

Administración de hierro y agentes estimuladores de la eritropoyesis

Dra. Elvira Bisbe



SETH



CONFLICTOS DE INTERÉS

Honorarios para conferencias o gastos de viajes de Vifor Pharma, OM Pharma, Sandoz, Zambon.

Administración de hierro y agentes estimuladores de la eritropoyesis

8.1. HIERRO

Cirugía electiva y urgente. Hierro oral (FeO)

Tratamiento preoperatorio con Fe oral.

Tratamiento postoperatorio con Fe oral.

Cirugía electiva y urgente. Tratamiento con Hierro intravenoso (Fe iV).

Tratamiento preoperatorio

Tratamiento peroperatorio

Tratamiento posoperatorio

Dosis. Seguridad.

8.2. ERITROPOYETINA.

Administración preoperatoria de eritropoyetina

Administración corta periquirúrgica de eritropoyetina y FEV

Administración posoperatoria de eritropoyetina

Pacientes críticos.

Dosis. Seguridad.

CONSIDERACIONES

El nivel preoperatorio de hemoglobina (Hb) es el principal factor independiente de riesgo de transfusión , pero la anemia preoperatoria es también un factor independiente de morbimortalidad.

* **Fowler AJ**, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. British Journal of Surgery 2015;102:1314–24.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

RECOMIENDA:

- 1** No mantener niveles profundos de sedación en pacientes críticos sin una indicación específica.
- 2** No realizar radiografía de tórax en menores de 40 años con bajo riesgo anestésico (ASA I o II).
- 3** No realizar, de manera sistemática, pruebas preoperatorias en cirugía de cataratas, salvo indicación basada en historia clínica y exploración física.
- 4** No programar cirugía electiva con riesgo de sangrado en pacientes con anemia hasta realizar estudio diagnóstico y tratamiento adecuados.
- 5** No realizar pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica y estudio de coagulación) en pacientes sin enfermedad sistémica (ASA I y II) previo a cirugías de bajo riesgo, con pérdida estimada de sangre mínima.

CONSIDERACIONES

- En cirugía mayor, una **Hb preoperatoria <13 g /dL** debe considerarse subóptima y debe mejorarse antes del procedimiento.
- La anemia preoperatoria en cirugía electiva debe detectarse Y diagnosticar con **tiempo suficiente** para poderla corregir antes de una cirugía mayor.
- Para procedimientos electivos sin cáncer, esto puede implicar posponer la cirugía hasta que la anemia mejore o se resuelva.
- La **deficiencia de hierro sin anemia** también se debe tratar para optimizar la Hb preoperatoria y acelerar la recuperación de la anemia postoperatoria.

HIERRO

RECOMENDACIONES

En cirugía electiva con anemia y/o ferropenia ***recomendamos*** el tratamiento con **Fe oral** para mejorar el nivel pre quirúrgico de Hb, corregir la ferropenia, y reducir la tasa transfusional, si se dispone de tiempo suficiente **1B**

Cirugía de cáncer de colon. En pacientes anémicos, la administración de sales ferrosas, entre 14 y 30 días antes de la cirugía, mejora el nivel de hemoglobina y disminuye la tasa transfusional (Lidder 2007)

Cirugía Ortopédica. la administración de hierro oral en pacientes anémicos (Hb<12) o ferropénicos y con tiempo suficiente (3 meses), parece que puede ser beneficioso y menos pacientes llegan anémicos a la cirugía (Petis 2017)

RECOMENDACIONES

No recomendamos el tratamiento con **hierro oral** para mejorar el nivel de hemoglobina *las primeras semanas* del postoperatorio y disminuir la tasa transfusional **1B**

5 Ensayos clínicos (5) en pacientes sometidos a PTR, PTC , fractura de cadera y revascularización miocárdica mostraron que la administración de Fe oral en el posoperatorio inmediato **no aceleraba la corrección** de la anemia ni reducía la tasa de transfusión, pero incrementaba los efectos adversos.

