

**PAPEL DEL HIERRO ENDOVENOSO PARA EL MANEJO DE LA
ANEMIA PREOPERATORIA EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA MAYOR
DENTRO DE UN PROGRAMA DE AHORRO DE SANGRE**

Luis Moltó García

Licenciado en Medicina y Cirugía

Especialidad en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Facultad de Medicina / Universidad Autónoma de Barcelona

Trabajo de investigación del Máster Oficial “INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CIENCIAS DE LA SALUD”, convocatoria Junio 2013

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. UD Vall d'Hebron.

Autor: Luis Moltó García

Director Tesis: Enric Caceres Palau

Codirectores: Carles Torrens Cánovas, Fernando Escolano Villen, Elvira Bisbe Vives

Índice

1. Resumen	4
2. Introducción	5
3. Material y métodos	7
4. Resultados	9
5. Discusión	11
6. Conclusiones	12
7. Tablas y figuras	13
8. Bibliografía	17

1. Resumen

Objetivos

La anemia preoperatoria es frecuente en cirugía ortopédica mayor y es un factor predictivo de transfusión y de peor evolución postoperatoria. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad y seguridad del hierro endovenoso como tratamiento de la anemia preoperatoria y ferropenia en cirugía ortopédica mayor, y valorar la respuesta según el hierro utilizado y/o el tipo de anemia de acuerdo con el algoritmo de actuación de nuestro programa de ahorro de sangre.

Material y métodos

Ánalisis retrospectivo de una base de datos prospectiva de los pacientes programados para prótesis total de cadera (PTC) y de rodilla (PTR), en los últimos 5 años. Utilizamos la base de datos online PAS (Programa de Ahorro de Sangre) en www.awge.org que incluye: edad, sexo, peso, ASA, metabolismo del hierro, evolución de la hemoglobina (Hb), efectos adversos y transfusión.

Resultados

Se incluyeron en el PAS 3.488 pacientes de los cuales 612 (17,5%) presentaban anemia preoperatoria y 169 (27,6%) fueron tratados con hierro endovenoso (HE)

De los pacientes tratados con HE (169), 35 recibieron hierro sacarosa (HS) y 134 hierro carboximaltosa (HCM). De acuerdo con el algoritmo de tratamiento, 101 lo recibieron por anemia por déficit de hierro (ADH), 26 por ferropenia sin anemia (DH), 21 por anemia de proceso crónico (APC) y 21 en otros tipos de anemia.

El incremento de la Hb fue de 1 ± 0.9 g/dl en el DH, de 1.7 ± 1 g/dl en ADH y de 2.1 ± 1 g/dl en APC y otras anemias ($P < 0.001$). El grupo del HCM la adherencia al tratamiento fue superior y necesitaron menos visitas ($p < 0.001$). Los efectos adversos fueron leves y similares en ambos grupos.

Conclusiones

El hierro endovenoso (HS o HCM) es un tratamiento eficaz y seguro de la anemia preoperatoria en cirugía ortopédica mayor, aunque el HCM tiene la ventaja de conseguir el mismo resultado con sólo una administración.

Palabras claves: Anemia preoperatoria, hierro endovenoso, cirugía ortopédica mayor.

2. Introducción

Entre un 15 y un 30% de los pacientes sometidos a artroplastia total de cadera y rodilla tienen anemia preoperatoria (1,2) siendo el déficit de hierro absoluto o funcional una de las principales causas (25-60%) (2,3). El nivel de hemoglobina preoperatoria es el principal factor predictivo de transfusión perioperatoria, pero tanto la anemia como la transfusión de sangre alogénica se han relacionado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad postoperatoria(4), y una disminución de la calidad de vida (5-8).

Con el objetivo de minimizar la transfusión y mejorar la evolución postoperatoria de los pacientes, se ha desarrollado una estrategia multidisciplinar y multimodal llamada en el mundo anglosajon “Patient Blood Management” y conocido aquí como programa de ahorro de sangre (PAS). El tratamiento de la anemia preoperatoria o la optimización de la hemoglobina (Hb) es uno de los principales pilares del PAS (9,10).

La cirugía ortopédica mayor es altamente prevalente, con un riesgo de sangrado importante (30-50% de la volemia) y con un índice alto de transfusión, aunque con una gran variabilidad en el índice transfusional entre países y hospitales (4,10,11). Es por ello el tipo de cirugía donde mayormente se han implementado los programas de ahorro de sangre.

