

Curso 2012/13
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/5
I.S.B.N.: 978-84-15910-61-9

PATRICIA MARÍA RODRÍGUEZ FORTÚNEZ

**Análisis de dos esquemas de tratamiento
con hierro oral e intravenoso en cirugía cardíaca:
ensayo clínico en fase IV, randomizado,
doble ciego y doble enmascarado**

Directores

**PILAR GARRIDO MARTÍN
RAFAEL MARTÍNEZ SANZ**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

Agradecimientos

A los que están y ya no están...Pero que en el fondo, siempre han estado...

A mis padres, por haberme enseñado que con esfuerzo, trabajo, ilusión se consiguen las metas que nos proponíamos en la vida. En especial a mi madre, M^a Luisa, por su confianza, apoyo sin condición y amor que me ha dado durante todos estos años.

A mis abuelos, por tanto cariño. Por haberme inculcado principios y por haberme mostrado la importancia del trabajo y la constancia.

A mi hermano Vicente, por su gran ejemplo académico y personal.

A mis tíos y en especial, a mi madrina, por entenderme, reforzarme y enseñarme la relevancia de aprender y hacer bien las cosas, con cabeza y corazón.

A mis amigos y, algunos ya, también familia, por vuestro apoyo, cariño y por tantos buenos momentos vividos a lo largo de tantos años.

A mis directores de tesis, por dirigirme y darme la oportunidad de aprender de ellos.

A mis tutores y compañeros, por ayudarme a aprender día a día, el difícil arte de entender, razonar y aplicar conocimientos.

A todo el equipo investigador de este estudio: médicos, enfermeros, auxiliares, personal del Servicio de Farmacia, de la Unidad de Investigación, Quirófano y UVI. Pero sobretodo, a los pacientes que han ayudado a llevarlo a cabo.

Y si me permitís, a Rusty, incondicional amigo que durante casi 14 años, me ha acompañado y cuidado...Ojalá hubieses esperado unos meses más...

En definitiva...Gracias a todos los que me habéis apoyado, que sois muchos.

Dedicatoria

A mi ahijada Jimena

Acrónimos y Abreviaturas

- AEC: Anemia por Enfermedad Crónica.
- CEC: Circulación Extracorpórea.
- DFH: Déficit Funcional de Hierro.
- IST: Índice de Saturación de Transferrina.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- SER: Sistema Reticulo-Endotelial.
- TFR: Receptores para la Transferrina.
- TSA: Transfusión Sanguínea Alogénica.

Indice

Indice

	Página
I. Introducción	8
1. Circulación extracorpórea (CEC) y hemostasia.....	9
2. Anemia y cirugía cardiaca.....	17
3. Sangrado postquirúrgico y su manejo en cirugía cardiaca.....	18
3.1. Manejo farmacológico del sangrado quirúrgico.....	20
3.2. Terapia transfusional.....	22
4. Metabolismo del hierro y eritropoyesis.....	24
4.1. Terapia con hierro oral.....	28
4.2. Terapia con hierro intravenoso.....	29
II. Justificación del ensayo	33
III. Objetivos	36
IV. Material y Métodos	38
1. Diseño del ensayo.....	39
2. Variables de valoración.....	39
3. Hipótesis de trabajo.....	42
4. Selección y retirada de pacientes.....	42
5. Procedimiento de asignación aleatoria.....	44
6. Procedimiento de codificación de los pacientes.....	44
7. Cronología del estudio.....	45
8. Tratamientos a ensayo.....	49
8.1. Descripción de los fármacos a estudio.....	49
8.2. Manejo, registro y conservación de los fármacos a estudio.....	51
8.3. Grupos de tratamiento.....	52
8.4. Cumplimiento terapéutico.....	53
9. Acontecimientos adversos.....	54
10. Análisis estadístico.....	55
10.1. Análisis de datos y pruebas estadísticas.....	55
10.2. Hipótesis alternativas.....	56
11. Archivo y tratamiento de datos.....	57
11.1. Complimentación de los cuadernos de recogida de datos.....	58
11.2. Archivadores de promotor e investigador.....	58

11.3. Control de calidad de datos.....	59
V. Resultados	60
Diagrama Consort.....	62
1. Descriptiva.....	63
2. Evolución de los valores de hemoglobina y hematocrito	73
3. Evolución de los valores de hierro, transferrina y ferritina.....	76
4. Evolución de los parámetros reticulocitarios.....	78
5. Evolución de los parámetros bioquímicos y hematológicos.....	81
6. Sangrado.....	83
7. Transfusiones.....	84
8. Efectos adversos de origen infeccioso.....	86
9. Días de estancia hospitalaria	86
10. Coste hospitalario.....	87
11. Coste farmacéutico.....	90
12. Coste total.....	92
VI. Discusión	94
VII. Conclusiones	107
VIII. Bibliografía	110
IX. Anexos	123
Anexo I: Consentimiento Informado.....	124
Anexo II: Hoja de Información al paciente.....	125
Anexo III: Formulario de Notificación de Sospecha de Reacción Adversa (Anexo D).....	130
Anexo IV: Cuaderno de Recogida de datos.....	135
Anexo V: Ficha técnica Venofer®.....	142
Anexo V: Ficha técnica Ferrogradumet®.....	151
X. Publicaciones	157

I. Introducción

Introducción

La cirugía cardíaca al igual que otras modalidades de cirugía mayor, induce a un descenso en los niveles de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) provocando anemia en la mayoría de los pacientes.

El uso de técnicas de circulación extracorpórea (CEC) provoca, además, un descenso más acusado de estos parámetros hematológicos.

1. CIRCULACION EXTRACORPOREA (CEC) Y HEMOSTASIA

Dentro del contexto de la cirugía cardíaca, la “Circulación Extracorpórea” (CEC) denominada también “Derivación Cardiopulmonar” es un proceso mediante el cual se permite que la sangre se desvíe del corazón y pulmones (drenando por gravedad), desde las venas centrales hacia un reservorio venoso de la máquina de CEC. Llevándose a cabo el retorno sanguíneo y dejando de lado los importantes receptores de volumen de la aurícula derecha, con igualación de presiones.

Posteriormente la sangre de este reservorio pasa a través de un pulmón artificial (oxigenador) y una bomba externa. La sangre que se inyecta oxigenada es impulsada por compresión peristáltica y tangencial con la tensión equivalente a la arterial en una de las grandes arterias.

Por tanto, la CEC mantiene el flujo sanguíneo sistémico, la oxigenación y la ventilación durante los periodos de tiempo en que a) el corazón está en asistolia o no expulsa un gasto cardíaco normal y b) los pulmones no pueden realizar el intercambio de gases fisiológicos debido a una perfusión inadecuada.

Aunque la CEC pueda proporcionar un gasto cardíaco normal hay varias diferencias importantes entre las circulaciones natural y artificial, como son el flujo no pulsátil, la derivación de la función endocrina pulmonar y el traumatismo sobre los componentes de la sangre.

Los eventos más destacables dentro del marco de la circulación extracorpórea son (1):

1. Anticoagulación:

La circulación de la sangre fuera del sistema vascular, en contacto con superficies artificiales, conlleva una activación de la coagulación, cuyo efecto se combate, en parte, mediante la heparinización. No obstante, a pesar del uso de la heparina, la circulación extracorpórea produce alteraciones de la hemostasia que a veces tienen relevancia clínica.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas postoperatorias todavía sigue siendo bastante elevada (aprox. 5%) (2). Si bien las complicaciones más graves proceden, en su mayor parte, de la propia cirugía, las alteraciones adquiridas de la hemostasia, en particular, las alteraciones de la función plaquetaria, contribuyen evidentemente a los problemas.

La interacción entre los componentes hemáticos y la superficie de circuito extracorpóreo depende de las propiedades físicas de los materiales utilizados y de las fuerzas hidráulicas. El depósito de plaquetas, leucocitos, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas depende de la rugosidad de la superficie artificial (3) y de la relación entre el área y el volumen de sangre (4). Las variaciones de las características del flujo sanguíneo (turbulencia, cavitaciones, variaciones de las fuerzas de cizallamiento, formación de flujo secundario, áreas de estancamiento) aumentan el traumatismo al que se ve expuesta la sangre e influyen en la adherencia plaquetaria y el depósito de fibrina (5).

En esencia, la CEC crea un circuito sanguíneo para permitir la cirugía cardíaca. Este circuito debe dirigir la sangre a través de un corazón artificial y un pulmón artificial al tiempo que mantiene su fluidez.

La anticoagulación con heparina seguida de neutralización con protamina es la estrategia fundamental para establecer e invertir la fluidez sanguínea.

2. Hemodilución:

El equilibrio de líquidos se encuentra afectado durante el uso de la bomba extracorpórea, porque se purga con solución cristalóide, como la solución fisiológica, que produce hemodilución. Ello mejora la microcirculación, reduce el riesgo de complicaciones embólicas, disminuye la necesidad de administrar sangre. Sin embargo, la hemodilución aumenta el agua extracelular y el fluido intersticial, que habrá de eliminarse después de la operación.

3. Hipotermia:

Es definida como el estado en el cual la temperatura corporal disminuye de los límites normales en el organismo.

Los procesos metabólicos en el organismo son dependientes de la temperatura, una disminución de la temperatura conlleva a los organismos homeotérmicos a una disminución considerable en la utilización de energía y con los efectos sobre el organismo como son aumento de la viscosidad de la sangre, desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del O₂, disminución de la actividad de la anticoagulación, específicamente se asocia con una supresión generalizada de la cascada de la coagulación, cambios en la solubilidad de los gases sanguíneos, cambios en el valor del PH, predisposición al desarrollo de arritmias, aumento de ACT ante los anticoagulantes administrados, disminución de la frecuencia cardíaca y disminución en las demandas de anestésicos.

Además, durante la circulación extracorpórea que se aplica en las intervenciones de cirugía cardíaca, se mezcla la sangre con soluciones cristaloides (glucosa al 5%, suero fisiológico o Ringer lactato) o coloidales (albúmina, dextrano, plasma) que se emplean para rellenar el circuito extracorpóreo. Por este motivo, el valor del hematocrito del paciente se reduce a valores comprendidos entre 20 y 30%.

Las alteraciones más destacables de la hemostasia inducidas por la circulación

extracorpórea son:

1. Trombopenia.

Durante la circulación extracorpórea se produce, en la mayor parte de los casos, una disminución del recuento plaquetario.

El grado de trombopenia depende de muchos factores como: velocidad de flujo, temperatura de la sangre (normotermia o hipotermia), tipo de oxigenador, tipo de sistema de bombeo, duración del bypass, tipo de solución utilizada para la hemodilución (6).

Según el estudio realizado por Harker y cols. (2) en 21 pacientes sometidos a circulación extracorpórea, el recuento plaquetario generalmente disminuye a la mitad en la primera hora del bypass y se mantiene prácticamente sin cambios durante el periodo postoperatorio, al menos, en las primeras 48 horas.

Las causas de la trombopenia no son totalmente conocidas. La hemodilución y la heparinización explican una parte del fenómeno. La formación de trombos intravasculares y la adhesión plaquetaria a la superficie artificial desempeñan, sin duda, un papel importante como se ha demostrado indirectamente por el efecto protector de las sustancias que inhiben estos fenómenos como la prostaciclina (7) y algunas desintegrinas (8). Es posible que la pérdida de glucoproteínas de la membrana plaquetaria que ocurre durante el periodo del bypass, por efecto de algunas proteasas, acelere la eliminación de las plaquetas por parte del sistema reticuloendotelial con la consiguiente disminución de la supervivencia plaquetaria. De hecho, se sabe que el tratamiento “in vitro” de las plaquetas con enzimas proteásicas determina un acortamiento de la vida plaquetaria (9). El efecto protector de la aprotinina (10) confirma de una manera indirecta la validez de esta hipótesis.

2. Alteraciones de la función plaquetaria.

Las alteraciones de la función plaquetaria inducidas por la circulación extracorpórea

tienen una mayor importancia clínica, por lo que se refiere a la trombopenia.

Harker y cols. (2), demostraron que el efecto plaquetario ocurre precozmente durante el bypass y se agrava progresivamente en el tiempo. El tiempo de hemorragia se prolonga paulatinamente hasta alcanzar valores superiores a 30 minutos, dos horas después del inicio de la circulación extracorpórea. La prolongación del tiempo de hemorragia es desproporcionada con relación a la trombopenia discreta y se acompaña de una disminución progresiva de la agregación plaquetaria inducida por el adenosindifosfato (ADP) y el colágeno.

A diferencia de la trombopenia, las alteraciones funcionales de las plaquetas revierten rápidamente, regresando el tiempo de hemorragia a los valores basales en las primeras 12 horas desde la conclusión de la cirugía de revascularización.

Las alteraciones de la función plaquetaria que ocurren en el curso de la circulación extracorpórea se deben, en gran parte, a: a) inducción de un estado refractario, parecido al que se induce “in vitro” con ADP, como consecuencia de la activación plaquetaria transitoria; b) pérdida de las glucoproteínas de la membrana con función de receptor; c) efecto inhibitorio de la plasmina.

a) Activación plaquetaria

Durante la circulación extracorpórea las concentraciones plasmática y urinaria del factor plaquetario 4 (PF4) y de la B-tromboglobulina (BTG) (2), proteínas plaquetarias específicas contenidas en los gránulos alfa, aumentan; estas proteínas se segregan como consecuencia de la activación plaquetaria. Paralelamente, el contenido plaquetario de PF4 y BTG disminuye.

Debido a su reducida vida plasmática, la concentración de estas proteínas se normaliza a las 2-4 horas después de concluir la circulación extracorpórea. En cambio, la depleción de los gránulos alfa plaquetarios persiste durante más tiempo, a pesar de la normalización de la función plaquetaria. Ello indica que la depleción de los gránulos alfa plaquetarios y las alteraciones funcionales de la plaqueta son

consecuencias independientes de la circulación extracorpórea. Sin embargo, como las prostaglandinas inhibitorias, del tipo de la prostaciclina, previenen el desarrollo de la trombocitopatía (7). Es evidente que existe una íntima relación con la activación plaquetaria inducida por la circulación extracorpórea que se mide por los niveles de PF4 y BTG en el plasma.

En contraposición con estos datos, el estudio realizado por George y cols. (11) no ha revelado signos de activación plaquetaria en el curso de la circulación extracorpórea.

Esta discrepancia podría deberse a los diversos marcadores de activación utilizados y a la menor duración media de la cirugía de revascularización (bypass).

b) Pérdida de las glucoproteínas de la membrana

Se ha observado en numerosos estudios una disminución significativa del contenido plaquetario de las principales glucoproteínas de la membrana: GPIb, GPIIb y GPIIIa (11, 12).

La GPIb que forma complejo sobre la membrana plaquetaria con GPIX y GPV, constituye el receptor plaquetario del factor von Willebrand, proteína adhesiva esencial para la adhesión plaquetaria al subendotelio (13) y para la agregación plaquetaria con fuerzas de cizallamiento elevadas (14).