RECOMENDACIONES

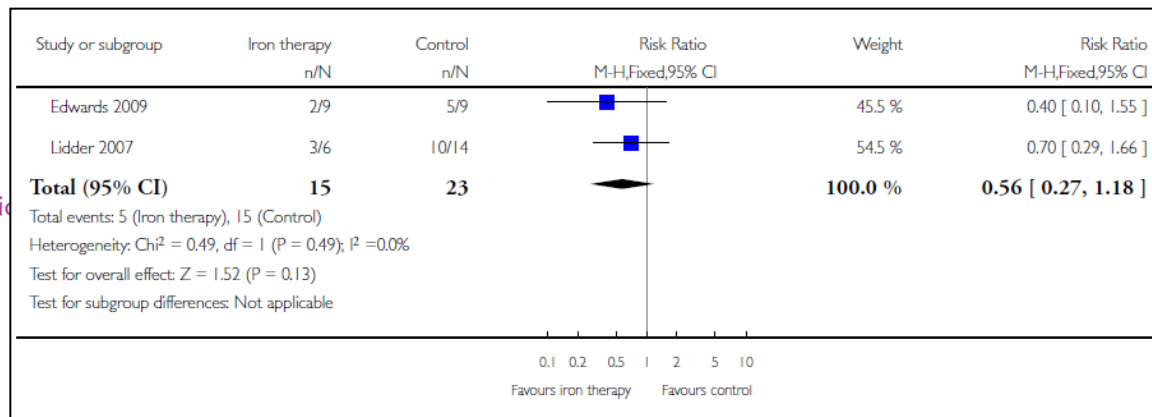
Recomendamos el tratamiento con hierro iv en pacientes con anemia por déficit de hierro (absoluto o funcional), para mejorar los niveles de hemoglobina y/o reducir la tasa transfusional. **1B**

Cirugía cáncer colo-rectal (5 estudios OBS y 2 EC con 1113 pacientes). En pacientes ADH la administración FEV mejoró la Hb y/o redujo la tasa de TSA.

Cirugía ortopédica y mixta (5 estudios OBS). 3 en diferentes tipos de cirugía muestran que el tratamiento FEV preoperatorio en pacientes con ADH produce una mejora de la Hb preoperatoria. No había grupo control. En otros 2 en COT el tratamiento con FEV en población anémica reducía la tasa de transfusión.



2015



Iron therapy for pre-operative anaemia (Review)

Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson A, Neal K, Brookes MJ, Acheson AG

*El tratamiento de la anemia preoperatoria con hierro **no muestra una reducción** estadísticamente **significativa de la transfusión** de sangre alogénica en comparación con ninguna terapia con hierro.*

Sin embargo, la muestra es insuficiente para detectar esas diferencias (solo 3 estudios randomizados).

El hierro intravenoso puede ser más eficaz que el hierro oral para aumentar la hemoglobina.

The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery

A Randomized Controlled Trial

Bernd Froessler, MD, MClinSc,† Peter Palm, MD,* Ingo Weber, MD,* Nicolette A. Hodyl, PhD,‡
Rajvinder Singh, MBBS, MPhil,§¶ and Elizabeth M. Murphy, PhD||*

Annals of Surgery • Volume XX, Number X, Month 2016

	FCM N=40	CONTROL N=32
Hb randomiza (g/dl)	10.7 ± 1,3	10.6 ± 1,4
Hb IQ (g/dl)	11.5 ± 1,3	10.7 ± 1,7*
Hb 4 semana (g/dl)	12.2 ± 1,6	11.1 ± 1,2**
Saturación Transf (%)	21(16-26)	14 (7-18)**
Estancia hospital (d)	6 (1-19)	9 (1-23)*
Transfusión, n(%)	5/40 (12.5)	17/32 (53.1)
**		

Dosis FCM 1000 preoperatoria 15-21 d antes de la IQ y dosis postoperatoria

RECOMENDACIONES

Sugerimos el tratamiento con hierro iv peroperatorio en pacientes con alta probabilidad de desarrollar anemia posoperatoria con el fin de reducir la tasa transfusional. **2B**

Nivel de evidencia bajo y solo en COT

Si hay poco tiempo para la cirugía o bien en urgencias diferibles como la fractura de fémur, el uso del hierro IV

Las formulaciones de hierro IV que permiten la infusión a corto plazo de altas dosis de hierro (1000 mg) se muestran un poco más efectivas para reducir la transfusión

*En este contexto parece que es más efectivo el uso concomitante de EPO (ver administración corta perioperatoria de EPO+ FEV)

RESEARCH ARTICLE

Efficacy of perioperative intravenous iron therapy for transfusion in orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis

Hye Won Shin *, Jeong Jun Park, Hyun Jung Kim, Hae Sun You, Sung Uk Choi, Mee Ju Lee

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Korea University Anam Hospital, Seoul, Republic of Korea

Un metanálisis reciente que incluye **8 estudios observacionales y 4 ensayos clínicos** concluye que parece reducir la proporción de pacientes transfundidos y número de unidades de CH transfundidos, con un menor de estancia y una disminución de la tasa de infección.