Para el tratamiento de la anemia preoperatoria es necesario la detección, evaluación y tratamiento con un tiempo de antelación suficiente, lo que requiere una programación o planificación de al menos un mes, previo a la cirugía (12,13). El tratamiento clásico, con un nivel de evidencia 1A es el uso de eritropoyetina subcutánea (14). Sin embargo, la aparición de formulaciones de hierro endovenoso de mayor seguridad y menor coste ha permitido diversificar el tratamiento y mejorar el coste-eficacia (15,16).

El hierro endovenoso esta indicado cuando existe una anemia por déficit de hierro que no puede ser tratado con hierro oral, bien sea por problemas de absorción, intolerancia, falta de tiempo o cuando existe un componente inflamatorio o sangrado activo. Al menos un tercio de los pacientes tienen anemia ferropénica y un porcentaje parecido, anemia de proceso crónico.

En esta última década se ha profundizado en el conocimiento de la fisopatología de la anemia de proceso crónico y se ha observado que la inflamación provoca un bloqueo funcional del hierro mediado por la hepcidina. El aumento de esta proteína producida por las citoquinas secundarias al proceso inflamatorio, inhibe no solo la salida del hierro de los macrófagos, sino también su absorción a nivel intestinal, por lo que el

hierro oral no resulta útil. La eritropoyetina ve también limitada su respuesta por la falta de disponibilidad de hierro (17,18) y por el bloqueo directo de las citoquinas proinflamatorias (17).

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 *in vivo*, 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. En nuestro centro disponemos de dos tipos de hierro endovenoso:

- El hierro sacarosa (Venofer®) que es una molécula de peso molecular medio y por lo tanto el complejo es moderadamente estable. La limitación de este producto es que la dosis máxima en una administración es de 200 mg y no se debe sobrepasar los 600 mg en una semana para evitar la toxicidad por hierro libre (19), lo que condiciona múltiples visitas hospitalarias para completar el tratamiento (20,21).
- El hierro carboximaltosa (Ferinject®), es un complejo estable de alto peso molecular Tipo I, lo que permite la administración de dosis elevadas (hasta 1000 mg) en una única administración, como sucede con el hierro dextrano, pero sin el riesgo de reacción anafiláctica típica de los dextranos. Como el complejo es estable también son infrecuentes las reacciones anafilactoides por hierro libre, propio de los compuestos de hierro de bajo peso molecular como el gluconato o sacarato. Además, su cinética de degradación y su prolongada vida media permite la transferencia parcial del hierro complejo carboximaltosa a la transferrina (2-3%), antes de ser introducido en las células del retículo endotelial, lo que hace que esté disponible inmediatamente para la eritropoyesis. Se puede administrar hasta 1000 mg en infusión rápida 15 minutos (22,23).

Existen varios estudios observacionales que muestran la eficacia de estos 2 fármacos en el tratamiento de la anemia ferropénica en cirugía ortopédica (24-27).

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad y seguridad del hierro endovenoso como tratamiento de la anemia preoperatoria y el déficit de hierro dentro de un programa de ahorro de sangre en cirugía ortopédica mayor, y valorar la respuesta según el hierro utilizado y/o el tipo de anemia de acuerdo con el algoritmo de actuación de nuestro centro.

3. Material y métodos

Análisis retrospectivo unicéntrico de una base de datos prospectiva de los pacientes programados para prótesis total de cadera (PTC) y de rodilla (PTR), que recibieron hierro endovenoso preoperatorio en los últimos 5 años. Utilizamos la base de datos online PAS (Programa de Ahorro de Sangre) de www.awge.org (Anemia Working Group España) que incluye: edad, sexo, peso, ASA (estado físico del paciente mediante la escala de la American Society of Anesthesiologist), parámetros de metabolismo del hierro, evolución de Hb, tipo de hierro, dosis administrada, efectos adversos y transfusión requerida.

Buscamos todos los pacientes codificados de prótesis total de cadera y rodilla primaria o de revisión en la base de datos de quirófano del Parc de Salut Mar (Hospital de l'Esperança y del Mar) desde diciembre del 2007 a diciembre 2012, para saber la proporción de pacientes incluidos en el PAS y los motivos de las exclusiones.