La GPIIb y la GPIIIa forman un complejo glucoproteico IIBDIIa (GPIIbDIIa) en la membrana plaquetaria, esta integrina contiene el receptor plaquetario del fibrinógeno y otras proteínas adhesivas (15) cuyas funciones son esenciales para la agregación de las plaquetas. La pérdida de GPIIbDIIa y, en consecuencia, la capacidad de unión de las plaquetas al fibrinógeno se previene administrando tratamiento con PGE (16).

Las posibles causas de estas alteraciones son múltiples. El traumatismo mecánico producido por el contacto de las plaquetas con la superficie artificial o por las fuerzas hidráulicas determina una fragmentación de la membrana plaquetaria (11). Además, la producción de plasmina en la circulación extracorpórea provoca un descenso de la

glucoproteína Ib de la membrana (9, 17), con la consiguiente inhibición de la aglutinación plaquetaria dependiente del factor von Willebrand y mediada por la ristocetina. La prevención de la pérdida de GPIb y el mantenimiento de la respuesta plaquetaria de la ristocetina, administrando aprotinina (18), confirma indirectamente el posible papel patogénico desarrollado in vivo por la plasmina o por proteasas similares.

c) Efecto de la plasmina

Además de escindir la glucoproteína Ib de la membrana, la plasmina inhibe la función plaquetaria bloqueando la movilización del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana, con lo que se inhibe la agregación plaquetaria inducida por concentraciones reducidas de colágeno o trombina (19).

3. Alteración de los factores de la coagulación.

Si bien los factores de la fase de contacto de la coagulación (factores XII, XI, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) se adhieren a la superficie artificial del circuito, su concentración plasmática no disminuye como consecuencia de la circulación extracorpórea.

En el estudio de Harker y cols. (2) se demostró que la concentración plasmática de los factores II, VII, IX, X y XIII disminuye por efecto de la hemodilución. El factor V disminuye más de lo que cabe prever por efecto exclusivamente de la hemodilución, por razones aún desconocidas. La concentración del factor VIII puede mantenerse invariable (2), aumentar (20) o disminuir (6).

El comportamiento del factor von Willebrand es muy interesante. Su concentración generalmente disminuye en el curso de la cirugía de revascularización (bypass), pero su actividad, medida como cofactor de la ristocetina, puede aumentar (21). Paralelamente, se aprecia un aumento relativo de sus multímeros de mayor peso molecular (21), posiblemente procedentes de los gránulos alfa plaquetarios. La concentración plasmática del factor von Willebrand, que es una proteína de la fase

aguda, aumenta en el periodo postoperatorio (22).

4. Coagulopatía de consumo y fibrinólisis.

Los factores activados de la fase de contacto activan el sistema fibrinolítico con la consiguiente síntesis de plasmina y estimulan la producción de bradicinina, una sustancia vasodilatadora muy potente (23). La activación del sistema fibrinolítico puede también partir de la liberación del activador tisular del plasminógeno de la superficie pleural, pericárdica o del periostio lesionados durante la esternotomía (24). Sin embargo, los signos de hiperfibrinólisis sistémica pueden obedecer al uso de dosis inadecuadas de heparina (25). Si la heparinización es correcta, la disminución de la concentración plasmática de fibrinógeno y plasminógeno obedece indudablemente a la hemodilución y no se observan defectos de polimerización de la fibrina.

La antiplasmina y la antitrombina III también disminuyen únicamente por efecto de la hemodilución (24). En general, todos estos parámetros se normalizan a las 12-24 horas de la intervención.

De todas maneras, la coagulopatía de consumo es verdaderamente rara y se manifiesta en casos particulares de complicación del tipo de sepsis, shock cardiogénico o politraumatismos graves (24).

En conclusión, la cirugía a corazón abierto con circulación extracorpórea puede complicarse con problemas hemorrágicos graves en un porcentaje variable de pacientes (5-25%). Las causas de estas complicaciones hemorrágicas son, a menudo, quirúrgicas. Sin embargo, las alteraciones de la hemostasia inducidas por la circulación extracorpórea también contribuyen al problema. Este tipo de alteraciones hemostásicas dependen de numerosas variables, la técnica operatoria, el tipo de solución utilizada para la hemodilución, la temperatura del circuito, y el tipo de oxigenador. La alteración hemostásica más común y mejor conocida consiste en un defecto adquirido de la función plaquetaria, que puede considerarse responsable del sangrado clínico sólo en un porcentaje muy reducido de pacientes.

2. ANEMIA Y CIRUGIA

La anemia representa una de las patologías más prevalentes, especialmente en población de edad avanzada (17–63%), y constituye una entidad extremadamente frecuente (prevalencia 40%) en pacientes médicos y quirúrgicos (26–33).

La anemia, definida por la OMS (1968) como valores de hemoglobina de 13g/dl en varones y 12 g/dl en mujeres no gestantes, altera la eficacia del aporte tisular de oxígeno y constituye una de las principales causas de complicaciones con necesidad de ingreso hospitalario, incremento de la estancia hospitalaria, deterioro de la calidad de vida e incluso muerte (28–32,34–37). Representa un síntoma o comorbilidad asociada a multitud de patologías, y en muchas ocasiones posee un origen multifactorial (34, 38).

En cirugía cardiaca, como hemos comentado en los apartados anteriores, se produce sangrado excesivo en un gran porcentaje de pacientes. Esto provoca un incremento en la probabilidad de padecer anemia.

La anemia representa una entidad o comorbilidad frecuente dentro de la población de pacientes quirúrgicos, y habitualmente posee un origen multifactorial. Globalmente, el 5–80% de los pacientes quirúrgicos presentan anemia preoperatoria, uno de los principales factores causales de transfusión sanguínea alogénica (TSA) (27, 34, 35, 38–43). Progresivamente se intervienen a pacientes mayores y en condiciones más extremas, de forma que la anemia perioperatoria representa una entidad muy frecuente, bien por pérdidas digestivas o procesos inflamatorios crónicos, la patología basal del enfermo (especialmente neoplasias), la técnica quirúrgica empleada, malnutrición y déficits vitamínicos, el efecto mielosupresivo de la quimioterapia, pérdidas sanguíneas perioperatorias o por la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la propia agresión quirúrgica (28, 44, 45, 46, 47).

Al margen de la hemorragia perioperatoria, durante el periodo postoperatorio es frecuente la hiposideremia y una disminución de los valores de transferrina e IST, con incremento de la ferritina (48, 47, 49). Este escenario implica un marcado descenso en la disponibilidad y absorción de hierro durante las primeras 2–6 semanas

postoperatorias que dificulta la eritropoyesis y frecuentemente conduce a anemia postoperatoria (47–52). Dicha situación a menudo no logra subsanarse con la administración de ferrotterapia oral pero sí con hierro parenteral, lo cual evidencia una alteración de la liberación de hierro por parte del SER similar a la causada por Anemia por Enfermedad Crónica (AEC) (47, 49). Así pues, la anemia postoperatoria puede considerarse una variante aguda y transitoria de la AEC (47). Múltiples estudios corroboran la asociación entre anemia perioperatoria e incrementos en la incidencia de complicaciones, mortalidad postoperatoria, estancia hospitalaria y empeoramiento de varios parámetros de calidad de vida (41, 53–61).

La presencia de un proceso inflamatorio crónico y la ferropenia representan los principales factores etiológicos de anemia en pacientes quirúrgicos (64% y 23–33% de todas las anemias preoperatorias, respectivamente) (53, 62).

En cirugía cardíaca, como hemos comentado en los apartados anteriores, es frecuente que se produzca sangrado excesivo. Además estos pacientes con patología cardíaca suelen tener factores que facilitan la existencia de anemia antes de la cirugía. La suma de ambas situaciones provoca en estos pacientes un incremento en la probabilidad de padecer anemia después de la cirugía.

Dunne et al. confirmaron la presencia de anemia pre y postoperatoria en el 33,9 y 84,1% de los casos, respectivamente, en una serie prospectiva de 6301 pacientes sometidos a cirugía electiva y asociaron esta anemia a un incremento de mortalidad, riesgo de neumonía postoperatoria y estancia hospitalaria (51).

3. SANGRADO POSQUIRURGICO Y SU MANEJO EN CIRUGIA CARDIACA

Aunque es una definición controvertida, se considera sangrado excesivo la presencia de más de 500ml (8 ml/kg) en la 1ª hora, más de 400 ml (7ml/Kg) en la 2ª hora, más de 300 ml (6 ml/Kg) en la 3ª hora, más de 5 ml/Kg/hora durante cualquier hora posterior, sangrado total mayor de 1000 ml en las primeras 4 horas, más de 200 ml durante 3 horas consecutivas o incremento brusco del sangrado (63).

En los periodos preoperatorio es fundamental chequear alguna posible causa de sangrado en la historia clínica y realizar un examen clínico cuidadoso al paciente.

En los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía cardíaca, se debe interrumpir por lo menos 8 días antes la administración de antiagregantes tipo aspirina y ticlopidina que son usadas frecuentemente luego de la coronariografía. En situaciones de emergencia, el beneficio de una cirugía inmediata debe ser evaluado contra el riesgo de la ocurrencia de una hemorragia generalizada debido al uso de estas drogas. El uso de potentes agentes antiplaquetarios (inhibidores de los receptores de la glicoproteína IIb / IIIA) puede derivar en un sangrado dramático e incontrolable. Debido a la corta vida media de esas medicaciones, posponer la cirugía por unas pocas horas es una alternativa favorable.

Mediante la cirugía de revascularización miocárdica sin uso de CEC se ha podido apreciar una reducción significativa de la pérdida postoperatoria de sangre, de los requerimientos transfusionales y de los costes comparados con la cirugía convencional con CEC.

El riesgo de sangrado es mayor en algunos procedimientos como las reoperaciones o los procedimientos de emergencia tales como la disección aórtica.

Se debe limitar la pérdida de sangre desde el comienzo del procedimiento quirúrgico, es decir desde la esternotomía. La medida de la incisión debe ser reducida al mínimo. Una vez realizada la esternotomía, es necesario realizar la hemostasia del periostio.

El segundo paso importante es la colocación de cánulas para la circulación extracorpórea. Evitando la pérdida de sangre alrededor de las cánulas se minimiza el uso de aspiración, que induce la hemólisis, una de las más importantes alteraciones de la coagulación que ocasiona el aumento del sangrado postoperatorio. Las alteraciones de la coagulación por hemólisis debidas al uso de aspirados de CEC “vent” son las más importantes.

Procedimientos adicionales pueden ser utilizados para evitar el sangrado tales como el uso de pegamentos biológicos “glues” que con su aplicación local refuerza los tejidos frágiles, especialmente en casos de infarto agudo del miocardio, defectos septales posinfarto o disección aguda. El glue de fibrina usado sólo o en combinación con el glue francés (gelatina-resorcina-formol), puede ser esparcido en casos de sangrado difuso por ejemplo en reoperaciones o aplicado localmente en casos de sangrado local por fragilidad del tejido como es el caso de la sutura aórtica en pacientes mayores. Una vez concluida la CEC, la cánula venosa debe ser retirada antes de la infusión de la protamina si el paciente está hemodinámicamente estable.

Cuando la coagulación normal es establecida, es fundamental revisar el mediastino antes del cierre del tórax, lo cual contribuye a minimizar los casos de reoperación por sangrado. En caso de hemorragia postoperatoria, la determinación del sitio de sangrado es fundamental para la decisión de reabrir el tórax, por lo tanto es importante seleccionar el mismo sitio para la colocación de los tubos pericárdicos y retroesternales para todos los pacientes (64). Para el cierre de esternón con alambre, es necesario aplicar principios ortopédicos.

Los alambres deben colocarse en el espacio intercostal para obtener una fuerte coaptación de ambos huesos corticales para evitar el desgarro del hueso frágil y el sangrado del hueso osteoporótico.

El drenaje torácico es el parámetro más importante para el chequeo del sangrado durante el postoperatorio temprano. La decisión de operar por excesivo sangrado no es una medida fácil de tomar. Algunos equipos rutinariamente llevan a cabo la reoperación si el sangrado excede por criterios clínicos como hipotensión o signos de taponamiento.

3.1. MANEJO FARMACOLOGICO DEL SANGRADO QUIRURGICO

El sangrado y la trombosis son dos de los efectos más comunmente observados en las intervenciones quirúrgicas. El origen puede deberse al uso de anticoagulantes y antitrombóticos o factores predisponentes e infecciones en el paciente.

El uso de anticoagulantes orales como la (warfarina), antiagregantes (aspirina, ticlopidina, clopidrogel, cilostazol), drogas trombolíticas (estreptoquinasa, uroquinasa), inhibidores de la GPII/IIIa, heparina de bajo peso molecular, previas a la cirugía, pueden resultar en un factor importante en el sangrado quirúrgico, así como también la combinación de estas drogas.

Las manifestaciones de sangrado en los pacientes sometidos a la cirugía cardíaca son multifactoriales. Todos los sistemas involucrados en la hemostasia, incluyendo plaquetas, células endoteliales y los sistemas de coagulación y fibrinólisis pueden estar afectados.

Las anomalías más comunes son los defectos adquiridos en las funciones plaquetarias. La verdadera razón de esta disfunción no es conocida, aunque han sido sugeridos varios mecanismos, incluyendo un estado inducido refractario luego de la activación plaquetaria producida por el circuito extracorpóreo o agonistas circulantes, y también anomalías adquiridas en sus receptores de glicoproteínas o trombina.

También se sugirió que factores extrínsecos pueden influir, estos incluyen a la hipotermia, al trauma inducido por los oxigenadores, a los inhibidores de las plaquetas y a los efectos de otros elementos celulares de la sangre.

Para compensar factores que puedan acortar el sangrado en el contexto de la cirugía cardíaca con CEC, se utilizan fármacos como: la desmopresina, aprotinina, ácido épsilon-aminocaproico y ácido tranexámico.

La desmopresina es un análogo de la vasopresina que produce un aumento en la concentración del factor VIII circulante y del factor Von Willebrand en pacientes normales. Puede ser suministrada en forma intravenosa, subcutánea o intranasal. El aumento del factor Von Willebrand está relacionado a la adhesión de las plaquetas al endotelio y el subendotelio, por lo tanto facilita el reestablecimiento de la hemostasia en los pacientes. La desmopresina también incrementa la concentración de los factores XII y VII, y del activador del plasminógeno.

La aprotinina, el ácido épsilon-aminocaproico y el ácido tranexámico son agentes antifibrinolíticos que facilitan la restauración de la hemostasia durante la cirugía. La farmacocinética de los efectos antifibrinolíticos de estas drogas varía considerablemente y deben ser administradas adecuadamente para evitar complicaciones inesperadas. La aprotinina es un polipéptido con un peso molecular de 6,512 Da, que inhibe la proteína sérica, la tripsina, la calicreína, la plasmina, y la elastina. Varios mecanismos son los que permiten reducir el sangrado luego de la cirugía con CEC. Una de las controversias respecto a la aprotinina, es que unos autores le atribuyen propiedades antiinflamatorias, mientras otros han demostrado mediante la medición de los factores de necrosis tumoral, interleuquinas, histamina, endotoxinas, factores del complemento, que no había un efecto significativo en estos parámetros como se esperaba, pero si se había reducido la pérdida sanguínea significativamente (64).

