de la piel. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de FERINJECT.

Un mililitro de FERINJECT sin diluir contiene hasta 0,24 mmol (5,5 mg) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica.

No se ha estudiado el uso de FERINJECT en niños.

4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Al igual que con todos los preparados de hierro parenteral, la absorción del hierro oral disminuye si se administra concomitantemente.

4.6 **Embarazo y lactancia**

No se dispone de datos clínicos en mujeres embarazadas. Es necesario realizar una evaluación de riesgos y beneficios antes del uso durante el embarazo.

Los datos en animales indican que el hierro liberado de FERINJECT puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto.

Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de FERINJECT a la leche materna fue insignificante ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que FERINJECT represente un riesgo para el niño lactante.



4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que FERINJECT afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La reacción adversa comunicada con más frecuencia es dolor de cabeza, que ocurre en el 3,3% de los pacientes.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo casos aislados

Trastornos del sistema inmunológico

poco frecuente ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): hipersensibilidad incluyendo reacción anafilactoide

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Dolor de cabeza, mareos

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): Parestesia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): Hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): Disgeusia, vómitos, dispepsia, flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Exantema

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): Prurito, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): Mialgia, dolor de espalda, artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Reacciones en el lugar de inyección

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): Pirexia, fatiga, dolor de pecho, rigidez, malestar, edema periférico

Exploraciones complementarias

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Disminución transitoria de los niveles de fosfato en sangre, aumento de alanina-aminotransferasa



Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ -glutamil-transferasa, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre

4.9 Sobredosis

La administración de FERINJECT en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración 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 podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparado parenteral, de hierro trivalente

Código ATC: B03A C01

FERINJECT solución inyectable/para perfusión contiene hierro en estado férrico estable como un complejo con un polímero de hidrato de carbono diseñado para liberar hierro utilizable a las proteínas de transporte y almacenamiento de hierro en el organismo (ferritina y transferrina). Los estudios clínicos demostraron que la respuesta hematológica y el llenado de los depósitos de hierro fueron más rápidos después de la administración intravenosa de FERINJECT que con los comparadores de administración oral.

Utilizando la tomografía de emisión de positrones (TEP) se demostró que los glóbulos rojos utilizaron entre un 61% y un 99% del ^{59}Fe y del ^{52}Fe procedentes de FERINJECT.

Los pacientes con deficiencia de hierro mostraron una utilización del hierro radiomarcado del 91% al 99% después de 24 días, y los pacientes con anemia renal mostraron una utilización del hierro radiomarcado del 61% al 84% después de 24 días.

Un mililitro de FERINJECT sin diluir contiene menos de 75 μg de aluminio. Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento de los pacientes que se sometan a diálisis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Utilizando la tomografía de emisión de positrones (TEP) se demostró que el ^{59}Fe y el ^{52}Fe de FERINJECT se eliminaban rápidamente de la sangre, pasaban a la médula ósea y se depositaban en el hígado y bazo.

Después de la administración de una sola dosis de FERINJECT de 100 a 1000 mg de hierro en pacientes con deficiencia de hierro, se obtienen niveles máximos de hierro de 37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 333 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de 15 minutos y 1,21 horas respectivamente. El volumen del compartimiento central se corresponde bien con el volumen de plasma (aproximadamente 3 litros).

El hierro inyectado o perfundido se eliminó rápidamente del plasma, la semivida terminal fue de 7 a 12 horas, el tiempo de residencia medio (TRM) de 11 a 18 horas. La eliminación renal del hierro fue insignificante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad



Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales indican que el hierro liberado de FERINJECT traspasa la placenta y se excreta en la leche materna. En los estudios de toxicología para la reproducción utilizando animales con repleción de hierro, se asoció el uso de FERINJECT con anomalías en el esqueleto de poca importancia. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de FERINJECT. No se han observado indicios de potencial alérgico o inmunotóxico. Un ensayo *in vivo* controlado no demostró reactividad cruzada de FERINJECT con anticuerpos contra el dextrano. No se observó irritación o intolerancia local después de la administración intravenosa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del producto envasado para la comercialización:
3 años.

Periodo de validez una vez abierto el envase:
Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente.

Periodo de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% estéril:
Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% estéril.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original. No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar o congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2 ml de solución en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio en envases de 1 y 5 viales.
10 ml de solución en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio en envases de 1 y 5 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones



Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento.