Algoritmo de tratamiento

En nuestro centro disponemos de un protocolo para tratar la anemia preoperatoria en cirugía ortopédica mayor electiva (Figura 1), como parte de un programa de gestión optima de la sangre del paciente. En la visita preoperatoria (aproximadamente un mes antes de la cirugía) evaluamos el hemograma, parámetros de metabolismo del hierro y Proteína C Reactiva (PCR). En los pacientes anémicos, si la ferritina es baja (<30 ng/dL) la consideramos anemia por déficit de hierro (ADH) e iniciamos el tratamiento con hierro endovenoso. En estos casos valoramos la posibilidad de descartar patología gastrointestinal de manera rápida. Si antes de la cirugía no alcanzamos el nivel de Hb necesario (normalmente 13 g/dl) el paciente puede recibir alguna dosis de eritropoyetina alfa de rescate. En caso de anemia con ferritina entre 30-60 ng/dL, si la PCR es alta consideramos que se trata de ADH, ya que la ferritina es un reactante de fase aguda y normalmente esta falsamente normalizada. Cuando la ferritina es alta y la PCR también lo consideramos anemia de proceso crónico (APC) y empezamos un tratamiento mixto con eritropoyetina y hierro endovenoso. En el caso de que la ferritina sea normal y la PCR también, miramos 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, megaloblástica o mielodisplasia. En este grupo se incluyen también la anemia llamada del anciano o sin causa aparente en que el tratamiento es generalmente EPO con hierro oral,

aunque 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.

Criterios de inclusión

Se seleccionaron los pacientes programados para cirugía ortopédica mayor (protesis total de cadera, protesis total de rodilla, recambio de protesis total de cadera y de rodilla) que recibieron hierro endovenoso antes de la cirugía desde diciembre 2007 hasta diciembre 2012.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos pacientes que aún habiendo recibido tratamiento con hierro endovenoso no fueron intervenidos

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica de la institución y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes que participaron en el estudio.

Definiciones de déficit de hierro y anemia

La anemia fue definida según los criterios de la OMS como Hb <12 g/dl para las mujeres y Hb <13 g/dl en hombres El déficit absoluto de hierro se definió por la ferritina sérica <30 ng/dl o de 30 a 60 ng/dl, si la Proteína C Reactiva (PCR) está elevada (> 0,7 mg/dl) .

Tipo de hierro y dosis

La dosis de hierro a administrar se calculó por la *Fórmula de Ganzoni*:

Déficit total de hierro (DTH) = [2,4 x peso del cuerpo x (Hb objetivo - Hb preop.)] + 500.

Los niveles de *Hb objetivo* se fijó en 13 g / dl para el cálculo.

El Hierro sacarosa (HS) (Venofer ®, Vifor France SA Neuilly-sur-Seine.Francia) se administró en dosis de 200 mg en 100-200 ml de solución salina durante 30-60 minutos cada 48-72 horas, con un máximo de 600 mg / semana.

El Hierro Carboximaltosa (HCM) (Ferinjec®t, Vifor France SA Neuilly-sur-Seine, Francia) se administró en dosis de 500-1000 mg en 100 a 200 ml de solución salina durante 15 a 30 minutos una vez a la semana, con un máximo de 1000 mg / semana.

Variables de estudio

Características de los pacientes: la edad, peso, tipo de procedimiento, ASA, patología de base, tratamientos concomitantes.

Controles analíticos: hemograma preoperatorio (-30,-15,-1 día antes de la cirugía), los parámetros del metabolismo del hierro (ferritina sérica, hierro sérico, y el índice de saturación de transferrina preoperatorios) , niveles de proteína C-reactiva, vitamina B12 sérica y ácido fólico. Evolución del hemograma a las 24h, 4 dia y al alta.

Variables relacionadas con el tratamiento: tipo y dosis de hierro administrado, efectos adversos, número de sesiones, pacientes transfundidos y número de concentrados de hematies recibidos.

Variables relacionadas con el procedimiento: duración de la cirugía, sangrado perioperatorio, estancia hospitalaria, complicaciones, tipo de anestesia, otras alternativas a la transfusión.

Respuesta al tratamiento

Se considera una respuesta positiva al tratamiento si la hemoglobina alcanza un nivel de 13 g/dl o un incremento de hemoglobina preoperatoria de al menos 1 g/dl al final del tratamiento.

La adherencia completa al tratamiento se consideró cuando el paciente recibió con éxito al menos el 85% del hierro calculado (DTH)

Análisis estadístico

Los datos se expresaron en porcentajes (%) o como media \pm desviación estándar (n). Se aplicó la Chi cuadrado, o la prueba exacta de Fisher para la comparación de las variables cualitativas y el test de ANOVA para las variables cuantitativas (con la corrección de Bonferroni). Los análisis estadísticos se han realizado con el programa SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) considerando valores de $P < 0.05$, para la significación estadística.