3.2. TERAPIA TRANSFUSIONAL

1. Hematíes:

Los pacientes generalmente toleran niveles de hemoglobina menores durante la anestesia general que en el pre y postoperatorio. Las posibles complicaciones, como fiebre o infección pueden elevar las necesidades metabólicas, colocando al paciente en una situación de stress con limitaciones en la capacidad de compensación. El nivel del hematocrito y la hemoglobina es solamente un componente para determinar una transfusión de hematíes. Durante años se ha tomado como límite 10 mg/dl de hemoglobina y un hematocrito de 30%, pero hay varios estudios incluyendo aquellos realizados a pacientes Testigos de Jehová, se han demostrado que pueden ser tolerados niveles menores. En general una unidad de concentrado de hematíes eleva la hemoglobina 1 g/dl. En pacientes estables, la medición de este parámetro se puede realizar pasados 15 minutos de la transfusión (1).

2. Plaquetas:

Los concentrados de plaquetas son usados para mejorar la hemostasia y son administrados como prevención o para detener la pérdida sanguínea en pacientes con disfunción plaquetaria. En general se realizan transfusiones profilácticas de plaquetas en el postoperatorio con recuentos menores de 50.000. Una unidad de plaquetas tiene entre 0.5-1 por diez a la 11 plaquetas. Por lo tanto una unidad de plaquetas por cada 10 kg de peso sería una dosis adecuada

3. Plasma fresco congelado:

Un mililitro de plasma contiene una unidad de actividad específica de factor. Diez a quince mililitros de plasma por kilo de peso sería una dosis apropiada y puede continuar administrándose 3 a 6 mililitros por kilo de peso cada 12 horas dependiendo del estado cardiovascular.

4. Crioprecipitados:

Estos contienen cantidades variables de factor VIII, factor XIII, fibrinógeno, fibronectina y factor de Von Willebrand y puede ser utilizado como reemplazo en las deficiencias heredadas o adquiridas de estas proteínas. Su principal uso es en el reemplazo de fibrinógeno, cuyos valores asociados a una hemostasia normal sería de 100mg /dl. La cantidad de fibrinógeno contenida en cada unidad de crioprecipitados es variable (200-300mg). Como regla general, podemos calcular una unidad de crioprecipitados cada 5 kilo de peso. La vida media es de 3 días, pero puede disminuir cuando hay consumo.

5. Concentrado de factores:

Estos son reservados para uso en pacientes con desordenes heredados de sangrado incluyendo a la hemofilia A (factor VIII), hemofilia B (factor IX), enfermedad de Von Willebrand u otras deficiencias poco comunes. Su uso es esencial para llevar a cabo la cirugía cardíaca en estos tipos de pacientes. Lo recomendado es que estos

pacientes sean evaluados en común con un hematólogo. Una dosis inicial de 50U/Kg., de peso de factor VIII puede elevar el nivel al 100% de lo normal. Tras la dosis inicial se realiza una infusión continua. Se requiere alrededor de 150-200U/hora de factor VIII o la mitad de la dosis inicial cada 12 horas. Debido al consumo durante el procedimiento probablemente se requieran dosis mayores (1).

4. METABOLISMO DEL HIERRO Y ERITROPOYESIS

Debido a su capacidad para aceptar y donar electrones, el hierro representa un elemento esencial para multitud de funciones biológicas, como el transporte de oxígeno (grupo hemo de la hemoglobina), producción de energía, funciones enzimáticas, síntesis de ADN y hematopoyesis, respuesta inmune y otros procesos (66-70). Su capacidad para producir radicales libres de oxígeno tóxicos obliga al organismo a regular con precisión sus niveles (67, 71). El contenido total de hierro del organismo se estima en 35-50mg/kg (3-4g en total) y el requerimiento diario es 1mg/d (2-3mg/d en mujeres en edad reproductiva) (31-38, 72-89). El metabolismo del hierro representa un ciclo muy complejo y altamente regulado (fig. 1) (88). La dieta habitual en nuestro medio supone una ingesta diaria de 10-30mg de hierro (84,89). El hierro no hemo procedente de la dieta (85-95% del total) se absorbe en la porción proximal del duodeno a través de un transportador transmembrana (DMT-1) del borde apical del enterocito (72, 66, 67, 70, 90). El hierro hemo de la dieta (derivado de la hemoglobina y mioglobina de alimentos de origen animal) se incorpora al organismo a través de mecanismos aún no esclarecidos (66-71, 87-91). Dentro del enterocito, una pequeña fracción del hierro absorbido es almacenada (unida a ferritina) y el resto atraviesa la membrana basolateral a través del transportador ferroportina1, para alcanzar así la circulación y unirse a la transferrina (35, 72, 66, 67, 70, 92). La transferrina es una b1-globulina sintetizada por los hepatocitos cuya principal función consiste en unirse al hierro trivalente, mantenerlo en forma soluble y distribuirlo a los tejidos (72, 89, 93, 94). El hierro unido a la transferrina (3-4mg) es reemplazado o recambiado 10-15 veces al día, constituyendo el pool dinámico más importante para la eritropoyesis.

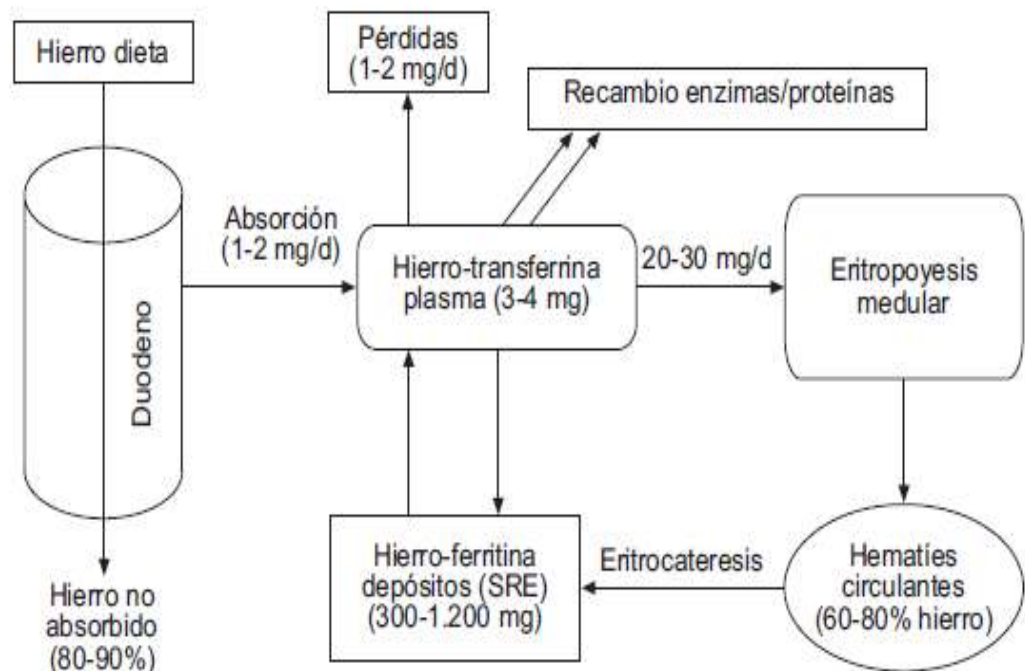


Figura 1 - Metabolismo del hierro.

La eritropoyesis es el proceso por el cual se produce la proliferación y diferenciación de las células madres eritropoyéticas para convertirse en eritrocitos. Este proceso, que se lleva a cabo en la médula ósea y tarda unos 5-7 días, finaliza con la liberación de los reticulocitos que se convierten en eritrocitos maduros tras un día de circulación en sangre periférica. Para la que la eritropoyesis se desarrolle de una manera efectiva, además de eritropoyetina es necesario que haya un aporte adecuado vitamina B12, ácido fólico y, sobre todo, de hierro.

El hierro juega un papel esencial en la eritropoyesis y síntesis de hemoglobina; al menos 150 mg de hierro almacenado se requiere para aumentar la Hb circulante 1gr/dl. Por ello, es importante incluir alguna forma de suplementos de hierro cuando el ritmo de eritropoyesis se va a ver acelerada, como es el caso de un sangrado posquirúrgico.

Los precursores eritroides de la médula ósea precisan 20–30mg de hierro/día para la síntesis mitocondrial del grupo hemo de la hemoglobina y formar nuevos eritrocitos (88,94). Lo obtienen mediante endocitosis de los complejos hierro-transferrina

plasmáticos a través de receptores celulares (TFR1) para transferrina (70, 87, 89, 93).

La eritropoyesis precisa asimismo del estímulo de la eritropoyetina (EPO) renal y otras citocinas y cofactores (32, 72, 88, 89). La velocidad a la que el hierro puede ser movilizado constituye uno de los principales factores limitantes de la eritropoyesis medular. A los 120 días de su incorporación a la circulación, los eritrocitos senescentes son fagocitados por los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea (sistema retículo-endotelial, SRE) (89). En el citoplasma macrofágicos e hidroliza la hemoglobina, se cataboliza el hemo y se libera el hierro, que es almacenado unido a la ferritina y, en menor proporción, en forma de hemosiderina (89,95). La ferritina, principal proteína de almacenamiento intracelular de hierro, representa una reserva para la síntesis de compuestos que precisan hierro, un sistema de recubrimiento del hierro en una forma soluble no tóxica y un conocido reactante de fase aguda (88, 96–99). Las células liberan una pequeña cantidad de ferritina a la circulación sistémica, proporcional al contenido de los depósitos biológicos (72). Desde estos depósitos biológicos el hierro puede incorporarse a la transferrina plasmática, que lo transportará nuevamente a la médula ósea y a otros tejidos (32, 89, 94). Este circuito de recirculación constituye la principal fuente de hierro para la eritropoyesis (99%), puesto que el hierro absorbido por el intestino habitualmente solo compensa las pequeñas pérdidas diarias (1–2mg/d) secundarias a hemorragias menores, descamación celular y pérdidas por sudor, orina y heces (94,96). En condiciones fisiológicas, el hierro plasmático (unido a transferrina) y los depósitos biológicos (hierro unido a ferritina) se mantienen en un estado de equilibrio dinámico (32). Los procesos inflamatorios (agudos o crónicos) y otras situaciones patológicas alteran este balance, jugando un papel central en el desarrollo de la anemia (100). Según las últimas investigaciones, la hepcidina, una hormona de síntesis hepática, desempeña un papel regulador clave en el metabolismo del hierro (72, 67, 75, 94, 95, 97, 101). Su síntesis responde a la demanda eritropoyética, la concentración de transferrina, los depósitos de hierro, la hipoxia y los estados inflamatorios infecciosos (niveles de IL-6, lipopolisacárido, etc.), y ejerce un control sistémico y coordinado de la absorción intestinal, el reciclaje y el almacenamiento de hierro (72, 67, 89, 94, 102–103). La hepcidina parece ejercer un doble efecto inhibitorio, a nivel de la

ferroportina-1 macrofágica (inhibición de la liberación de hierro) y de la DMT-1 del enterocito (inhibiendo la absorción intestinal de hierro) (101, 104, 105).

El resultado neto de dichas acciones es la disminución de la absorción intestinal de hierro y la inhibición de su liberación plasmática desde los depósitos biológicos, disminuyendo así el hierro disponible para la eritropoyesis (72, 90, 92, 94, 100, 105, 106). De esta forma, la interacción hepcidina-ferroportina mantiene la concentración extracelular de hierro en niveles estables (6–27 mmol/l en plasma) (95). La síntesis de hepcidina se incrementa en los estados de sobrecarga férrica y disminuye con la anemia, hipoxia y déficit de hierro, manteniendo así la homeostasis (89). La anemia por déficit de hierro (ADH) o anemia ferropénica se desarrolla en aquellas situaciones en que el organismo no dispone de suficiente hierro para ser incorporado a los precursores eritroides, debido a una depleción de los depósitos secundaria a hemorragia (aguda o crónica), mal nutrición-malabsorción o incremento de la demanda (gestación, infancia). Se caracteriza por una hemoglobina de 13 g/dl (en varones), índice de saturación de transferrina (IST) de 16–20%, ferritina de 30–100 mg/l, incremento del receptor soluble de transferrina (sTFR) y ratios TFR/log ferritina alta (93), en pacientes sin evidencia clínica o bioquímica de inflamación, y el tipo de anemia suele ser de tipo microcítica e hipocrómica (tabla 1) (28, 38, 72, 97, 107).

La AEC representa la forma más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados y críticos, y puede definirse como aquella anemia asociada a un proceso inflamatorio (con evidencia clínica o biológica, como PCR 41–5 mg/l), con cifras de ferritina < 4100 mg/l, IST o 16–20%, concentración normal del sTFR y ratios TFR/log ferritina baja (27), habitualmente normocítica y normocrómica (tabla 1) (107–109).

Tabla 1 - Características de la anemia ferropénica y AEC

Variable	Anemia ferropénica	AEC	Anemia mixta
Hierro	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Transferrina	Incrementada	Normal o disminuida	Normal o disminuida
IST	Disminuido	Normal o disminuido	Disminuido
Ferritina	Disminuida	Incrementada o normal	Normal o disminuida
sTFR	Incrementado	Normal	Incrementado o normal
sTFR/log ferritina	Alto (>2)	Bajo (<1)	Alto (>2)
Citocinas y PCR	Normales	Incrementadas	Incrementadas

En la AEC, el déficit de hierro disponible o déficit funcional de hierro (DFH) es consecuencia de la retención del mismo en los depósitos biológicos (mediante down-regulation del transportador ferroportina-1 y up-regulation de TFR1 y ferritina) y la inhibición de la absorción intestinal de hierro (88, 97, 110, 111). Asimismo, se produce una inhibición de la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides, reducción de la semivida eritrocitaria, inhibición de la unión hierro-transferrina, disminución de la síntesis y respuesta medular a eritropoyetina endógena e incremento de la eritrofagocitosis (76, 84, 110, 112). Las moléculas responsables del DFH, especialmente la hepcidina y una gran variedad de citocinas y moléculas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNFa, IFNg, etc.), son activamente sintetizadas durante procesos inflamatorios e infecciosos (agudos o crónicos), respuesta inflamatoria sistémica (sepsis, trauma, fracaso multiorgánico o agresión quirúrgica), enfermedades autoinmunes y enfermedades neoplásicas (28, 38, 39, 44, 45, 48, 53, 72, 85, 87, 100, 111).

4.1. TERAPIA CON HIERRO ORAL

La ferroterapia oral ha demostrado su eficacia en la corrección de la anemia y reducción de las necesidades transfusionales en cirugía digestiva programada.

La tabla 2 recoge las distintas formulaciones de hierro oral disponibles, con mínimas diferencias entre ellas respecto a su eficacia. Habitualmente, la recuperación de las cifras de hemoglobina se inicia 7–10 días tras iniciar el tratamiento.