Cada vial de FERINJECT es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

FERINJECT debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vifor France SA
7-13, Bd Paul-Emile Victor
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia
Tel. +33 (0)1 41 06 58 90
Fax +33 (0)1 41 06 58 99
e-mail: contact@vifor-france.fr

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69771

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO Agosto 2009

11.7 Ficha técnica del Ferbisol®



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ferbisol 100 mg cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 cápsula contiene:

Complejo de ferroglicina sulfato equivalente a 100 mg de Fe²⁺

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cápsulas duras gastrorresistentes, que contienen pellets.

Tapa de la cápsula: color chocolate. Cuerpo de la cápsula: naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Estados carenciales de hierro.

4.2 Posología y método de administración

Adultos y niños mayores de 6 años

1 cápsula al día

En casos de anemia con deficiencia de hierro pronunciada, pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad o de al menos 50 kg de peso corporal pueden incrementar la dosis a 1 cápsula 2 o 3 veces al día al principio del tratamiento. No se debe exceder de una dosis diaria de 5 mg Fe²⁺/kg de peso corporal.

Las cápsulas deben tragarse sin masticar con al menos la mitad de un vaso de agua. Las cápsulas contienen gránulos gastrorresistentes que pueden vaciarse de la cápsula y tragarse junto con la suficiente cantidad de agua.

Ferbisol no debe tomarse con comida (ver sección 4.5)

Se debe continuar el tratamiento hasta que se obtengan valores de hemoglobina normales. El tratamiento puede mantenerse el tiempo que sea necesario para reponer los depósitos de hierro corporales. La duración del tratamiento varía dependiendo de la gravedad del déficit, pero generalmente el tratamiento varía entre 10 y 20 semanas, incluso más, cuando las razones para el déficit se mantienen. La duración del tratamiento en la prevención del déficit de hierro varía dependiendo de la situación (embarazo, donación de sangre, hemodiálisis periódica, transfusión autóloga programada).

Niños

No se debe administrar Ferbisol a niños con edades inferiores a los 6 años.

4.3 Contraindicaciones

Estenosis esofágica.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

CORREO ELECTRÓNICO

Sugerencias_A@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



Transfusiones sanguíneas repetidas.

Hemocromatosis y otros síndromes de sobrecarga férrica.

Los niños menores de 6 años, no deben tomar Ferbisol por su alta dosis.

4.4 Advertencia y precauciones especiales de empleo

- Los preparados de hierro pueden provocar intoxicaciones sobre todo en niños. Se debe tener especial cuidado si está tomando otro aporte complementario de hierro en la dieta y/o sales de hierro. Se debe tener especial cuidado en pacientes en los que existe una enfermedad gastrointestinal, como enfermedad inflamatoria del intestino, estenosis intestinal, divertículos, gastritis, úlceras estomacales e intestinales.
- Durante el tratamiento con el complejo de ferroglicina (II) sulfato puede producirse tinción dental. De acuerdo a la literatura científica, esta pigmentación dental se puede revertir espontáneamente tras la interrupción del tratamiento con el medicamento, o puede eliminarse con una pasta dentífrica abrasiva o con una limpieza dental por un profesional/cuidado si está tomando otro aporte complementario/precaución si está tomando otro aporte complementario de hierro en la dieta y/o sales de hierro.

Debe administrarse con precaución a pacientes con anemia hemolítica, hemoglobinopatías, mielodisplasia y en alteraciones en la absorción o almacenamiento de hierro.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Deben evitarse las siguientes combinaciones:

Administración intravenosa de sales de hierro

La administración intravenosa de hierro concomitantemente con sales de hierro por vía oral puede inducir hipotensión o incluso colapso debido a la rápida liberación de hierro por saturación de la transferrina. No se recomienda esta combinación.

Doxiciclina

Las sales de hierro administradas por vía oral inhiben la absorción y la circulación entero hepática de doxiciclina. Esta combinación debe ser evitada.

Las siguientes combinaciones pueden requerir una adaptación de la dosis:

El hierro, mediante quelación, inhibe la absorción de muchos agentes terapéuticos. Por lo tanto, debe prolongarse todo lo posible el intervalo entre la administración de Ferbisol y los compuestos indicados a continuación:

Fluoroquinolonas:

Cuando se administran sales de hierro concomitantemente con fluoroquinolonas la absorción de éstas últimas se altera significativamente. La absorción de norfloxacino, levofloxacino, ciprofloxacino, gatifloxacino y ofloxacino se inhibe por el hierro entre un 30 y un 90%. Las fluoroquinolonas deben administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de Ferbisol.