4. Resultados

Se estudiaron 3.750 pacientes: 970 protesis total de cadera y 2.780 protesis total de rodilla. Fueron excluidos a 262 pacientes por posponerse la cirugía o por operarse en el otro centro. Se incluyeron en el programa de ahorro de sangre (PAS) 3.488 pacientes:

2876 no presentaron anemia y 612 (17,5%) presentaron anemia, de los cuales 143 pacientes (23.3%) fueron tratados con hierro endovenoso. De los pacientes tratados con hierro endovenoso, 35 recibieron Hierro sacarosa (HS) y 134 Hierro carboximaltosa (HCM) (Figura 2). Cuatro pacientes que recibieron el tratamiento preoperatorio con hierro finalmente no fueron intervenidos de la artroplastia porque se detectó patología oncológica gastrointestinal.

De acuerdo con el protocolo de tratamiento, el 66.3%, los pacientes recibieron tratamiento con hierro endovenoso de inicio, requiriendo eritropoyetina de rescate un 12.4% de los casos para poder alcanzar la hemoglobina objetivo. El 31.3% fueron tratados con hierro endovenoso y eritropoyetina simultáneamente desde el inicio, y un 2.3% de los pacientes tratados con eritropoyetina y hierro oral recibieron finalmente hierro endovenoso de rescate por respuesta insuficiente, intolerancia al hierro oral o falta de tiempo para conseguir la Hb objetivo.

De acuerdo con el algoritmo de tratamiento con hierro endovenoso, 101 pacientes lo recibieron por anemia por déficit de hierro (ADH), 26 pacientes por ferropenia sin anemia (DH), 21 pacientes por anemia de proceso crónico (APC) y 21 pacientes por otros tipos de anemia (Tabla 1).

El 84% de la población tratada con hierro endovenoso fueron mujeres con una edad media de 72 años. La hemoglobina preoperatoria era significativamente más alta en el grupo con déficit de hierro sin anemia, como era de esperar. La ferritina fue significativamente más alta en los pacientes de anemia de proceso crónico (116 ± 55 ng/dl) y en otras anemias (77 ± 40 ng/dl) respecto a los pacientes con déficit absoluto de hierro, con una $P < 0.001$. Las dosis de hierro recibida fue significativamente más altas en los pacientes con anemia ferropénica. Más del 90% de los pacientes del grupo anemia de proceso crónico y otras anemias recibieron EPO frente a un 15% de los pacientes con déficit de hierro con y sin anemia ($P < 0.001$). (Tabla 1)

El incremento de hemoglobina fue de 1,7 g/dl en ADH frente a 2,1g/dl en APC y otras anemias. La transfusión fue significativamente más alta en el grupo sin anemia y en los pacientes con anemia de proceso crónico, pero el número de cirugía de revisión fue más alto en estos dos grupos. La estancia hospitalaria fue más alta en los pacientes con anemia de proceso crónico (12,5 días) respecto a anemia con déficit de hierro (8,8 días) $p < 0.001$. (Tabla 2)

Los pacientes tratados con hierro carboximaltosa (HCM) tenían las mismas características que los del hierro sacarosa (HS). Sin embargo, los de HCM recibieron una

dosis total superior de hierro (833 ± 303 mg vs 617 ± 288 mg, $p < 0.001$), aunque con menos visitas (1.2 vs 3.0 respectivamente ($p < 0.001$)). El incremento de hemoglobina preoperatoria y la respuesta al tratamiento fue parecida. El grupo tratado con HS requirió más dosis de EPO de rescate (0.41) que el grupo tratado con HCM (0.12) para alcanzar el nivel de Hb objetivo (13g/dl) $p=0.05$.

Los efectos adversos fueron leves y similares en ambos grupos, dos flebitis en los tratados con hierro sacarosa, un rash y una cefalea con visión borrosa en el hierro carboximaltosa.

5. Discussion

La necesidad de transfusión de sangre del paciente quirúrgico depende sobretodo de la hemoglobina previa a la cirugía y del sangrado perioperatorio. El volumen de la pérdida de sangre depende del tipo de cirugía, la hemostasia, la técnica quirúrgica y anestésica. La tasa de transfusión puede ser reducida con la optimización de la hemoglobina preoperatoria del paciente (10).