Okuyama et al., demostraron que los pacientes afectados de anemia que recibían ferrotterapia oral preoperatorio (200mg/durante 2 semanas) precisaban menos transfusiones intraoperatorias (9,4 vs 27,4%) (113).

Un estudio clínico reciente (n=49 casos) en pacientes pendientes de cirugía colorrectal programada confirmó una reducción significativa de las necesidades transfusionales (26 vs 59%) con la administración preoperatorio de hierro oral, constituyendo un método simple y barato para evitar la TSA (38).

Tabla 2 – Preparados de hierro oral disponibles en España		
Compuesto	Tipo hierro	Contenido hierro elemental
Sulfato ferroso	Hierro (II)	80 mg/gragea
Lactato ferroso	Hierro (II)	37,5 mg/vial
Gluconato ferroso	Hierro (II)	25 o 80 mg/comprimido
Glicinsulfato ferroso	Hierro (II)	100 mg/cápsula
Ferrocilinato	Hierro (III)	112,6 mg/vial o 56,3 mg/sobre
Proteinsuccinilato	Hierro (III)	40 mg/vial
Ferrimanitol	Hierro (III)	20 mg/vial o 40 mg/sobre

4.2. TERAPIA CON HIERRO ENDOVENOSO

La administración de hierro endovenoso representa una medida eficaz y segura para mejorar los valores de hemoglobina en pacientes quirúrgicos (tabla3).

Múltiples estudios han corroborado la eficacia del hierro endovenoso para acelerar la recuperación de las cifras de hemoglobina y reducir las necesidades de TSA perioperatoria en cirugía general, traumatología y ortopedia, ginecología y obstetricia y gastroenterología, con mejorías significativas en las tasas de infección y complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y mortalidad a corto plazo (27, 48, 35, 53, 68, 102, 113, 114–119).

Algunos centros de nuestro país emplean protocolos estandarizados para la administración preoperatorio de hierro endovenoso en pacientes afectos de neoplasias digestivas (68).

El uso de hierro endovenoso tiene especial interés en el tratamiento de la anemia en pacientes candidatos a cirugía programada en un periodo corto de tiempo (27, 33, 45, 119, 120).

El hierro endovenoso consigue corregir el DFH y los parámetros hematológicos, reducirla tasa de TSA y mejorar la situación inmunológica del paciente quirúrgico, por lo que su uso debería contemplarse en la preparación preoperatorio y la corrección postoperatoria de la anemia (68).

Tabla 3 - Preparados de hierro parenteral

Molécula	Nombre comercial	Laboratorio
Hierro dextrano alto PM	Dexferrum [®]	American Regent Laboratories Inc.
Hierro dextrano bajo PM	INFeD [®]	Watson Pharma Inc.
	Cosmofer [®]	Pharmacosmos A/S
Hierro gluconato	Ferlecit [®]	Watson Pharma Inc.
Hierro sacarosa	Venofer [®]	Vifor Int./Grupo J.Uriach S.A.
	Feriv [®]	GES Genéricos Españoles
	Normon [®]	Laboratorios Normon S.A.
Hierro carboximaltosa	Ferinject [®]	Vifor Int.
	Injectafer [®]	American Regent Laboratories Inc.

El riesgo de enfermedades de transmisión por sangre unido a la escasez de ofertas en los bancos de sangre y su coste conduce a la búsqueda de estrategias para aumentar la eficiencia transfusional.

Se han conseguido progresos gracias a diferentes actuaciones, como por ejemplo la hemodilución, la hipotensión controlada, la transfusión autóloga programada, la recuperación sanguínea intraoperatoria y en el postoperatorio inmediato. Incluso en

el campo de la cirugía cardíaca, la utilización de algunos fármacos como el ácido tranexámico que han demostrado su eficacia en la disminución del sangrado.

Otros fármacos como la aprotinina también ha demostrado su eficacia en disminuir el sangrado y los requerimientos transfusionales en pacientes seleccionados, el factor VII activado ha mostrado, en algunos casos, la disminución del sangrado incoercible. La eritropoyetina y el hierro sacarato parece que podrían ser útiles para corregir la anemia preoperatorio y acelerar la recuperación postoperatoria del paciente.

Todas éstas actuaciones junto a una política transfusional restrictiva, han conseguido disminuir las necesidades transfusionales entre un 20-50% de los casos. A pesar de todo ello, la anemia post-operatoria en cirugía cardíaca sigue siendo un problema no resuelto.

Como ya comentamos en el apartado de eritropoyesis, el hierro juega un papel esencial en este proceso de formación de eritrocitos y en la síntesis de hemoglobina; al menos 150 mg de hierro almacenado se requiere para aumentar la Hb circulante 1gr/dl. Por ello, es importante incluir alguna forma de suplementos de hierro cuando el ritmo de eritropoyesis se va a ver acelerada, como es el caso de un sangrado posquirúrgico.

La administración de hierro por vía intravenosa ha permitido aplicar dosis mucho mayores que las que se pueden aplicar por vía oral, por lo que se ha empleado con seguridad y eficacia en pacientes con anemia severa que aparece tras intervenciones quirúrgicas.

Sin embargo, parece difícil que la aplicación de suplementos de hierro en una población con adecuados depósitos de hierro permita una regeneración sanguínea tan rápida como para reducir la necesidad de transfusión en casos de pérdida de sangre tan aguda como la cirugía cardíaca. Parece más probable que la aplicación de hierro parenteral juegue un papel apreciable en la tasa de recuperación de sangre en el postoperatorio a medio plazo, aunque algunos estudios han comunicado una

reducción en la necesidad de transfusión en postoperatorio de cirugía traumatológica, permitiendo así una menor estancia hospitalaria.

En cirugía cardíaca no está claro, algunos autores refieren que el aporte de hierro intravenoso (iv) en el postoperatorio tiene efectos beneficiosos a la hora de corregir la anemia postoperatoria, mientras que otros observan que no es efectivo para corregir la anemia después de cirugía cardíaca. Por el momento, la mayoría de los grupos de cirugía cardíaca, al paciente que está pendiente de intervención quirúrgica, en el preoperatorio no le suministran nada, ni hierro oral ni hierro iv. Es por ello, que en nuestro estudio protocolizamos la actuación en el preoperatorio y postoperatorio con hierro oral, hierro intravenoso y la comparamos con lo que hace la mayoría de los grupos quirúrgicos que es no dar ningún suplemento de hierro.

II. Justificación del ensayo

Justificación del ensayo

La cirugía cardíaca se asocia con una importante pérdida sanguínea que condiciona una elevada tasa de morbilidad y mortalidad.

Por muchos y diferentes mecanismos se puede producir un importante sangrado, descendiendo los valores de hemoglobina y hematocrito y aumentando la necesidad de realizar transfusiones de hemoderivados sanguíneos. El riesgo de enfermedades de transmisión por sangre, unido a la escasez de ofertas en los bancos de sangre, junto con su elevado coste económico y otras muchas limitaciones, conducen a la búsqueda de estrategias para disminuir la necesidad transfusional.

Se han conseguido progresos gracias a diferentes actuaciones, pero a pesar de todo ello, la anemia postoperatoria en cirugía cardíaca sigue siendo, en la actualidad, un problema no resuelto.

El uso de hierro, como indicación de fármaco antianémico, es una de estas estrategias. Su importancia reside en que es un micronutriente esencial que se requiere para una adecuada función eritropoyética en el metabolismo oxidativo y la respuesta inmune celular.

La administración de hierro se hace necesaria en circunstancias en las que existe anemia producida por pérdidas sanguíneas y se constata con depleción de los depósitos férricos (descenso de ferritina). Por esto mismo, se ha convertido en una de estas estrategias que intentan mejorar la situación de anemia en cirugía cardíaca. Sin embargo, en ocasiones, la administración oral no es suficiente, por lo que deben administrarse soluciones intravenosas.

En el campo de la cirugía cardíaca el papel del hierro (oral o intravenoso) no está claro. Algunos autores defienden que el aporte de hierro intravenoso (iv) en el postoperatorio tiene efectos beneficiosos a la hora de corregir la anemia postoperatoria, mientras que otros observan que no es efectivo para corregir la

anemia después de cirugía cardíaca. Por el momento, la mayoría de los grupos de cirugía cardíaca, al paciente que está pendiente de intervención quirúrgica, en el preoperatorio no le suministran nada, ni hierro oral ni hierro iv. Y otros de forma totalmente empírica, como se hacía en nuestro centro antes de realizar este ensayo, se le daba sistemáticamente a todos los pacientes hierro oral y a algunos incluso hierro intravenoso, según el tipo de paciente y grado de anemia,

Es por ello, que en nuestro estudio protocolizamos la actuación en el preoperatorio y postoperatorio con hierro oral, hierro intravenoso y la comparamos con placebo para analizar exactamente los resultados y no seguir actuando de forma empírica.

Hemos realizado este estudio con el objetivo de buscar actuaciones que ayuden a disminuir el consumo de derivados sanguíneos, junto con el de optimizar la búsqueda del mejor esquema de tratamiento con hierro (oral versus intravenoso).

III. Objetivos

Objetivos

A) Objetivo principal:

El objetivo principal del estudio ha sido medir la eficacia de la administración intravenosa del compuesto de hierro trivalente hidróxido-sacarosa frente a la administración oral de sulfato de hierro en la corrección de la anemia postoperatoria en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. Para ello se ha evaluado la variación de los valores de hemoglobina/ hematocrito en diferentes momentos del proceso quirúrgico (ingreso preoperatorio, quirófano, UVI, postoperatorio en planta, alta hospitalaria y mes de seguimiento).

B) Objetivos secundarios:

Comparar si existen diferencias entre la administración intravenosa del compuesto de hierro trivalente hidróxido-sacarosa y la administración oral de sulfato de hierro II, comparados con placebo en lo que se refiere a:

- Necesidad de transfusiones de sangre durante el período intraoperatorio postoperatorio de cirugía cardíaca electiva bajo circulación extracorpórea (CEC).
- Estancia hospitalaria postoperatoria y total de los pacientes de estudio en cirugía cardíaca.
- Recuperación de la anemia postoperatoria de cirugía cardíaca viendo la evaluación de otros parámetros hematológicos y bioquímicos en el seguimiento ambulatorio.
- Coste hospitalario de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca con CEC.
- Coste farmacéutico (en lo que se refiere al problema de la anemia) global de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca con CEC con este protocolo de tratamiento de hierro.

IV. Material y Métodos

Material y Métodos

1. DISEÑO DEL ENSAYO

Ensayo clínico en fase IV, unicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascarado, con tres grupos paralelos.

2. VARIABLES DE VALORACION

A) Variable principal de valoración:

La variable principal de valoración ha sido la variación en los valores de hemoglobina (Hb)/hematocrito (Hto) en diferentes momentos del ingreso y al alta.

B) Variables secundarias de valoración

- El número de derivados sanguíneos postoperatorios que han precisado los pacientes tras la cirugía cardiaca.
- Número de días de estancia hospitalaria (postoperatoria).
- Valoración de la recuperación de la anemia postoperatoria de cirugía cardiaca (hemoglobina, hematocrito, sideremia, ferritina y transferina) y evaluación de los siguientes parámetros bioquímicos: creatinina y fibrinógeno.
- El coste hospitalario medio expresado en euros, según estancia hospitalaria.
- El coste farmacológico medio expresado en euros en lo que valoración de la anemia se refiere, según estancia hospitalaria y coste de los fármacos en estudio.

C) Variables recogidas

- **Filiación y datos preoperatorios:**

Todos los pacientes fueron filiados por su nombre y apellido, número de historia clínica, número de caso, fecha de nacimiento, fecha de intervención quirúrgica. Se registraron

datos de edad, peso, sexo, factores de riesgo cardiovascular: presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hábito tabáquico, dislipemia y superficie corporal.

Asimismo se extrajo sangre en el preoperatorio para el análisis de los niveles de Hb, Hto, ácido fólico, vitamina B₁₂, creatinina, fibrinógeno, proteína C, ferritina, transferrina y sideremia.

En el postoperatorio se analizaron niveles de Hb, Hto, creatinina, fibrinógeno, ferritina, transferrina y sideremia.

Se anotó el tipo de cardiopatía de base (coronaria, valvular, mixta u otras), así como el grado funcional en el que se encuentra el paciente y la función miocárdica previa a la intervención (cuantificada mediante la fracción de eyección calculada en el estudio prequirúrgico).

Presencia de patología previa como broncopatía, insuficiencia renal, afectación hepática, alergias constatadas u otras. Se estimó el riesgo quirúrgico usando la escala PARSONNET.

- **Procedimiento quirúrgico:**

Diferentes variables a considerar:

- 1) Cirujano: Las intervenciones fueron realizadas por uno de los cuatro cirujanos cardiacos del equipo quirúrgico del Hospital Universitario de Canarias.
- 2) Tipo de intervención quirúrgica llevada a cabo: recambio valvular, revascularización coronaria, cirugía de aorta, cirugía mixta, reintervenciones y otras.
- 3) Tiempos de circulación extracorpórea (CEC) y clampaje aórtico y temperatura a la que se realiza la CEC (tiempo de isquemia o bypass), así como las incidencias intraoperatorias, fundamentalmente el empleo de amins y la incidencia de sangrado quirúrgico o de otro tipo. En quirófano se registraron los valores de Hb y Hto antes de entrar en CEC y al final de la misma, justo a la salida del paciente de quirófano. Se anotaron las unidades de hemoderivados (plasma, plaquetas, concentrados de hematíes u otros), si se hubieran precisado.

- **En la Unidad de Cuidados Intensivos:**

Se anotaron los valores de Hb y Hto y demás perfil de Estudio de Hierro a la llegada a la Unidad y en el momento de ser dado de alta. Se registraron las unidades de hemoderivados (plasma, plaquetas, concentrados de hematíes u otros), si es que se hubieran precisado. Se registró el tiempo de estancia (tanto en la unidad de cuidados intensivos como la postoperatoria), aparición de infecciones, fracaso renal agudo, sangrado postoperatorio (definido como 300 cc en la primera hora; 400 cc en las 2 h; 500 cc en 3 h o 600 cc en las 4 h), necesidad de hemoderivados, síndrome de bajo gasto cardíaco ($IC < 2,2 \text{ L/min/m}^2$, $PCP < 18 \text{ mmHg}$), shock cardiogénico ($IC < 2,2 \text{ L/min/m}^2$, $PCP > 18 \text{ mmHg}$, $TAS < 90 \text{ mmHg}$ ó disminución $> 40 \text{ mm Hg}$ sobre la TA basal) o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Temperatura $> 38^\circ\text{C}$, $IC > 2,2 \text{ L/min/m}^2$, índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) $< 1600 \text{ dinas}\cdot\text{sg/cm}^5\cdot\text{m}^2$ y $PCP < 18 \text{ mmHg}$).

- **En el postoperatorio en Planta:**

Se registraron los valores de Hb y Hto a la llegada a la planta y en el momento de ser dado de alta, así como los niveles de creatinina, fibrinógeno, ferritina, transferrina y sideremia.

Se contabilizaron las unidades de hemoderivados (plasma, plaquetas, concentrados de hematíes u otros), si es que se hubiesen precisado.