Metildopa (forma L):

Al administrar sulfato de hierro simultáneamente o 1 ó 2 horas antes de metildopa la biodisponibilidad de esta última disminuyó en un 83%, 55% y 42%, respectivamente. El intervalo entre la administración de estos dos fármacos debe ser lo más amplio posible.

Hormonas tiroideas:

Cuando se administra de forma conjunta la absorción de tiroxina es inhibida por el hierro, lo que puede afectar a los resultados del tratamiento. El intervalo entre la administración de estos dos fármacos debe ser como mínimo de dos horas.

Tetraciclinas:



Cuando se administran de forma conjunta por vía oral, las sales de hierro inhiben la absorción de las tetraciclinas. El intervalo entre la administración de Ferbisol y tetraciclinas distintas de doxiciclina (ver más arriba) debe ser como mínimo de tres horas.

Penicilamina:

La absorción de la penicilamina se reduce, pudiendo deberse a la formación de quelatos con el hierro. La penicilamina debe administrarse por lo menos dos horas antes de Ferbisol.

Bisfosfonatos:

In vitro, los medicamentos que contienen hierro forman quelatos con los bisfosfonatos. Cuando las sales de hierro se administran simultáneamente con bisfosfonatos, la absorción de estos últimos puede resultar disminuida. El intervalo de tiempo entre la administración de uno y otro medicamento, deberá ser de al menos 2 horas.

Levodopa:

La administración simultánea de sulfato de hierro y levodopa en voluntarios sanos reduce la biodisponibilidad de la levodopa en un 50%. La biodisponibilidad de la carbidopa también se reduce (75%). El intervalo entre la administración de estos dos fármacos debe ser lo más amplio posible.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos:

La administración concomitante de sales de hierro con agentes antiinflamatorios no esteroideos puede intensificar el efecto irritante en la mucosa gastrointestinal.

Antiácidos:

Los antiácidos que contienen óxidos, hidróxidos, o sales de magnesio, aluminio y calcio forman quelatos con las sales de hierro. El intervalo de administración entre estos dos grupos de compuestos debe ser por tanto lo más amplio posible. El mínimo intervalo de tiempo entre la administración de antiácidos y hierro es de dos horas.

Calcio:

El uso concomitante de calcio y hierro disminuye la absorción del hierro. Ferbisol no debe tomarse con comidas o bebidas que contengan calcio.

La biodisponibilidad de Ferbisol puede reducirse por agentes que formen complejos con el hierro (como los fosfatos, fitatos y oxalatos), que se encuentran en los alimentos de origen vegetal, en la leche o derivados, café y té.

La administración del complejo ferroglicina (II) sulfato puede dar lugar a falsos positivos de sangre en heces.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han observado riesgos conocidos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han observado efectos. La influencia de **Ferro sanol** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es mala.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o muy rara ($< 1/1.0000$).

Durante la administración de ferroglicina sulfato se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales:



Frecuente: molestias abdominales, ardor de estómago, vómitos, diarrea, estreñimiento, y heces oscuras.
Rara: Tinción dental (ver también sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Rara: exantema.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de intoxicación pueden aparecer tras dosis de 20 mg de Fe^{2+} /kg de peso corporal o superiores. Efectos tóxicos más graves pueden presentarse con dosis de 60 mg de Fe^{2+} /kg de peso corporal o superiores. Las intoxicaciones con dosis de 200 a 400 mg de Fe^{2+} /kg de peso corporal pueden causar la muerte si no se instaura un tratamiento. En niños, dosis tan bajas como 400 mg de Fe^{2+} /kg de peso corporal pueden dar lugar a estados potencialmente mortales. Cuando se produce una sobredosis, se debe tratar con rapidez mediante un lavado gástrico o provocando el vómito, y, si se considera apropiado se pueden administrar agentes quelantes de hierro tales como la desferrioxamina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hierro bivalente, preparados orales.
Código ATC: B03AA01.