Nuestro estudio pone de manifiesto que no sólo la anemia ferropénica pura puede beneficiarse del tratamiento con hierro endovenoso preoperatorio, casi un tercio de los pacientes anémicos reciben alguna dosis de hierro parenteral, aunque parece que la administración conjunta de EPO y hierro endovenoso alcanza mejor nivel de hemoglobina preoperatoria.

Es importante remarcar que en algunos casos la administración hierro endovenoso requiere alguna dosis de eritropoyetina de rescate para alcanzar la hemoglobina objetivo, sobre todo en los pacientes con una anemia más severa y en los pacientes tratados con hierro sacarosa porque la adherencia al tratamiento es peor y no reciben la dosis total de hierro necesaria.

De los pacientes con anemia ferropénica sin causa conocida enviados a estudio digestivo, en 4 se detectó una neoplasia gastrointestinal, lo que refuerza la importancia de enviar a estudiar los pacientes con anemia ferropénica preoperatoria.

El hierro carboximaltosa consiguió una mejora de la hemoglobina parecida al hierro sacarosa, con la misma seguridad, aunque el número de sesiones necesarias fueron significativamente menor, lo que lo hace más cómodo para el paciente y más coste-efectivo (307 € con el hierro sacarosa frente a 244 € con el hierro carboximaltosa). (25)

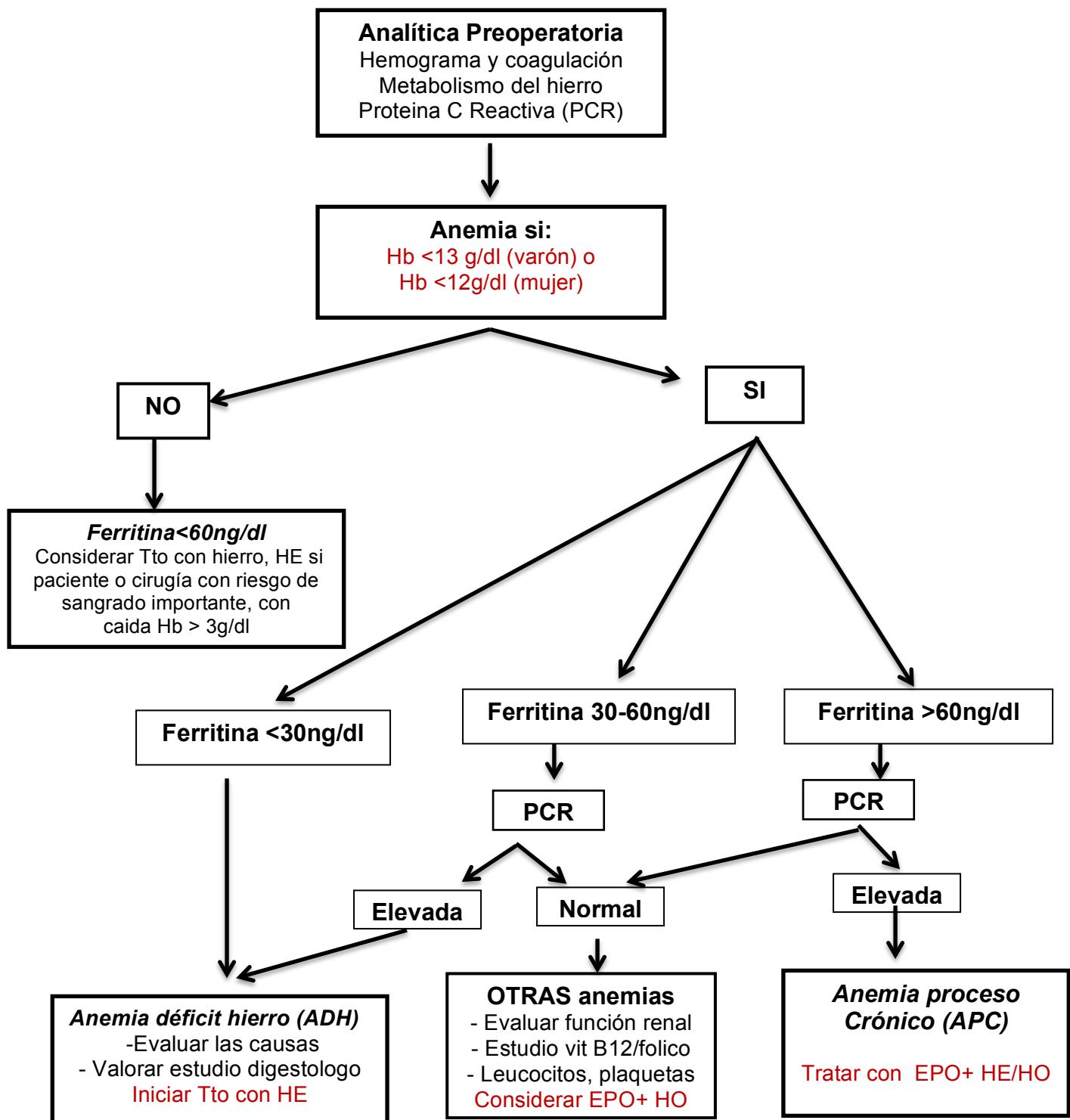
Como no existe grupo control sin tratamiento, es difícil saber que impacto ha tenido esta medida en la transfusión alogénica en nuestra serie. En la revisión bibliográfica los pacientes con Hb < 11g/dl y artroplastia de extremidad inferior tienen un riesgo > 70% (11), sin embargo nuestro índice transfusional fue muy bajo (12%).