Sin embargo remarca que solo se demuestra en los estudios observacionales pero no en los EC, pero que las muestras son pequeñas, por lo que debemos considerar que el riesgo de sesgo es alto

RECOMENDACIONES

Sugerimos el tratamiento con Fe IV para mejorar los niveles de hemoglobina y reducir la tasa transfusional, sobretodo en pacientes con bajos depósitos de hierro y anemia post sangrado significativo. **2B**

En 7 estudios (5 EC y 2 OBS) en diferentes contextos en los que se utilizó **bajas dosis de FEV postoperatorio**, los resultados fueron contradictorios. La muestra era insuficiente o había sesgo de aleatorización.

5 estudios (4 EC y 1 OBS) en diferentes contextos que evalúan el efecto de **altas dosis de FEV posoperatorio**. En todos mejora Hb postoperatoria pero solo en 2 se observa una reducción significativa de la transfusión.

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

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

Nº Eudra:2010-023038-22

METHODS

Prospective, single-blinded, randomised controlled trial

N= 120 TKA patients

Randomized in 2 groups (**Hb<12 g/dl**):

- **group FCM** (IV dose the day after surgery)
- **group FS** (oral iron sulphate at discharge)

Follow up: until 30 days postop

FEV-POST. RESULTS

	FCM (n= 60)	FE ORAL (n=62)
Hb 24h (g/dl)	10.5 $\pm$ 1.0	10.5 $\pm$ 1.0
Hb 4 d (g/dl)	9.7 $\pm$ 1.3	9.7 $\pm$ 1.0
Hb 30d (g/dl)	11.5 $\pm$ 1.2	11.0 $\pm$ 1.1
Increase Hb	1.7 $\pm$ 1.2	1.3 $\pm$ 1.0
Responders n(%)	20 (40)	13 (27.7)
Anemia corrected	22 (42.3)	12 (23.5)*
TSAT >20 n (%)	28 (87.5)	13 (35.1)**
Platelets	321 $\pm$ 100	384 $\pm$ 189 **
Length stay (d)	7.9 $\pm$ 1.7	7.6 $\pm$ 0.9
Transfusion n(%)	3 (5)	4 (6.4)

*p<0.05 ** p<0.001

FEV-POST. RESULTS

$$\Delta \text{Hb (g/dl)} = \text{Hb} + 4\text{d} - \text{Hb} + 30\text{d}$$

Population	FCM	OI	P
Hb <10 g/dl	2.4±0.3	1.1±0.4	0.018
Ferritin< 100ng/dl	1.9±0.3	1.2±0.2	0.03
Hb<10+ ferritin<100	2.7±1	1.2 ±1.2	0.005

Bisbe et al. Br J Anaesth. 2014; 113: 402-9.

PreOP	Positive effect on RBCs	Positive effect only in subgroups	No effect on RBC transfusion	No data on RBCs	PreOP
	Calleja, 2016, Int J Colorectal Dis	Cuenca, 2004, Transfusion	Bernabeu-Wittel, 2016, Transfusion	Enko, 2013, Anemia	
	Cladellas, 2012, Am J Cardiol	Cuenca, 2005, Arch Orthop Trauma Surg	Edwards, 2009, Br J of Surgery	Kim, 2009, Acta Haematol	
	Gonzalez-Porras, 2009, Transfus Med		Keeler, 2016, Br J Surg	Rohling, 2000, J Hematother Stem Cell Res	
	Kopanidis, 2016, J Orthop Surg Res		Olijhoek, 2011, Transfusion	Weisbach, 1999, Transfusion	
	Rineau, 2016, Transfusion		Laso-Morales, 2017, Transfusion		
	Yoo, 2011, Anesthesiology				
PeriOP	Positive effect on RBCs	Positive effect only in subgroups	No effect on RBC transfusion	No data on RBCs	PeriOP
	Froessler, 2016, Ann Surg	Serrano-Trenas, 2011, Transfusion	Garrido-Martin, 2012, Interact Cardiovasc Thorac Surg	Lasocki, 2016, Eur J Anaesthesiol	
	Na, 2010, Transfusion		Johansson, 2015, Vox Sang		
			Pieracci, 2014, Crit Care Med		
PostOP	Positive effect on RBCs	Positive effect only in subgroups	No effect on RBC transfusion	No data on RBCs	PostOP
	Khalafallah, 2016, Lancet Haematol		Kim, 2017, JAMA	Jeong, 2014, Ann Surg Oncol	
	Munoz, 2014, Blood Transfus		Bisbe, 2014, Br J Anaesth		
			Karkouti, 2006, Can J Anaesth		
			Litton, 2016, Intensive Care Med		
			Madi-Jebara, 2004, J Cardiothorac Vasc Anesth		