Se registró, además, el tiempo de estancia y la aparición de infecciones.

- **El seguimiento de forma ambulatoria:**

Al mes del alta, los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados en consulta externa y se registraron las infecciones y los valores de Hb y Hto, así como las cifras de creatinina, fibrinógeno, proteína C, ferritina, transferrina, sideremia y reticulocitos mediante un perfil analítico de Estudio de Hierro.

3. HIPOTESIS DE TRABAJO

Se establecen 4 hipótesis de trabajo:

- I. **Hipótesis 1.-** El empleo preoperatorio y postoperatorio de hierro parenteral mejora la velocidad de recuperación de la anemia postoperatoria de cirugía cardíaca.
- II. **Hipótesis 2.-** El empleo preoperatorio y postoperatorio de hierro parenteral reduce la necesidad de transfusión en el postoperatorio de cirugía cardíaca.
- III. **Hipótesis 3.-** El empleo preoperatorio y postoperatorio de hierro parenteral reduce la estancia hospitalaria postoperatoria en cirugía cardíaca
- IV. **Hipótesis 4.-** El empleo preoperatorio y postoperatorio de hierro parenteral reduce los gastos hospitalarios (por disminuir la estancia hospitalaria y el número de transfusiones sanguíneas) y los gastos farmacéuticos de la anemia de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca.

4. SELECCIÓN Y RETIRADA DE PACIENTES

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cumpliesen íntegramente los siguientes criterios de selección:

A) Criterios de inclusión

1. Acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
2. Edad superior a los 18 años.
3. Sea una cirugía electiva
4. Sin origen claro de una anemia susceptible de tratamiento.
5. Sin necesidad de transfusión sanguínea
6. Con Hb menor de 13 gr/dl en varones y menor de 12 gr/dl en mujeres.

B) Criterios de exclusión de pacientes previos a la incorporación al estudio

1. Pacientes que sean sometidos a cirugía cardíaca, pero sin CEC.
2. Pacientes sometidos a cirugía cardíaca de urgencias.

3. Pacientes que hubiesen recibido tratamiento fibrinolítico en las 48 horas previas a la cirugía y aquellos con alteraciones de la hemostasia previamente conocidas.
4. Pacientes con disfunción renal previa con una Creatinina sérica > de 2,5 mg/dl o > 112,5 Umol/L.
5. Pacientes que sean intervenidos por endocarditis activa.
6. Pacientes que sean reoperados.
7. Pacientes embarazadas.
8. Pacientes con antecedentes de ulcus gástrico o hemorragia digestiva.
9. Pacientes con una deficiencia basal de Hierro (valores de Ferritina <15 U_g/L).
10. Pacientes con enfermedades hematológicas.
11. Pacientes con deficiencias de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico.
12. Pacientes con anemia no atribuible a déficit de hierro.
13. Pacientes con sobrecarga o alteraciones en la utilización de hierro.
14. Pacientes con historia de asma grave, eczema o cualquier otra atopía grave, al ser más susceptibles de experimentar reacciones alérgicas
15. Pacientes que presenten hematuria franca.
16. Pacientes con historia de cirrosis o hepatitis o elevación de las transaminasas séricas, tres veces por encima de los valores normales porque puede condicionar la existencia de un trastorno de la coagulación.
17. Paciente con infección aguda o crónica, porque la administración de hierro endovenoso puede exacerbar una infección bacteriana o vírica.
18. Pacientes que sean alérgicos o presenten alguna hipersensibilidad al hierro o al excipiente/diluyente.
19. Pacientes alérgicos a la lactosa.
20. Pacientes que estén participando en otro estudio experimental.

C) Criterios previstos de retirada de los pacientes del estudio

1. Pacientes sometidos a cirugía cuyos tiempos de circulación sean superiores a 180 minutos.
2. Pacientes que presenten o desarrollen sepsis sistémica confirmada en las primeras 24 horas del postoperatorio.

3. Pacientes que en el postoperatorio presenten sangrado importante que obligue a reintervención quirúrgica para revisar la causa del sangrado.
4. Pacientes que en el postoperatorio presenten sangrado de origen no cardíaco p.e. ulcus gástrico que obligue a transfusión sanguínea por esa causa.
5. Pacientes que fallezcan sin cumplir el tratamiento pre o postoperatorio.
6. Pacientes complicados en UVI con estancia mayor de 20 días.
7. Pacientes que decidan salir del estudio o que el investigador, promotor o agencia reguladora decida excluirlo por causa totalmente justificada.

Se recogieron los datos de los pacientes excluidos hasta el momento de la retirada del estudio. Dichos sujetos no fueron reemplazados y siguieron en seguimiento por su médico investigador correspondiente.

5. PROCEDIMIENTO DE ASIGNACION ALEATORIA

Cada paciente fue asignado aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento usando una tabla Excel de números aleatorizados elaborada de manera informática, por el estadístico de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias.

Dicha tabla de randomización fue custodiada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias y mediante la cual, de manera ciega hacia el investigador, se asignaba a cada paciente incluido en el ensayo un brazo de tratamiento u otro.

6. PROCEDIMIENTO DE CODIFICACION DE LOS PACIENTES

Todos los enfermos que se incluyeron en el estudio fueron identificados con un número de código alfa-numérico que les era asignado en el momento de la aleatorización: P-001, P-002,..., y así consecutivamente hasta que se alcanzó la “n” final del estudio (210 pacientes).

En el caso de que algún paciente se hubiese excluido del estudio, se conservó su código.

7. CRONOLOGIA DEL ESTUDIO

Se tomaron datos demográfico y/o analíticos en distintos momentos del ingreso quirúrgico del paciente, desde el ingreso (donde se hace la selección de pacientes), durante su intervención quirúrgica, su estancia en UVI y en planta hospitalaria una vez intervenido y en consulta ambulatoria de cirugía cardiovascular al mes de ser dado de alta.

A) ESQUEMA DE VISITAS

	Visita de Selección- Randomización	Quirófano	UVI	Visita de Postoperatorio en planta	Visita de seguimiento
Aleatorización	X				
Datos de Filiación del enfermo	X				
Consentimiento informado	X				
Criterios inclusión	X				
Criterios de exclusión	X				
Datos Demográficos	X				
Datos analíticos	X	X	X	X	X
Datos de la intervención		X			

Coagulación		X	X	X	
Infecciones			X	X	X
Consumo de Hemoderivados		X	X	X	

B) PROCEDIMIENTO POR VISITAS:

1. Visita de selección-randomización:

Tras revisar todos los criterios de selección y comprobar que el paciente era elegible, se procedía a presentarle el estudio explicándole con total claridad todo lo correspondiente a su desarrollo y obteniendo debidamente su consentimiento informado.

Tras esto, el investigador procedía a asignarle un código alfa-numérico de tres dígitos (P-001, P-002...) y avisaba al Servicio de Farmacia para su aleatorización y asignación de tratamiento del estudio.

Se recogieron los siguientes datos: nombre y apellido, número de historia clínica, número de caso, fecha de nacimiento, fecha de intervención quirúrgica, edad, peso, sexo, factores de riesgo cardiovascular (presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hábito tabáquico, dislipemia) y superficie corporal. Asimismo se extraía sangre en el preoperatorio para el análisis de los niveles de Hb, Hto, ácido fólico, vitamina B₁₂, creatinina, fibrinógeno, proteína C, ferritina, transferrina, sideremia y reticulocitos.

En el postoperatorio se analizaron los niveles de Hb, Hto, creatinina, fibrinógeno, ferritina, transferrina, sideremia y reticulocitos.

Se anotaron, además, el tipo de cardiopatía de base (coronaria, valvular, mixta u otras) así como el grado funcional en el que se encuentra el paciente y la función miocárdica

previa a la intervención (cuantificada mediante la fracción de eyección calculada en el estudio prequirúrgico).

También se registró la presencia de patología previa como broncopatía, insuficiencia renal, afectación hepática, alergias constatadas u otras.

Se estimó el riesgo quirúrgico usando la escala PARSONNET.

2. Quirófano: Se registraron datos de:

1) Cirujano: Las intervenciones serán realizadas uno de los cuatro cirujanos cardiacos del equipo quirúrgico del Hospital Universitario de Canarias.

2) Tipo de intervención quirúrgica llevada a cabo: recambio valvular, revascularización coronaria, cirugía mixta, reintervenciones u otras.

3) Tiempos de circulación extracorpórea (CEC) y clampaje aórtico y temperatura a la que se realiza la CEC (tiempo de isquemia o bypass), así como las incidencias intraoperatorias, fundamentalmente el empleo de amins y la incidencia de sangrado quirúrgico o de otro tipo.

En quirófano se registraron los valores de Hb y Hto antes de entrar en CEC y al final de la misma, justo a la salida del paciente de quirófano. Se anotaron, además, las unidades de hemoderivados (plasma, plaquetas, concentrados de hematíes u otros), en caso de que se hubieran precisado.

3. UVI:

Se anotaban los valores de Hb y Hto, leucocitos, creatinina, proteína C, fibrinogeno y actividad de protombina a la llegada a la Unidad y en el momento de ser dado de alta. Si el paciente permanecía en UVI tras las 3 dosis de hierro intravenoso (alrededor del 10ª día) se le realizaba el estudio de hierro correspondiente.

Se registraron las unidades de hemoderivados (plasma, plaquetas, concentrados de hematíes u otros), si es que se hubieran precisado.

Se registraron datos de tiempo de estancia (tanto en la unidad de cuidados intensivos como la postoperatoria), aparición de infecciones, fracaso renal agudo, sangrado postoperatorio (definido como 300 cc en la primera hora; 400 cc en las 2 h; 500 cc en 3 h o 600 cc en las 4 h), necesidad de hemoderivados, síndrome de bajo gasto cardíaco ($IC < 2,2 \text{ L/min/m}^2$, $PCP < 18 \text{ mmHg}$), shock cardiogénico ($IC < 2,2 \text{ L/min/m}^2$, $PCP > 18 \text{ mmHg}$, $TAS < 90 \text{ mmHg}$ ó disminución $> 40 \text{ mmHg}$ sobre la TA basal) o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Temperatura $> 38^\circ\text{C}$, $IC > 2,2 \text{ L/min/m}^2$, índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) $< 1600 \text{ dinas}\cdot\text{sg/cm}^5\cdot\text{m}^2$ y $PCP < 18 \text{ mmHg}$).

4. Visita de postoperatorio en planta:

Se registraron valores de Hb y Hto a la llegada a la planta y en el momento de ser dado de alta, así como los niveles de creatinina, fibrinógeno, ferritina, transferrina, sideremia y reticulocitos.

Se contabilizaron las unidades de hemoderivados (plasma, plaquetas, concentrados de hematíes u otros), en caso de que se hubiesen precisado.

Se registraron, además, datos de el tiempo de estancia y la aparición de infecciones.

5. Visita de seguimiento (al mes del alta):

Al mes del alta, los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados en consulta externa y se registraron los valores de Hb y Hto, así como las cifras de creatinina, fibrinógeno, proteína C, ferritina, transferrina, sideremia y reticulocitos, mediante un perfil analítico de Estudio de Hierro. Se anotó también, la aparición de infecciones.

8. TRATAMIENTOS DEL ENSAYO

8.1. DESCRIPCION DE LOS FARMACOS A ESTUDIO

A) Fármaco en estudio: Hidróxido de hierro trivalente, VENOFER®

Hierro sacarosa 100 mg, presentación en ampollas con 100 mg de hierro para perfusión intravenosa. Cada ampolla de 5 ml contenía 20 mg/ml de hierro (III), como hierro sacarosa (complejo de sacarosa e hidróxido de hierro (III), correspondiente a 100 mg de hierro (III) por ampolla. La forma farmacéutica de presentación era en solución inyectable o concentrada para solución para perfusión.

Venofe® es una solución acuosa translúcida de color marrón oscuro. En la ficha técnica se describe la posología en función del peso corporal y valor de hemoglobina. Nosotros en este estudio para poder protocolizar de forma aleatoria y ciega, seguimos los protocolos utilizados en otros estudios (Cirugía Cardíaca Infantil, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Virgen de la Macarena, Servicio de COT del Hospital de Bormujos, Servicio de Angiología del Hospital de Belviche y del Hospital de Covadonga) y de acuerdo a la ficha técnica (Laboratorio fabricante: J. Uriach y Compañía S.A. Grupo Uriach. Barcelona).

Modo de administración del hierro intravenoso VENOFER®:

La forma de administración del Venofe®, hierro será cada 24 horas por vía intravenosa periférica una vez que el paciente esté ingresado, en los 5-10 días previos a la intervención quirúrgica y en el postoperatorio se comenzará el 2º día del postoperatorio (a las 24 horas tras la intervención). Se aplicará 1 vial de 100mg, diluidos en 250 cc de suero fisiológico al 0,9%, a pasar en 90 minutos, sin emplear ninguna otra solución o agente terapéutico.

De los 250 cc los primeros 50 cc se pasaban a un ritmo más lento, de tal modo que tardasen en pasar 30 minutos, periodo que serviría como prueba de seguridad para detectar posibles reacciones anafilácticas o hipotensiones.

La dosis total de hierro aplicada era por tanto de 6 ampollas (600 mg) entre el preoperatorio y postoperatorio. Todo ello de acuerdo a la normativa de la ficha técnica

La detección de cualquier incidencia durante la aplicación del fármaco era comunicada al responsable del ensayo clínico inmediatamente y anotada en la ficha del paciente.

B) Fármaco control: sulfato de hierro II. Ferrogradumet®

Ferrogradumet®, sulfato de hierro II, 105 mg de hierro II/comprimidos de liberación gradual. Utilizaremos esta forma oral de hierro, porque es la que tiene más contenido en hierro y su liberación es gradual (Laboratorio fabricante: Abbott científica).

Modo de administración del hierro oral Ferrogradumet®:

Se administrará después de la comida principal.

C) Placebo oral:

Comprimidos de lactosa elaborados por los laboratorios J.Uriach y Compañía S.A. Grupo Uriach. Barcelona

D) Placebo intravenoso:

Solución de 200 cc de suero fisiológico (enmascarada) dispensada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias.

8.2. MANEJO, REGISTRO Y CONSERVACIÓN DE LOS FÁRMACOS A

ESTUDIO

Los fármacos a estudio fueron custodiados y dispensados por el Servicio de Farmacia del centro donde se realizó el ensayo (Hospital Universitario de Canarias).

El fármaco del estudio fue dispensado por el farmacéutico del Hospital designado, o por persona cualificada, bajo la supervisión directa del investigador. Esta persona responsable estaba adecuadamente identificada en el documento de registro de delegación de responsabilidades del ensayo.

En todo momento se mantuvo informado al farmacéutico responsable de ensayos clínicos, sobre el progreso del estudio.

El Servicio de Farmacia disponía de una hoja de control de dispensación de fármacos que se iba rellenando a medida que transcurría el estudio. En ella aparecía el código de paciente, grupo de tratamiento asignado, fecha de dispensación, número de lote, fecha de devolución de la medicación y registro de contabilidad de la misma.