El hierro es esencial para el transporte de oxígeno (por ejemplo hemoglobina) así como para la transferencia de energía en el organismo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Ferbisol se presenta en cápsulas duras, de gelatina, que contienen pellets gastroresistentes. La cubierta de la cápsula se disuelve en el estómago. Los pellets permanecen intactos hasta que se liberan en el duodeno, en donde el principio activo ferroglicina sulfato se libera rápidamente. En pacientes con reservas de hierro disminuidas la biodisponibilidad relativa es del 95%, respecto a una solución acuosa de sulfato de hierro. Esto es equivalente a una absorción de Fe^{2+} con un rango del 15%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos relevantes a los ya incluidos en otros apartados de la ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Ácido ascórbico, celulosa microcristalina, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, copolímero del ácido metacrílico acrilato de etilo (1:1) dispersión 30 % (Eudragit L30D – 55) (que contiene copolímero del ácido metacrílico acrilato de etilo (1:1), lauril sulfato de sodio y polisorbato 80), acetiltriethyl citrato, talco.

Cubierta de la cápsula:



-Cuerpo: gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172)

-Tapa de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro negro (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Ver sección 4.5.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters de aluminio con una lamina blanca de polipropileno (PP), con 50 cápsulas duras gastroresistentes.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

No tiene requisitos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

JUSTE S.A.Q.F

Juan Ignacio Luca de Tena 8, 28027 Madrid

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

66.867

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2010

11.8 Hoja de recogida de datos preoperatorios on line

11.8.1 Datos demográficos

PROGRAMA DE HIERRO DE SANGRE

Consentimiento No Sí ¿Depende del consentimiento informado?

Casa Cercada

Inicialde (Máx. 10 caracteres)

Nº Historia Clínica (Máx. 10 caracteres)

Servicio/Intervención

Fecha Preoperatoria (dd/mm/aaaa)

Fecha Intervención (dd/mm/aaaa)

Sexo

Edad (Máx. 2 dígitos - años)

Peso (Máx. 3 dígitos - kilos)

Talla (Máx. 3 dígitos - centímetros)

Tiempo de marcha > 5 minutos PRE (Máx. 3 dígitos - minutos)

SAR HbEL PRE (Máx. 3 dígitos)

Observaciones

Acceso cardiovascular: femoral FEVPRE

11.8.2 Antecedentes patológicos. Analítica preoperatoria

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

ACTUALMENTE ACTUALMENTE

Cardiovasculares

- Hipertensión Arterial
- Infarto agudo de miocardio
- Arritmias
- Insuficiencia cardíaca
- Angina de pecho
- Cardiopatía hipertensiva
- Valvulopatía

ASA

Tobaquismo

Alcohol

TRATAMIENTOS

ACTUALMENTE ACTUALMENTE

NINGUNO

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

- AAS (ASPIRINA, TRÓMALT...)
- Glicopirina, ticlopidina (PUGL...)
- Tirofuran, dicitridina
- Clopidogrel, prasugrel
- Otros

ANÁLISIS PREOPERATORIA

NOTA IMPORTANTE: Los decimales se definen con un punto "."

Hb	<input type="text" value="12.5"/>	g/dL	Hct	<input type="text" value="38"/>	%	HCH	<input type="text" value="0"/>
HCH	<input type="text" value="28"/>	g/L	Leucocitos	<input type="text" value="10.5"/>	10 ⁹ /L	Plaquetas	<input type="text" value="150"/>
A. Fillos	<input type="text" value="100"/>	mg/dL	Wbam B12	<input type="text" value="100"/>	ng/dL	Ferritina	<input type="text" value="100"/>
Sideremia	<input type="text" value="100"/>	mg/dL	Transferrina	<input type="text" value="100"/>	mg/dL	Sat. Tf	<input type="text" value="50"/>
PCR	<input type="text" value="100"/>	mg/dL	DFG	<input type="text" value="100"/>	mg/dL	Fósforo	<input type="text" value="100"/>
LDL	<input type="text" value="100"/>	mg/dL	GPT	<input type="text" value="100"/>	mg/dL	g/dL	<input type="text" value="100"/>

Analíticas

Base de datos on line de Anemia Working Group España (AWGE). www.awge.es

11.9 Hoja de recogida de parámetros postoperatorios

11.9.1 Parámetros analíticos

ANALÍTICAS								
	Preopera.	Preparación	Pre EQ -24 horas	EQ REA(E)	Post EQ +24 horas	Post EQ +4 días	Alta +7 días	+21 días
Fecha	13/01/2014	13/01/2014	14/01/2014	15/01/2014	15/01/2014	15/01/2014	22/01/2014	05/02/2014
Hb g/dL								
Hct %								
HCM fl								
HCM pg								
Leucocitos x10 ⁹ /L								
Plaquetas x10 ⁹ /L								
Sideremia mg/dL								
Ferritina ng/dL								
PLR ng/dL								
GDT L/dL 37°C								
GPT L/dL 37°C								
gGT L/dL 37°C								
Albumina g/dL								
Índice mg/dL								
Transferrina L/dL								
TTC mg/dL								