Este estudio tiene algunas debilidades potenciales como son el diseño observacional retrospectivo que podría dar lugar a sesgos o datos incompletos, y la falta de grupo control. Sin embargo nuestros resultados indican que el hierro endovenoso tanto el HS y HCM preoperatorio, aumenta de manera eficaz la Hb en la anemia ferropénica preoperatoria y también como coadyuvante de la eritropoyetina en otros tipos de anemia, reduciendo considerablemente las dosis de eritropoyetina y por lo tanto el coste y sus riesgos.

6. Conclusiones

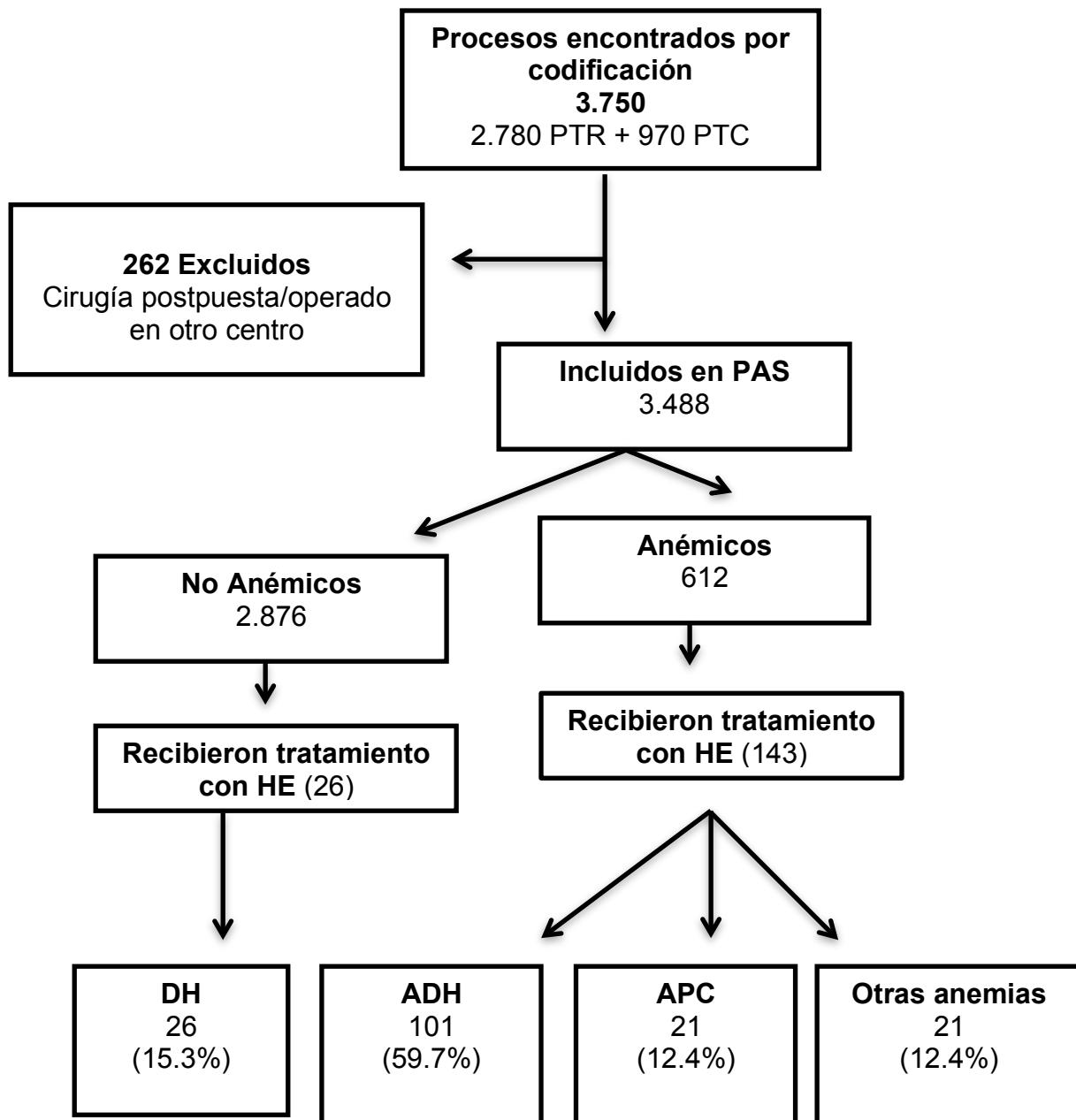
Los pacientes sometidos a cirugía electiva en riesgo de recibir transfusión deberían entrar en un programa de ahorro de sangre donde se incluyera al hierro endovenoso como herramienta terapéutica. El uso del hierro carboximaltosa permite, en la mayoría de casos, administrar la dosis necesaria para el tratamiento de la anemia preoperatoria en una sola vez lo que facilita enormemente la implementación de esta estrategia para minimizar la transfusión y lo hace más coste-efectivo.