La temperatura de conservación de los fármacos a estudio era revisada a diario y la preparación de la sueroterapia estaba formulada según los procedimientos normalizados de trabajo del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias.

Toda la medicación objeto de estudio se identificó de acuerdo con la normativa vigente y manteniendo el carácter ciego de la misma. De tal manera que, el carácter ciego de la sueroterapia se conseguía mediante un envoltorio o bolsa azul identificada con una etiqueta exterior en el que aparecía el código del ensayo y del paciente, la fecha de preparación del fármaco y el grupo de tratamiento.

El ciego del placebo oral, se realizó a través de comprimidos de lactosa. La entidad elaboradora de dichos comprimidos fueron los laboratorios J.Uriach y Compañía S.A. Grupo Uriach. Barcelona.

8.3. GRUPOS DE TRATAMIENTO

Los pacientes incluidos en el estudio fueron asignados aleatoriamente en la randomización en proporción 1:1:1 a uno de estos tres grupos de tratamiento:

Grupo I:

- Periodo preoperatorio: Grupo que al ingreso hospitalario, en planta, se le pautaba Venofer®, hierro sacarosa, 100 mg de hierro iv cada 24 horas (3 dosis) y placebo oral 1 comp /24 h.
- Periodo postoperatorio: Se le pautaba en UVI o al ingreso en planta después de la intervención quirúrgica (el 2º día del postoperatorio) Venofer®, hierro sacarosa, dosis de 100 mg de hierro iv cada 24 horas (3 dosis) y placebo oral 1 comprimido cada 24 horas, que se mantenía hasta el mes al alta.

Grupo II:

- Periodo preoperatorio: Se pautaba al ingreso Ferrogradumet® 575mg, un comprimido cada 24 horas vía oral y 200cc de suero fisiológico (placebo) i.v. /24 horas (3 dosis).
- Periodo postoperatorio: En la UVI o al ingreso en planta después de la intervención quirúrgica (2º día después de la cirugía) se pautaba Ferrogradumet® 575mg un comprimido cada 24 horas vía oral y se mantenía este tratamiento durante un mes tras el alta hospitalaria. Durante este ingreso postoperatorio se le añadían 200cc de suero fisiológico (placebo) iv / 24 h (3 dosis).

Grupo III:

- Periodo preoperatorio: Se pautaba al ingreso hospitalario en planta: un comprimido de placebo cada 24 horas vía oral y 200cc de suero fisiológico (placebo) i.v. /24 horas (3 dosis).
- Periodo postoperatorio: En UVI o al ingreso en planta después de la intervención quirúrgica (2º día de postoperatorio) se pautaba: un comprimido de placebo oral cada

24 horas y se mantenía este tratamiento durante un mes tras el alta hospitalaria. Durante este ingreso postoperatorio se le añadían 200cc de suero fisiológico (placebo) iv / 24 h (3 dosis).

8.4. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

En el momento de valorar la inclusión del paciente en el estudio, el investigador recordaba al paciente que tenía que cumplir el tratamiento asignado y seguir los procedimientos del protocolo.

Se le informaba de que debía guardar los envases del medicamento asignado y debía aportar los envases vacíos o la medicación no administrada del tratamiento recibido tanto al ingreso como cuando acudiese a la consulta ambulatoria, debiendo entregarlos en el Servicio de Farmacia y cuando fuese a la consulta ambulatoria al mes de la intervención., para así valorar el cumplimiento terapéutico.

El sujeto tenía que devolver todos los envoltorios de los productos del ensayo usados, parcialmente usados y los que estén sin usar.

El Servicio de Farmacia evaluó la cantidad no usada del producto del ensayo frente a la cantidad suministrada y, en caso de discrepancias, preguntaban al paciente.

El paciente debía utilizar al menos el 80% y no más del 120% de la cantidad recetada para que se considerase que cumple con el uso adecuado del producto del ensayo. El margen de cumplimiento se aplicaba únicamente al tratamiento oral.

No había intervalo de cumplimiento fijado para el Venofer. La falta de cumplimiento con el régimen de dosificación de Venofer no era causa de exclusión, sino que se tenía en cuenta a la hora de los resultados del estudio y previa consulta con la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias.

Si se descubría que un paciente no era adherente, el investigador asesoraba a dicho paciente sobre la importancia de tomar los productos del ensayo.

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Se define como **acontecimiento adverso** a todo acontecimiento que ocurra durante el estudio clínico, ya se trate de una enfermedad intercurrente o accidente, y altere el bienestar del enfermo. El acontecimiento podrá adoptar también la forma de una anomalía de laboratorio. El término acontecimiento adverso no implica ninguna relación causal con el tratamiento del estudio.

Todos los acontecimientos adversos, incluidas las enfermedades intercurrentes, eran notificados y documentados según se describe más adelante.

Los acontecimientos adversos fueron divididos en las categorías de graves y no graves, que determinaban el procedimiento a seguir para la notificación y documentación de los mismos.

A) Acontecimientos adversos graves

Se define como acontecimiento adverso grave:

- Todo acontecimiento que cause la muerte o amenace la vida del enfermo.
- Todo acontecimiento que provoque una discapacidad permanente.
- Todo acontecimiento que requiera o prolongue la hospitalización.
- Todo acontecimiento que suponga cáncer, anomalías congénitas o sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada).

B) Acontecimientos adversos no graves

Los acontecimientos adversos que no pertenezcan a ninguna de las categorías citadas anteriormente, se calificarán como no graves.

El promotor notificó las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas en el plazo máximo de 15 días (o de 7 días si se trata de reacciones mortales o que amenacen la vida) a la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios, al Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Canarias, y al Centro Regional de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Canaria. Se realizó mediante el formulario normalizado: anexo D.

Independientemente del proceso de notificación toda la información relativa a la seguridad del tratamiento en estudio fue incluida de forma tabulada en el Cuaderno de Recogida de Datos y en el informe final del ensayo.

10. ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables principales dependientes o de respuestas fueron:

- 1) los valores de Hb y Hto.
- 2) la cantidad de derivados sanguíneos que han precisado los pacientes, tanto en quirófano como en el postoperatorio.

Otras variables dependientes fueron: la estancia hospitalaria (entendida como postoperatoria), el coste hospitalario, y el coste farmacológico.

10.1. ANÁLISIS DE DATOS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Los datos de las variables continuas se expresaron con medias y desviaciones estándar.

Las variables categóricas se expresaron con frecuencias y porcentajes. Se llevó a cabo un análisis exploratorio para depurar los extremos.

Las comparaciones entre grupos en variables cuantitativas se realizaron con las pruebas: t de Student, ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann Whitney y Wilcoxon, según procediera. Las comparaciones de proporciones entre grupos se realizaron con el test de chi cuadrado.

Los análisis estadísticos se realizaron con el SPSS v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se consideraron significativos los valores de p menor de 0,05.

Los valores extremos se trataron con las técnicas de suavizado convencionales.

10.2. HIPOTESIS ALTERNATIVAS

- 1) La administración de hierro sacarosa iv. mejora los niveles preoperatorios y postoperatorios de Hb y Hto permitiendo un **menor consumo de hemoderivados**.
- 2) La administración de hierro sacarosa iv. mejora los niveles preoperatorios y postoperatorios de Hb y Hto y por tanto la recuperación del paciente es mejor y más rápida, permitiendo una **menor estancia hospitalaria**.
- 3) Ello deriva en una mejor y más rápida recuperación y por tanto, una menor estancia hospitalaria. Todo ello deriva en una **disminución de costes hospitalarios** (menor consumo de sangre y menor estancia hospitalaria).
- 4) En el caso que no se pudiera falsar la hipótesis nula asociada a la hipótesis alternativa planteada en el punto 1, se pondría a prueba la otra hipótesis estos es, que la administración iv de hierro no se pudiera demostrar mejoría de los parámetros sanguíneos y sólo supone mayor gasto farmacéutico.

La comparación de proporciones para poner a prueba las Hipótesis del punto 1), 2) y 3) se realizó con los datos obtenidos de los pacientes según el principio de “intención de tratar”, esto es, con los pacientes aleatorizados y cumpliendo el doble ciego, que hayan tomado como mínimo una dosis de la medicación de estudio.

Para estimar la razón de ventaja, con variable respuesta la mejoría de Hb y Hto, entre los pacientes que recibe tratamiento con hierro sacarosa iv Venofer® a la dosis indicada, frente a los pacientes que reciben tratamiento con hierro oral Ferrogradumet® a la dosis indicada, se llevó a cabo un análisis de varianza de acuerdo a la técnica de inferencia exacta propuesta por Metha y Patel.

En los modelos, las variables de respuesta han sido los niveles de Hb y Hto después del comienzo del tratamiento. La variable principal independiente fue tipo de tratamiento, mientras que las variables a controlar fueron: edad, presencia de hipertensión arterial, presencia de diabetes mellitus, hábito tabáquico, presencia de dislipemia, superficie corporal, el tipo de cardiopatía de base (coronaria, valvular, mixta y otras), la historia previa de la enfermedad (infarto de miocardio previo o angina de pecho, y grado funcional), afectación de la función miocárdica previa a la intervención (cuantificada mediante la fracción de eyección calculada en el estudio prequirúrgico), el riesgo quirúrgico usando la escala de PARSONNET y la presencia de las siguientes comorbilidades: broncopatía, insuficiencia renal, afectación hepática, alergias constatadas.

El análisis estadístico fue llevado a cabo por profesionales estadísticos pertenecientes a la Unidad de Investigación Hospital Universitario de Canarias (HUC).

11. ARCHIVO Y TRATAMIENTO DE DATOS

Se realizó siguiendo las normas previstas en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

11.1. CUMPLIMENTACIÓN DE LOS CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS, FIRMA Y ARCHIVADO.

Los cuadernos de Recogida de Datos fueron aportados por el promotor-investigador principal. Estos documentos se utilizaron para transmitir a las Autoridades Sanitarias toda la información recogida a lo largo del desarrollo de este estudio.

Todos los Cuadernos de Recogida de Datos se rellenaron con letra legible y con tinta negra.

Las correcciones se efectuaron simplemente tachando con una línea los datos incorrectos y escribiendo al lado los nuevos.

Todas las correcciones se acompañaron de las iniciales de la persona que las efectuó, de la fecha y de la razón para la corrección.

Se recogieron en el CRD, todas las desviaciones clínicamente significativas frente a los valores normales.

Todo valor de laboratorio considerado como significativamente anormal por el investigador fue repetido para diferenciar entre un posible error de laboratorio y una anomalía de importancia clínica.

El equipo investigador conserva en su poder los cuadernos de recogida de datos originales.

11.2. ARCHIVADORES DE PROMOTOR E INVESTIGADOR

Toda la correspondencia relacionada con este estudio clínico se conserva en archivadores adecuados y en un armario cerrado bajo llave en el Servicio de Cirugía de Cardiaca en el Hospital Universitario de Canarias.

El investigador conservará toda la documentación relativa al ensayo durante al menos 15 años tras la finalización o suspensión del ensayo, tal y como indica la legislación vigente.

Las historias clínicas de los pacientes y los demás datos fuente se conservarán durante el período máximo de tiempo permitido por el hospital, institución o práctica privada.

Si un investigador se traslada a otro Centro, se retira de la investigación o se jubila, la responsabilidad de la conservación de los registros se transferirá a otra persona (ejemplo: otro investigador) que esté conforme en aceptar dicha responsabilidad. Se

notificará y acordará con el promotor-investigador principal el hecho de esta transferencia de información.

11.3. CONTROL DE CALIDAD DE DATOS

Todos los datos que han sido registrados en los cuadernos de recogida de datos encuentran trazabilidad en los registros originales o documentos fuente (historias clínicas, registros de farmacia, registro de transfusiones...).

El Consentimiento Informado se ha archivado junto con el CRD completo en el archivo del investigador.

Se ha realizado una monitorización del archivo del investigador y del 10% de los pacientes incluidos en el estudio al cierre del periodo de inclusión del mismo. Asegurando así una correcta calidad de datos y organización del archivo.

V. Resultados

Resultados

Entre el 09 de Mayo del año 2007 y el 26 de Junio del año 2009, se seleccionaron 210 pacientes para este estudio. Todos ellos cumplían con los criterios de inclusión y exclusión en el momento de la visita de selección y firmaron el consentimiento informado antes de realizar ningún procedimiento dentro del marco del ensayo.

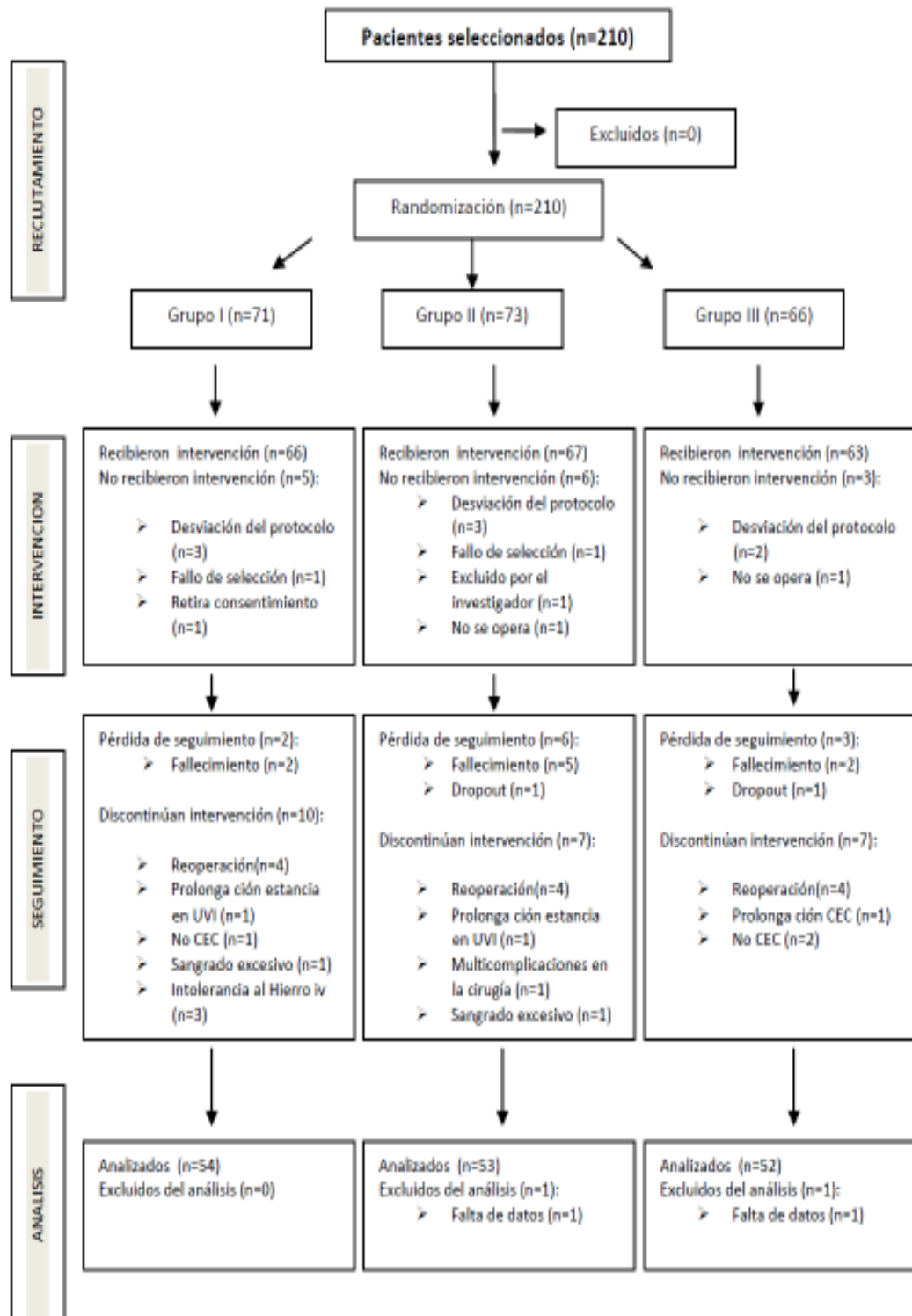
De los 210 pacientes, finalmente 159 pacientes fueron incluidos y completaron el protocolo. El diagrama consort (figura 1) muestra todos los detalles de los pacientes seleccionados, finalmente incluidos y analizados en el estudio.