Figure 3. Categorization of effects of intravenous iron on red blood cell transfusion. Trials included in the review studied the effect of intravenous iron (IVI) on transfusion of red blood cell (RBC) concentrates. Trials investigating IVI in the preoperative, perioperative, and postoperative setting are listed on the top, middle, and bottom, respectively. Although the trials listed in the column on the outer left state a positive effect on RBC transfusion rate, the studies in the second column find positive effects in subgroup analyses only. The third column lists all the trials that did not show an effect on RBC transfusion rate. The trials listed in the right column did not present data.

SEGURIDAD

La frecuencia de efectos adversos graves con el Fe IV no dextrano, es extremadamente baja (38 EAG por 10^6 administraciones; 0.4 muertes, por 10^6 administraciones) y es significativamente inferior a los efectos adversos de la transfusión.

La **EMA y la AEM**, aunque dejan claro que los beneficios del FEV superan a los riesgos, y que la incidencia de reacciones alérgicas graves es baja, recomiendan que solo se administre el FEV en un entorno donde se pueda realizar reanimación cardiopulmonar y por personal entrenado

The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis.

Avni T and col. Mayo Clin Proc 2015;90(1):12-23.

- 103 Ensayos Clínicos randomizados entre 1965-2013
- **10.390 FEV** vs 4044 O,1329 no Fe, 3335 placebo,155 IM

RESULTADOS

- No mayor riesgo de EAG con FEV (RR: 1,04; IC del 95%, 0,93-1,17)
- El análisis de subgrupos reveló una disminución de EAG con FEV en la insuficiencia cardíaca (RR: 0,45; IC del 95%, 0,29- 0,70)
- Las reacciones a la infusión fueron más frecuentes con FEV
- **No hubo aumento en el riesgo de infecciones con FEV**
- Los EA gastrointestinales se redujeron con IV de hierro.

Administración de hierro y agentes estimuladores de la eritropoyesis

Sumario (I):

- 1- La deficiencia de hierro es frecuente en los pacientes quirúrgicos y críticos.
- 2- La administración de hierro contribuye significativamente a la corrección de la anemia y/o la reducción de la tasa transfusional.
- 3- El hierro oral se podrá utilizar siempre que se disponga del tiempo necesario, no haya mala absorción o mala tolerancia, y el paciente no esté inflamado.
- 4- Las formulaciones que permiten administrar dosis altas en poco tiempo son las más apropiadas en este contexto, ya que con 1 o 2 administraciones se consigue administrar la dosis requerida y resulta más coste-efectivo y cómodo .
- 5- Con la excepción del hierro dextrano de alto peso molecular, la administración de FE IV presenta un muy buen perfil de seguridad y no incrementa el riesgo de infección, aunque no parece aconsejable en pacientes con infección activa

ERITROPOYETINA



CONSIDERACIONES

- Hace > 20 años que se aprobó su indicación perquirúrgica en COT
- Las alertas de la EMA y AEM sobre la asociación entre EPO y riesgo tromboembólico o muerte, han condicionado cambios en las indicaciones de uso en nefrología, oncología y en cirugía .

Factores que reducen el riesgo en este contexto

- 1) la duración del tratamiento es corta (max 3-4 semanas)
- 2) se tiende a ajustar la dosis para conseguir una Hb objetivo de 13-14 g/dL
- 3) se suele administrar FEV coadyuvante que mejora los recuentos de plaquetas.
- 4) Poco expuestos a niveles altos de Hb debido al sangrado perquirúrgico
- 5) casi todos los pacientes reciben profilaxis trombo-embólica.