Figura 1. Protocolo de tratamiento de anemia preoperatoria



Hb: Hemoglobina; HE: Hierro endovenoso; HO: Hierro oral; EPO: eritropoyetina;
Tto: Tratamiento

Figura 2.- Diagrama de flujo de los paciente tratados con hierro endovenoso



PTR: Protesis Total de Rodilla; PTC: Protesis Total de Cadera

PAS: Programa de Ahorro de Sangre

HE: Hierro endovenoso

DH: Déficit de hierro;ADH: Anemia por déficit de hierro;APC: Anemia Proceso crónica

Tabla 1. Características basales de los pacientes que recibieron HE

	DH SIN ANEMIA (N=26)	ADH (N=101)	APC (N=21)	OTRAS (N=21)
Edad [años]	72±10	72±9	76.5±8	73.5±8
Peso [kg]	72±14	77±15	72±16	78±14
ASA [media]	2.3±0.5	2.5±0.5	2.6±0.6	2.6±0.5
Hb Preoperat [g/dL]	12.4±0.3*	10.9±1.0	11.0±0.9	10.9±0.7
Ferritina [ng/dL]	26±33	16±12	116±55*	77±40*
Transferrina [mg/dl]	287±48	324±52*	241±37	246±53
Sideremia [μg/dL]	54±24.5	40±18*	51.5±20.3	57.3±20
Acido Folico[ng/mL]	13±8	10±4	11±7	8±4.5
PCR [mg/dL]	0.9±0.9	0.6±0.6	2.8±1.9*	0.4±0.2
Hombre/Mujer [n/n]	0/26	15/86	8/13	4/17
PTR/PTC [n/n]	14/3	72/18	7/3	14/4
Recambios n (%)	9 (34,6) *	10 (9.9) *	11(52,3) *	3 (14,2) *
Duración IQ (min)	75±36	71±23	75±21	75.2±26
Sangrado estimado	1511±562	1387±626	2170.5±1596*	1472±666
DTH[mg]	612±61*	879.6±208	816±163	862±151
Dosis hierro[mg]	496.1±137*	894±285*	643±304*	725±338*
Con EPO n(%)	4(15.3)	15(14.9)	19 (90.5)*	19 (90.5)*

* P<0.005

DH: Déficit de hierro; ADH: Anemia por déficit de hierro;

APC: Anemia Proceso Crónico; OTRAS: Otras Causas de anemia;

PCR: Proteína C Reactiva

PTR: Protesis Total Rodilla; PTC: Protesis Total Cadera

Hb: Hemoglobina; DTH: Déficit Total de Hierro; EPO: Eritropoyetina

IQ: intervención quirúrgica

Table 2. Respuesta al tratamiento con hierro endovenoso y evolución postoperatoria