Se excluyeron 51 pacientes, por los siguientes motivos : fallecimiento (9), reoperación (12), tiempo de CEC excesivo (1), tiempo excesivo en UVI (2), intolerancia intravenosa al hierro (3), alta voluntaria (2), fallo de selección (2), no recibieron CEC (3), multicomplejaciones postoperatorias (1), no recibieron correctamente las dosis de hierro (9), sangrado excesivo (2), no se operó (1), retirada voluntaria del paciente (1), decisión del investigador (1) y falta de datos para el análisis (2) (figura 1).

Los pacientes fueron randomizados a tres grupos paralelos: grupo I (recibieron tratamiento con hierro intravenoso y placebo oral: 54 pacientes), grupo II (recibieron tratamiento hierro oral y placebo intravenoso: 53 pacientes) y grupo III (recibieron tratamiento con placebo intravenoso y placebo oral: 52 pacientes).

En base a esta aleatorización, procedemos a describir los resultados de este estudio. En primer lugar mostramos los datos descriptivos del grupo de estudio y posteriormente las comparativas realizadas entre los grupos.

Fig 1: Diagrama Consort



1. DESCRIPTIVA

1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICA BASALES

El grupo final de estudio de 159 pacientes estaba formado por 116 varones (73%) y 43 mujeres (27%), la edad media del grupo total de estudio es de 65 ± 11 años.

Los tres grupos de estudio no mostraban diferencias significativas en las características demográficas o clínicas basales (tabla 1), tampoco en cuanto a los factores de riesgo quirúrgico o tipo de cirugía (tabla 2) ni en cuanto a los resultados analíticos preoperatorios basales (tabla 3).

En estas tablas se observa una distribución poblacional homogénea en los distintos grupos, lo que ratifica la calidad del proceso de aleatorización. Grupos homogéneos y, por tanto, comparables.

Tabla 1. Características clínico-demográficas basales de los tres grupos del estudio.

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Sexo — n (%)				
• Mujeres	16 (29,6)	15 (28,3)	12 (23,1)	0,73
• Hombres	38 (70,4)	38 (71,7)	40 (76,9)	
Edad (años)	65±11	65±10	65±12	0,93
HTA — n (%)	34 (63)	33 (62)	34 (65)	0,94
Dislipemia — n (%)	29 (54)	30 (57)	33 (63)	0,58
Tabaco — n (%)	12 (22)	9 (18)	11 (21)	0,78
IMC	29± 6,6	30±4,5	30±8,4	0,68
Diabetes Mellitus n (%)	23 (43)	19 (36)	26 (50)	0,34

Enfermedad pulmonar n (%)	3 (6)	4 (8)	2 (4)	0,70
Insuficiencia renal	0 (0)	2 (4)	3 (6)	0,22
Hepatopatía	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Enfermedad Hematológica	1 (2%)	0 (0)	0 (0)	0,63

1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE RIESGO QUIRÚRGICO

La tabla 2 muestra las características clínicas de evaluación de riesgo quirúrgico de los grupos del estudio.

Tabla 2. Características clínicas de evaluación de riesgo quirúrgico de los grupos del estudio.

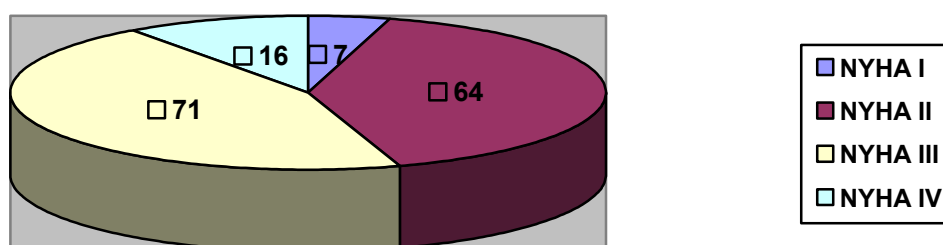
	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Euroscore I (riesgo quirúrgico)	7,0 ± 4,81	6,6 ± 3,07	7,2 ± 4,83	0,77
Fracción de eyección (FE) (%)	63 ± 10,8	63 ± 14,1	61±10,7	0,63
Clase funcional NYHA: n (%)				
• Clase I	2 (3,7)	1 (1,9)	4 (7,7)	0,28
• Clase II	22 (40,7)	16 (30,8)	26 (50)	
• Clase III	24 (44,4)	29 (55,8)	18 (34,6)	
• Clase IV	6 (11,1)	6 (11,5)	4 (7,7)	
Alteraciones de la contracción (FE <50%)	11 (21,2%)	11 (21,2%)	13 (25,5%)	0,83
Tipo de cardiopatía: n (%)				
• Valvular	22 (40,7)	20 (37,7)	28 (53,8)	0,54
• Coronaria	29 (53,7)	24 (45,3)	9 (17)	
• Mixta	3 (5,6)	9 (17)	9 (17,3)	

No se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento respecto a las características clínicas de evaluación de riesgo quirúrgico.

La figura 2 muestra la representación gráfica de distribución poblacional según la clase funcional de la NYHA.

Figura 2. Distribución de pacientes según la escala de clase funcional NYHA.

DISTRIBUCION DE PACIENTES DEL GRUPO TOTAL DE ESTUDIO SEGÚN CLASE FUNCIONAL NYHA



1.3. PARAMETROS ANALITICOS BASALES AL INGRESO EN PLANTA

Los resultados de las analíticas basales que se obtuvieron al ingreso en planta del paciente se muestran en la tabla 3, dichos valores son similares entre los 3 grupos. Como son variables continuas, las expresamos mediante la media y la desviación estándar.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Ninguno de los valores medios de los parámetros a estudio, están fuera del rango de normalidad.

Tabla 3. Parámetros analíticos basales al ingreso en planta de los tres grupos a estudio.

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Hemoglobina (g/dL)	14 ± 1,6	13,7 ± 1,5	14 ± 1,3	0,62
Hematocrito (%)	41,5 ± 4,73	40,9 ± 1,46	41,7 ± 1,35	0,57
Reticulocitos absolutos (/mm³)	82430 ± 31613,6	82464 ± 42288,9	78645 ± 30677,0	0,83
FRI Reticulocitos (%)	0,3±0,69	0,3±0,07	0,3±0,72	0,63
Indice Reticulocitos	1,4±0,61	1,4±0,94	1,4±0,60	0,87
Hierro (ug/dL)	84,3±66,98	88,3±60,20	77,4±32,36	0,51
Transferrina (mg/dL)	259,2±38,46	268,0±37,89	265,0±42,06	0,51
Ferritina (ng/mL)	275,9±185,96	229,1±211,06	168,6±126,92	0,51
Leucocitos (10E3/μL)	7±4,7	8±3,1	7±1,71	0,51
Plaquetas (10E3/μL)	237±52,3	249±84,8	240±80,5	0,70
Actividad de Protrombina (%)	99,3±17,50	93,0±23,73	99,1±17,82	0,19
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,22	0,9±0,28	0,9±0,30	0,57
Acido Fólico (ng/mL)	6,7±3,46	6,4±3,35	7,0±3,59	0,68
Vitamina B12 (pg/mL)	364,1±149,05	406,9±299,91	392,7±214,95	0,63
Fibrinógeno (ng/mL)	390,8±59,11	415,5±70,09	412,6±82,28	0,15

1.4. PARAMETROS ANALITICOS A LA ENTRADA EN QUIROFANO

Los valores analíticos analizados justo a la entrada en quirófano antes de comenzar la CEC fueron similares entre los 3 grupos. No hubo diferencias entre los tiempos quirúrgicos, medidos como tiempo de CEC y tiempo de clampaje de aorta entre los grupos.

Tabla 4. Parámetros analíticos en quirófano de los tres grupos del estudio.

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Hemoglobina (g/dl)	12,7±1,64	12,6±1,70	12,8±1,29	0,82
Hematocrito (%)	38,6±5,58	38,4±5,02	39,1±3,74	0,77
Tiempo de CEC (min)	82,6±31,35	88,0±27,61	82,8±24,49	0,54
Tiempo de clampaje (min)	52,1±23,08	56,1±21,27	50,6±22,12	0,41

1.5. PARAMETROS ANALITICOS A LA SALIDA DE QUIROFANO

En esta tabla mostramos los valores de Hb y Hto realizados a los pacientes justo antes de salir de quirófano. También, se muestran los datos del tipo de cirugía realizada, así como la cantidad de sangre recuperada (valores medios en mL) durante la cirugía por el dispositivo de recuperador celular de sangre, así como el número de transfusiones (sangre, plasma, plaquetas) que ha precisado el paciente en quirófano durante la intervención quirúrgica. No hubo diferencias entre estos parámetros.

Tabla 5. Parámetros analíticos a la salida del quirófano.

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Hemoglobina (g/dl)	10,5±1,39	10,7±1,41	10,3±1,56	0,22
Hematocrito (%)	32,7±4,23	32,9±4,37	32,5±4,70	0,88
Tipo de cirugía: n (%)				0,33
• Valvular	29 (53,7)	25 (47,2)	18 (34,6)	
• Coronaria	19 (35,2)	21 (39,6)	28 (53,8)	
• Mixta	6 (11,1)	7 (13,2)	6 (11,5)	
Recuperador (mL)	688,8±183,02	674,1±199,85	699,7±210,45	0,80
Transfusiones plasma—n (%)	8 (14,8)	6 (11,3)	6 (11,5)	0,83
Transfusiones plasma (unidades/paciente)	0,3±0,9	0,23±0,7	0,21±0,6	0,38
Trasfusiones plaquetas—n (%)	2 (1,9)	2 (1,9)	0 (0)	0,61
Inotrópicos— n (%)	21 (38,9)	24 (45,3)	20 (38,5)	0,73

1.6. PARAMETROS ANALITICOS A LA LLEGADA A UVI

Los valores analíticos de Hb, Hto, leucocitos, plaquetas, protombina, creatinina y fibrinógeno a la llegada del paciente a UVI fueron similares entre los 3 grupos.

Tabla 6. Parámetros analíticos a la llegada a UVI.

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p

Hemoglobina (g/dl)	10,8±1,53	10,6±1,57	10,5±1,50	0,74
Hematocrito (%)	31,1±4,46	30,6±4,39	30,7±4,24	0,83
Leucocitos (10E3/μL)	11 ± 4,15	11±4,08	10±3,10	0,30
Plaquetas (10E3/μL)	121±44,0	128±50,2	122±58,4	0,74
Actividad de Protrombina (%)	67,4±11,93	65,3±12,77	66,2±13,24	0,70
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,26	0,9±0,28	0,9±0,34	0,69
Fibrinógeno (ng/mL)	306,6±110,09	317,6±89,91	299,1±99,65	0,64

1.7. PARAMETROS ANALITICOS A LA SALIDA DE UVI

La tabla 7 refleja la evolución de los niveles de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, actividad de protrombina, creatinina y fibrinógeno y necesidad de aminas y transfusiones durante la estancia en UVI y a la salida de la misma.

Tabla 7. Parámetros analíticos a la salida de UVI.

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Hemoglobina (g/dl)	10,0±1,23	10,0±1,01	10,2±1,34	0,59
Hematocrito (%)	29,2±3,62	29,0±3,14	29,7±3,99	0,60
Leucocitos (10E3/μL)	10±3,1	10±3,3	10±3,0	0,84
Plaquetas (10E3/μL)	154±99,6	159±77,9	173±97,1	0,54
Act, Protrombina	74,8±19,92	74,7±18,24	79,9±16,28	0,27

Creatinina (mg/dL)	0,9±0,23	1±0,30	0,9±0,44	0,21
Fibrinógeno (ng/mL)	671,8±141,22	614,9±143,29	588,2±148,67	0,01
Aminas—n (%)	19 (35,2)	30 (56,6)	27 (51,9)	0,60
Sangrado 24h (mL)	665,3±533,73	684,4±454,57	608,8±715,99	0,68
Sangrado total (mL)	1118,0±1074,74	1284,5±928,64	1135,8±716,00	0,60
Transfusiones de sangre —n (%)	14 (25,9)	23 (43,4)	21 (40,4)	0,13
Transfusiones de sangre (unidades/paciente)	0,8±1,65	1,7±4,17	1,3±2,36	0,50
Transfusiones de plasma —n (%)	4 (7,4)	6 (11,13)	2 (3,8)	0,35
Transfusiones de plaquetas —n (%)	2 (3,7)	3 (5,7)	5 (9,6)	0,44
Necesidad de aminas n (%)	19 (35,2)	30 (56,6)	27 (51,9)	0,07

1.8. PARAMETROS ANALITICOS AL ALTA HOSPITALARIA

La tabla 8 muestra los parámetros analíticos en el momento del alta hospitalaria y las necesidades transfusionales durante su estancia en planta hospitalaria, una vez operado el paciente. Cabe comentar, que en este punto del ensayo ya se han administrado todas las dosis de hierro intravenoso.

Tabla 8. Parámetros analíticos al alta hospitalaria

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Hemoglobina (g/dl)	11,1±1,52	11,0±1,27	11,0±1,44	0,96
Hematocrito (%)	33,0±4,50	32,8±3,93	32,8±4,29	0,97
Reticulocitos absolutos (/mm³)	139085±51961,7	129570±52034,2	118105±31382,5	0,10
FRI Reticulocitos (%)	0,5±0,10	0,4±0,08	0,4±0,07	0,04
Indice Reticulocitos	1,8±0,75	1,7±0,71	1,5±0,44	0,06
Hierro (mg/dL)	52,9±32,51	37,4±16,65	40,0±14,56	0,01
Transferrina (mg/dL)	193,2±34,89	209,0±42,68	217,7±39,76	0,01
Ferritina(ng/mL)	1321,2±494,99	541,0±470,51	485,2±330,64	0,01
Leucocitos (10E3/μL)	9±3,1	10±3,6	9±2,4	0,77
Plaquetas (10E3/μL)	320±134,3	329±153,3	343±152,9	0,72
Activ, Protrombina	83,1±27,23	79,9±25,90	87,7±24,61	0,36
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,2	1±0,7	1±0,5	0,24
Transfusiones de sangre —n (%)	3 (5,6)	5 (9,4)	6 (11,5)	0,54
Transfusiones de sangre (unidades/paciente)	0,1±0,40	0,2±0,64	0,2±0,51	0,60

Transfusiones de plasma —n (%)	0	0	0	-
Transfusiones de plaquetas —n (%)	0	1 (1,9)	0	0,83

Encontramos diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en lo que se refiere a los valores de hierro, transferrina y ferritina ($p=0,01$) en el momento del alta hospitalaria del paciente.