RECOMENDACIONES

Cirugía ortopédica

Recomendamos la administración de rHuEPO en pacientes de cirugía ortopédica electiva con riesgo de sangrado moderado-alto y anemia moderada (Hb entre 10 y 13 g/dL), para reducir la transfusión. **1A**

25 EC que incluyen 4,159 pacientes de COT (3 Metaanálisis) confirman que la administración preoperatoria de rHuEPO reduce un 30-40% la transfusión de sangre alogénica y mejora la Hb pre y postoperatoria, sin aumentar los efectos adversos

RECOMENDACIONES

Otras Cirugías (“Off Label”)

Sugerimos la administración de rHuEPO para reducir la tasa transfusional en pacientes anémicos sometidos a cirugía mayor electiva con riesgo de sangrado. **2A.**

La administración de rHuEPO en **cirugía cardíaca valvular o coronaria**, con o sin FEV, ha sido evaluada en un metanálisis que incluía **11 estudios con 708 pacientes** que mostraba que reducía la TSA, la mortalidad, la morbilidad y la estancia.

En **cáncer colo-rectal** varios EC, , han mostrado un aumento de los niveles de Hb y una disminución de la TSA, aunque las dosis y la duración del tratamiento variaban y mejoraban con FEV

* QT y IRC

Preoperative ESA in colorectal cancer surgery

Study	rHuEPO group		Placebo group		Iron treatment	rHuEPO treatment
	n	% ABT	n	% ABT	Type, dose, days	IU/kg, route
Braga (1997)	10	10	10	50*	IV, 125 mg/d, 4d	500, SC
Kettelhack (1998)	48	33	54	28	Oral, NS, 5-10 d pre IV, 40 mg, 1 d post	3000-4500, SC
Braga (1999)	14	29	--	--	IV, 125 mg/d, 15d	200-400, SC
Qvist (1999)	38	34	43	54**	Oral, 200 mg/d, 4d	1350, SC
Kosmodakis (2003)	31	29	32	59*	IV, 100 mg/d, 14d	4200, SC
Christodoulakis (2005)	69	49	68	52	Oral, 200 mg/d, 10d	1800, SC
Christodoulakis (2005)	67	40	68	52**	Oral, 200 mg/d, 10d	3600, SC

(pooled analysis: OR 0.89; P=0.206)

*Reduction in both percentage of transfused patients and number of transfused units

**Reduction in the number of transfused units only

rHuEPO, recombinant human erythropoietin; IV, intravenous; SC, subcutaneous

RECOMENDACIONES

Sugerimos la administración de rHuEPO perioperatoria para reducir la tasa transfusional en pacientes de cirugía mayor electiva con riesgo de sangrado. **2B.**

Algunos trabajos muestran eficacia en reducir la TSA con la utilización de una **pauta corta perioperatoria** de rHuEPO $\pm$ FEV en artroplastias de cadera y rodilla o fractura de cadera. Este abordaje de oportunidad, aunque no sea el ideal en cirugía electiva, se muestra **superior a no tratar** los pacientes en muchos casos.

En **CC** hay 10 EC. Los estudios que utilizan bajas dosis de EPO y sin hierro no muestran diferencias en la TSA, pero en cambio los que administran dosis más altas, más precoz y FEV muestran una reducción significativa de la transfusión.

RECOMENDACIONES

En pacientes con anemia postoperatoria grave y eritropoyesis reducida por la inflamación, y en especial a aquellos que rechazan la transfusión de sangre, **sugerimos** considerar el tratamiento con HuEPO **2C**.

Los efectos de la rHuEPO postoperatoria se han evaluado en 2 EC y en una serie de casos, la mayoría en Testigos de Jehová que arrojaron resultados **no concluyentes**

RECOMENDACIONES

Sugerimos el uso de rHuEPO para tratar la anemia y reducir la tasa transfusional en pacientes críticos ***traumáticos***. **2B.**