	DH SIN ANEMIA (N=26)	ADH (N=101)	APC (N=21)	OTRAS (N=21)
Hb 24h pre IQ [g/dl] *	13.2±0.6	12.5±0.7	13±0.8	13±0.7
Incremento Hb [g/dl] **	1±0.9	1.7±1	2.1±1	2.1±0.8
Hb 24 h post IQ [g/dl]	10±1	10±1	9.9±1.2	10.3±0.8
Hb 4d post IQ [g/dl]	9.7±1.2	9.6±1	11.8±1	9.4±1.1
Transfusión [ud]	0.35±0.7	0.16±0.5*	0.37±1.3	0.5±0.2*
Complicaciones n [%]	4 (14.8)	14 (14)	9 (28)	2 (20)
Estancia hospitalaria	8.5±3.2	8.8±5	12.5±9	7.9±2.4

*P<0.003; **P<0.001

Hb: Hemoglobina

IQ: Intervención quirúrgica

DH: Déficit de hierro ADH: Anemia por déficit de hierro;

APC: Anemia Proceso Crónico; OTRAS: Otras causas de anemia

Ud: unidades

Bibliografía:

- 1 Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116:58S–69S.
- 2 Spahn DR. Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery. *A Systematic Review of the Literature. Anesthesiology* 2010; 113:482-95.
- 3 Bisbe E, Castillo J, Saez M, Santiver X, Ruiz A, Muñoz M. Prevalence of preoperative anemia and hematologic deficiencies in patients scheduled for elective major orthopedic surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2009; 10:166–73.
- 4 Aderinto J, Brenkel IJ. Pre-operative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86:970-3.
- 5 Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wisseler R et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing non cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114(2):283-92.
- 6 Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Sharma SC et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007; 297:2481-8.
- 7 Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 15;378(9800):1396-407.
- 8 Beattie WS, Karkouti K, Wijeysundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; 110:574-81.

- 9 Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth* 2012; 109 (1): 55–68.
- 10 Kotzè A, Carter L A, Scall A J. Effect of a patient blood management program on preoperative anaemia, transfusion rate and outcome after primary hip or knee arthroplasty : a quality improvement cycle. *Br J Anaesth* 2012; 108 (6): 943–52.
- 11 Saleh E, McClelland DBL, 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 transfusion. *Br J Anaesth* 2007;99 (6): 801-8.
- 12 Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011;106:13-22.
- 13 Bisbe E, Muñoz M. Management of preoperative anemia. NATA Consensus statements. ISBT Science Series 2012; 7: 283-7.
- 14 Leal- Noval, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev. Esp. Anestesiol.* 2013; 60(5): 263.e1-263.e25
- 15 Muñoz M, Breymann C, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang* 2008; 94: 172-83.
- 16 Bisbe E. Role of iron replacement in the management of preoperative anemia. *Transfusion Alternatives in Transfusional Medicine* 2012; 12: 150-6.
- 17 Muñoz M, García-Erce JA, Bisbe E. “Irondeficiency: causes, diagnosis and management”. Editors: Maniatis A, Hardy JF, Van der Linden. *Alternatives to Blood*

Transfusion in Transfusion Medicine. NATA Text Book 2010. Editorial Wiley-Blackwell. Oxford, UK.

- 18 Lachance K, Savoie M, Bernard M, Rochon S, Fafard J, Robitalille R et al Oral Ferrous Sulfate Does Not Increase Preoperative Hemoglobin in Patients Scheduled for Hip or Knee Arthroplasty *The Ann Pharmacother* 2011; 45(6):764-70.
- 19 Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000; 13: 381-4
- 20 Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008; 100:599-604.
- 21 Bisbe E, Rodríguez C, Ruiz A, Sáez M, Castillo J, Santiveri X. Uso preoperatorio de hierro endovenoso. Una nueva terapéutica en medicina transfusional. *Rev. Esp Anestesiol Reanim* 2005; 52: 536-40.
- 22 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. *Obst Gynecol* 2007; 110:267-78.
- 23 Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafl 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.
- 24 Muñoz M, García-Erce JA, Diéz-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E. Utilidad de la administración de hierro sacarosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes programados para cirugía mayor. *Med Clin (Barc)* 2009; 132:303-6.

- 25 Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M; Anaemia Working Group España. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth* 2011;107(3):477-8.
- 26 Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair. Preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125:342-7.
- 27 Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, Bisbe E, Naveira E. On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. AWGE (Spanish Anaemia Working Group). *Blood Transfus* 2012;10(1):8-22.