11.9.2 Seguimiento postoperatorio

POSTOPERATORIO	
Anestesia	Subaracnoidea *
Duración Interven.	60 minutos
Sangrado postoperatorio	ml
Isquemia	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
TÉCNICAS DE AHORRO DE SANGRE	
Recuperador postoperatorio transfundido	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Autotransfusión	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
FEV POSTOP	
Día +1	15/01/2012 (d) (mes/año)
Hb	9.8 g/dL
Hemo anal	Dato
Análisis	
Observaciones (Descripción del efecto 2º y momento de la aparición)	
Alta +7/8	24/01/2012 (d) (mes/año)
Análisis	
Transfusión	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí Alérgica <input type="checkbox"/> Lit. Hb Pretrans. <input type="checkbox"/> g/dL.
Estancia hospitalaria	6 días
Complicaciones Intra-hosp.	Listado *
Día +21	07/02/2012 (d) (mes/año)
Análisis	
Acceso EQS (FEVPOST)	
Test de marcha 5 Minutos PRE	<input type="checkbox"/> (No: 3 dígitos - metros)
SARTHEL PRE	<input type="checkbox"/> (No: 3 dígitos)

Base de datos on line de Anemia Working Group España (AWGE). www.awge.es

11.10 Coeficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para el EuroQol-5D en España.

<i>Parámetros</i>	<i>Coeficiente</i>
Constante	0,1502
Movilidad	0,0897
Cuidado personal	0,1012
Actividades cotidianas	0,0551
Dolor/malestar	0,0596
Ansiedad/depresión	0,0512
N3	0,2119

(73)

11.11 Test de Barthel

COMER:

- (10) Independiente. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc., pero es capaz de comer solo.
- (0) Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona.

LAVARSE (BAÑARSE):

- (5) Independiente. Capaz de lavarse entero. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente.
- (0) Dependiente. Necesita alguna ayuda o supervisión.

VESTIRSE:

- (10) Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda.
- (5) Necesita ayuda. Realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
- (0) Dependiente.

ARREGLARSE:

- (5) Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
- (0) Dependiente. Necesita alguna ayuda.

DEPOSICIÓN:

- (10) Continente. Ningún episodio de incontinencia.
- (5) Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas y supositorios.
- (0) Incontinente.

MICCIÓN (Valorar la semana previa):

- (10) Continente. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí solo.
- (5) Accidente ocasional. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas y otros dispositivos.
- (0) Incontinente.

USAR EL RETRETE:

- (10) Independiente. Entra y sale solo y no necesita ningún tipo de ayuda por parte de otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Capaz de manejarse con pequeña ayuda: es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo.
- (0) Dependiente. Incapaz de manejarse sin ayuda mayor.

TRASLADO AL SILLÓN/CAMA:

- (15) Independiente. No precisa ayuda.
- (10) Mínima ayuda. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física.
- (5) Gran ayuda. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
- (0) Dependiente. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

DEAMBULACIÓN:

- (15) Independiente. Puede andar 50 m, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela solo.
- (10) Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona. Precisa utilizar andador.
- (5) Independiente. (En silla de ruedas) en 50 m. No requiere ayuda o supervisión.
- (0) Dependiente.

SUBIR / BAJAR ESCALERAS:

- (10) Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Precisa ayuda o supervisión.
- (0) Dependiente. Incapaz de salvar escalones.

11.12 Formulario de notificación de reacción adversa grave.

Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAIS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN
	DIA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DIA MES AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-12b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/DESENLACE <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLÍNICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECULAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECULAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SUSPICITOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VIA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	18. FECHAS DE FINAL	19. DURACION DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Marque con un asterisco a los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VIA	22c. FECHAS DE INICIO	22c. FECHAS DE FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME: INICIAL SEGUIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA: NOMBRE; TELEFONO; FIRMA:	
24c. FECHA DEL INFORME	24c. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

11.12.1 Instrucciones Generales

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.
2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

11.12.2 Instrucciones Específicas

1. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio “Nº de notificación” que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
3. Se describirá la reacción adversa de forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta

notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

4. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.

5. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.

6. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).

7. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.

8. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

9. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (por ejemplo: AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.