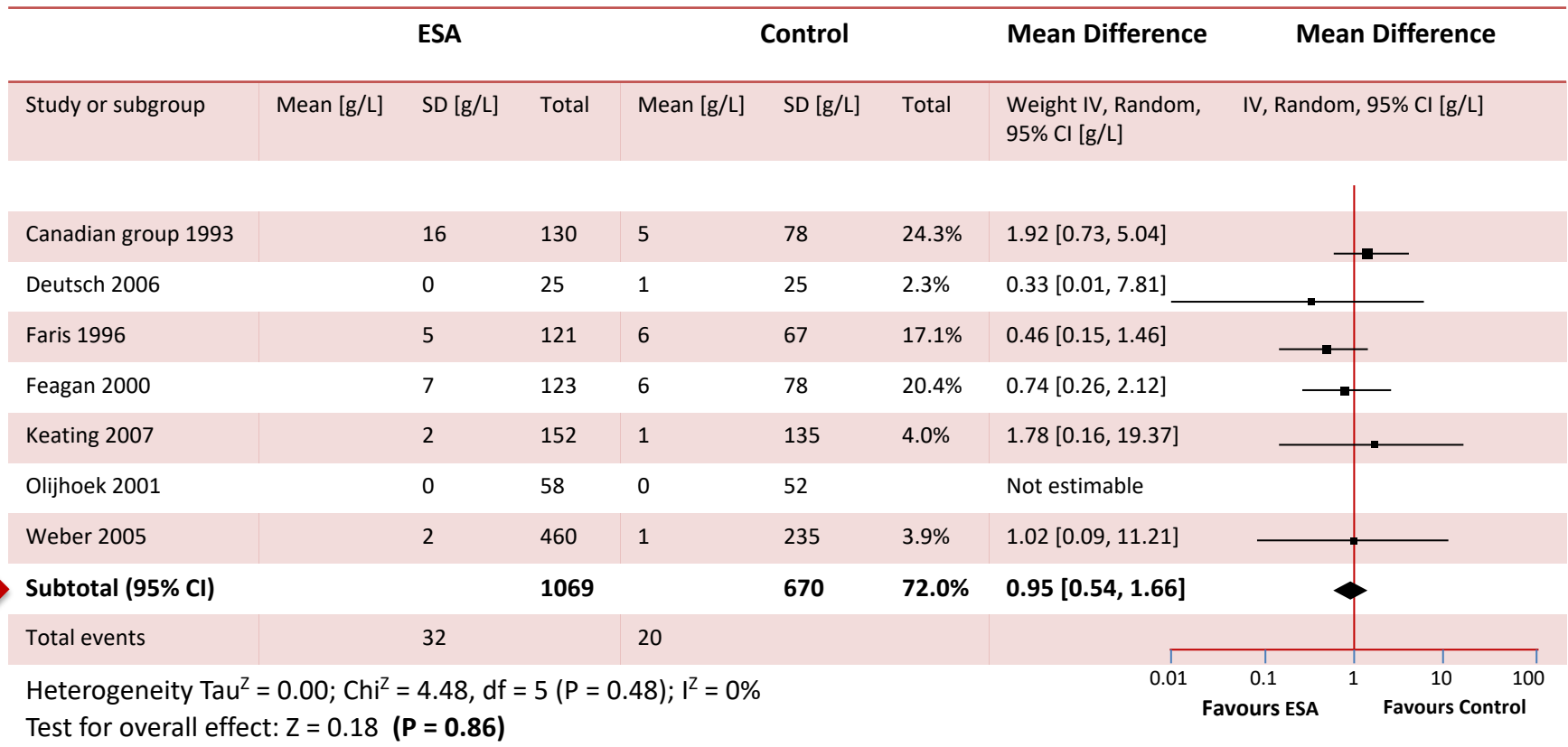
Los efectos en la TSA son heterogéneos. Sin embargo 2 meta-análisis recientes (2017,2019) uno en pacientes **traumáticos** críticos (9 estudios 2607 pacientes) y otro en 2019 (21 estudios 5452 pacientes) se observó una reducción de la mortalidad en aquellos que recibieron rHuEPO, sin aumento de las complicaciones trombo-embólicas

SEGURIDAD

Los 3 metaanálisis que analizan la seguridad de la administración de rHuEPO en pacientes quirúrgicos han documentado que **no** hay diferencias significativas con respecto a la tasa de trombosis venosa profunda y otros eventos trombóticos de relevancia clínica, entre el grupo tratamiento con rHuEPO y el grupo control.

- Se excluyeron los pacientes de riesgo tromboembólico y cardiovascular
- Todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica farmacológica

ESA administration and incidence of thromboembolic events



Administración de hierro y agentes estimuladores de la eritropoyesis

Sumario (I): EPO

- 1- Solo está indicada para corregir la anemia preoperatoria y evitar la TSA de pacientes de **cirugía ortopédica** o donación preoperatoria de sangre autóloga.
- 2- La máxima eficacia se consigue en los pacientes con anemia moderada
- 3- No parece haber un aumento en la incidencia de complicaciones trombóticas.
- 4- Debemos ajustar la dosis de rHuEPO individualmente, asegurando el suministro de Fe a la MO y proporcionando trombo-profilaxis adecuada.
- 5- El tratamiento con rHuEPO de la anemia de pacientes quirúrgicos no ortopédicos, es un uso «off-label», excepto en IRC o postQT.
- 6- En pacientes críticos se puede sugerir su uso en pacientes anémicos especialmente en traumáticos.