Los pacientes que recibían hierro intravenoso (grupo I), presentaban valores medios de hierro en sangre mayores; de $52,9\pm 32,51$ mg/dL frente a los $37,4\pm 16,65$ mg/dL del grupo II (tratados con hierro oral) y los $37,4\pm 16,65$ mg/dL del grupo placebo ($p=0.01$).

Quizás lo más llamativo y a su vez esperado, es la diferencia de valores de ferritina entre grupos: grupo I= $1321,2$ ng/mL, grupo II= $541,0$ ng/mL y grupo III= $485,2$ ng/mL ($p=0.01$).

1.9. PARAMETROS ANALITICOS AL MES DE SEGUIMIENTO

La tabla 9 refleja los valores analíticos de los pacientes vistos en consulta ambulatoria al mes del alta hospitalaria. Durante este periodo los pacientes del grupo II mantuvieron su tratamiento con hierro oral.

Tabla 9. Parámetros analíticos al mes de seguimiento

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Hb (g/dl)	12,7±1,41	12,4±1,28	12,3±1,15	0,32
Hto (%)	38,2±4,23	37,2±5,07	37,2±3,45	0,42
Reticulocitos absolutos (/mm³)	90200±35662,8	82955±26207,3	80569±31095,5	0,36

FRIReticulocitos (%)	0,4±0,06	0,4±0,05	0,4±0,06	0,81
IndiceReticulocitos	1,4±0,58	1,2±0,45	1,2±0,54	0,26
Hierro (mg/dL)	70,4±32,78	62,1±25,42	54,9±23,69	0,05
Transferrina (mg/dL)	216,8±32,46	246,4±31,70	243,4±46,02	0,01
Ferritina (ng/mL)	610,2±387,1	212,4±146,7	219,4±221,8	0,01
Leucocitos (10E3/μL)	8±2,4	9±4,8	8±2,3	0,35
Plaquetas (10E3/μL)	286±82,14	284±79,3	294±77,1	0,85
Act, Protrombina	73,4±35,11	78,8±34,56	82,6±29,02	0,46
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,28	1,0±0,42	1,1±0,88	0,45

2. EVOLUCION DE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO

Los valores plasmáticos de hemoglobina y hematocrito a lo largo del estudio fueron similares entre los 3 grupos. La tabla 10 muestra estos valores en los distintos momentos del ingreso.

Tabla 10. Evolución de valores de Hb y Hto

	Grupo de tratamiento	Ingreso en planta	Antes de la cirugía	Tras la cirugía	Ingreso en UVI	Salida de UVI	Planta hospitalaria	Mes tras el alta hospitalaria
Hemoglobina (g/dL)	I	14,0±1,63	12,7±1,64	10,5±1,39	10,8±1,53	10,0±1,23	11,1±1,52	12,7±1,41
	II	13,7±1,46	12,6±1,70	10,7±1,41	10,6±1,57	10,0±1,01	11,0±1,28	12,4±1,27
	III	14,0±1,35	12,8±1,29	10,5±1,56	10,5±1,50	10,2±1,34	11,0±1,44	12,3±1,15
	Total	13,9±1,48	12,7±1,55	10,6±1,49	10,6±1,53	10,1±1,20	11,0±1,42	12,5±1,29
p		0,62	0,82	0,22	0,74	0,59	0,96	0,32
Hematocrito (%)	I	41,5±4,73	38,6±5,58	32,7±4,23	31,1±4,46	29,2±3,62	32,9±4,50	38,2±4,23
	II	40,9±1,46	38,4±5,02	32,9±4,37	30,6±4,39	29,0±3,14	32,7±3,93	37,2±5,07
	III	41,7±1,35	39,1±3,74	32,5±4,70	30,7±4,24	29,7±3,99	32,8±4,29	37,2±3,45
	Total	41,4±4,32	38,7±4,83	32,7±4,41	30,8±4,34	29,3±3,59	32,9±4,22	37,6±4,33
p		0,57	0,77	0,88	0,83	0,60	0,97	0,42

Los valores de antes de la cirugía, se refieren a las muestras extraídas en quirófano justo antes de entrar en CEC. Igualmente, los de “tras la cirugía” se refieren a los valores analíticos obtenidos de las muestras sacadas al finalizar la CEC en quirófano.

La representación de estos resultados referentes a hemoglobina y hematocrito se representan en el gráfico 3 y 4.

Figura 3. Gráfico de evolución de los niveles de Hemoglobina.

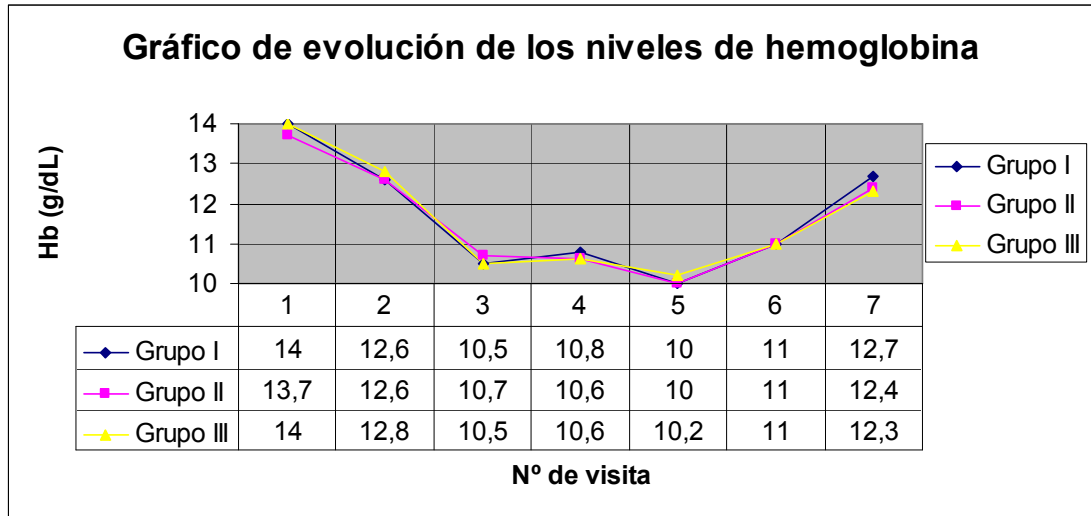
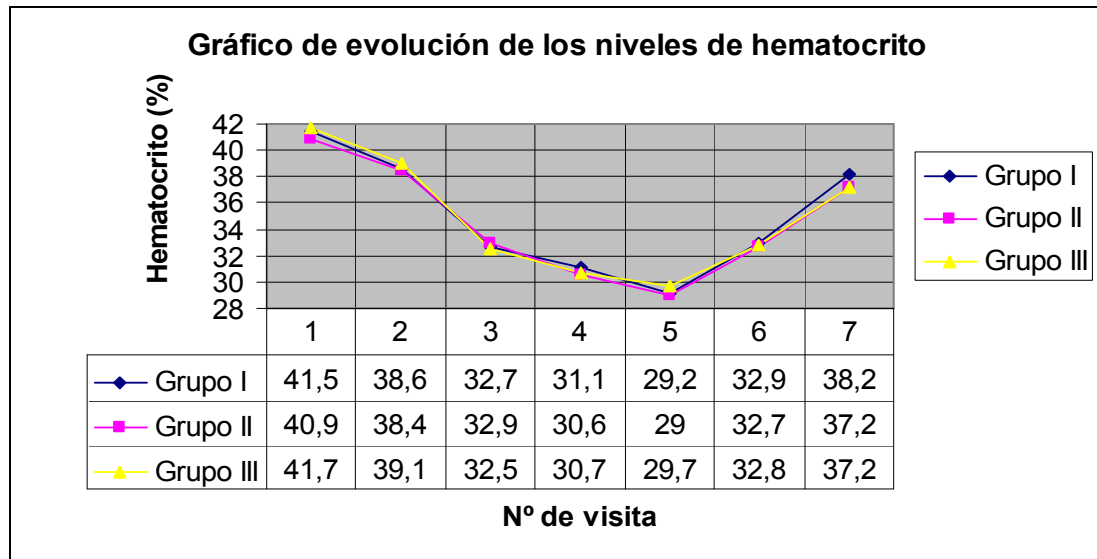


Figura 4. Gráfico de evolución de los niveles de Hematocrito.



El aumento de hemoglobina y hematocrito son ligeramente mayores en el grupo de hierro intravenoso, pero este aumento no es significativo a nivel estadístico. Asimismo, estos parámetros son similares en el grupo placebo y en el de hierro oral.

3. EVOLUCION DE LOS VALORES DE HIERRO, TRANSFERRINA Y FERRITINA

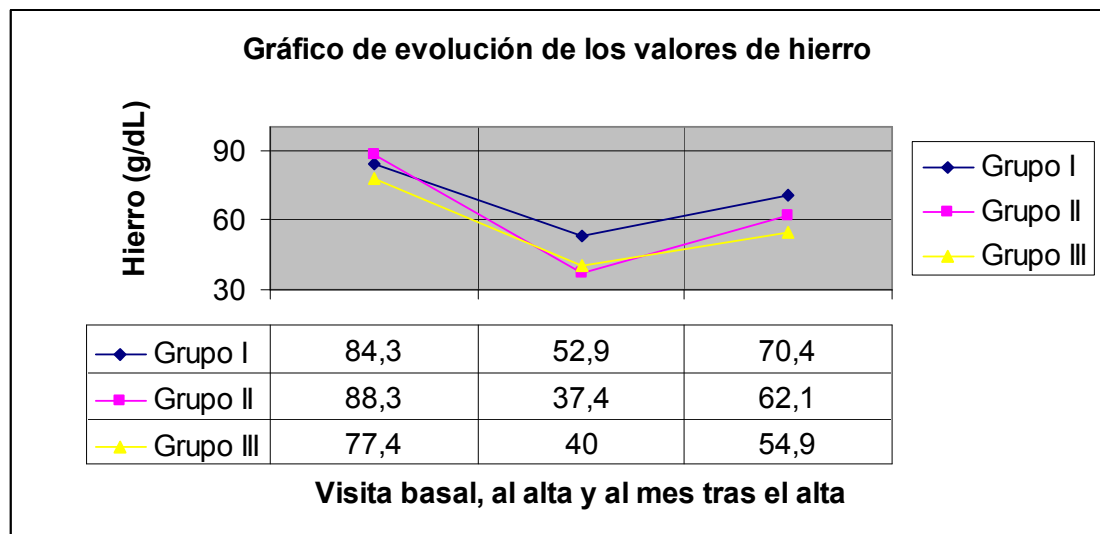
La tabla 11 refleja la evolución analítica de la sideremia, de los valores de transferrina y ferritina en los distintos momentos del estudio en los que se midió. Este parámetro se midió en tres momentos del estudio: en la visita de selección, en planta tras la intervención quirúrgica y en consulta ambulatoria al mes tras el alta hospitalaria.

Tabla 11: Evolución de la sideremia, transferrina y ferritina

	Grupo de tratamiento	Ingreso en planta	Planta hospitalaria	Mes tras el alta hospitalaria
Hierro (ug/dL)	I	84,3±66,98	52,9±32,51	70,4±32,78
	II	88,3±60,20	37,4±16,65	62,1±25,42
	III	77,4±32,36	40,0±14,56	54,9±23,69
	Total	83,3±53,18	44,0±24,32	63,1±28,42
p		0,51	0,01	0,05
Transferrina (mg/dL)	I	259,2±38,46	193,2±34,89	216,8±32,46
	II	268,0±37,89	209,0±42,68	246,4±31,70
	III	265,0±42,06	217,7±39,76	243,4±46,02
	Total	264,0±39,34	205,7±40,09	234,4±39,02
p		0,51	0,01	0,01
Ferritina (ng/mL)	I	275,9±185,96	1321,2±494,99	610,2±387,08
	II	229,1±211,06	541,0±470,51	212,4±146,75
	III	168,6±126,92	485,2±330,64	219,4±221,77
	Total	226,7±183,55	816,5±589,681	363,7±336,94
p		0,13	0,01	0,01

La representación de estos resultados se muestra en las figuras 5, 6 y 7.

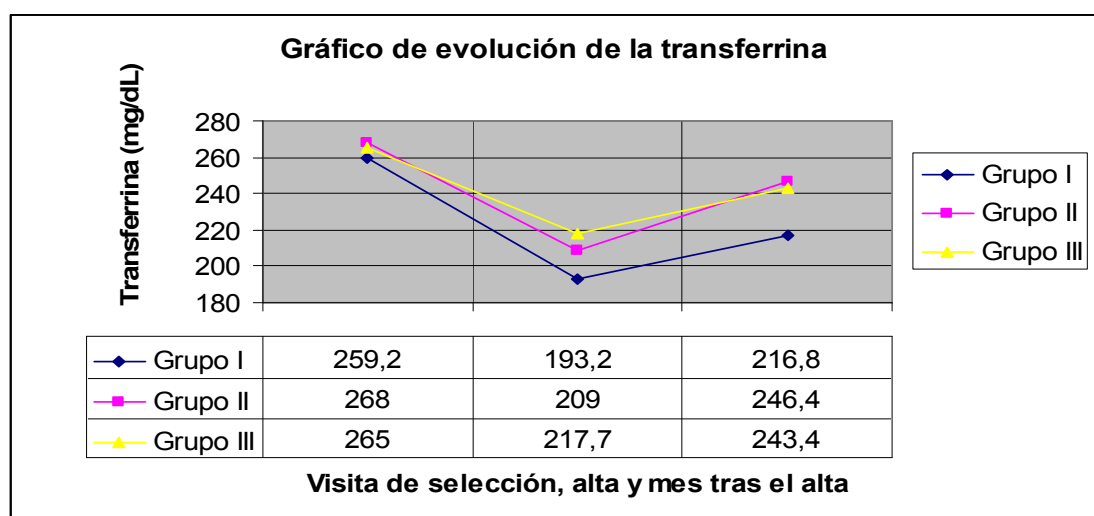
Figura 5. Gráfico de evolución de los niveles de hierro en plasma.



Los valores de hierro en el grupo I (pacientes que recibieron tratamiento con hierro intravenoso) son significativamente superiores en el momento del alta hospitalaria ($p=0,01$) y lo siguen siendo trascurrido un mes tras el alta.

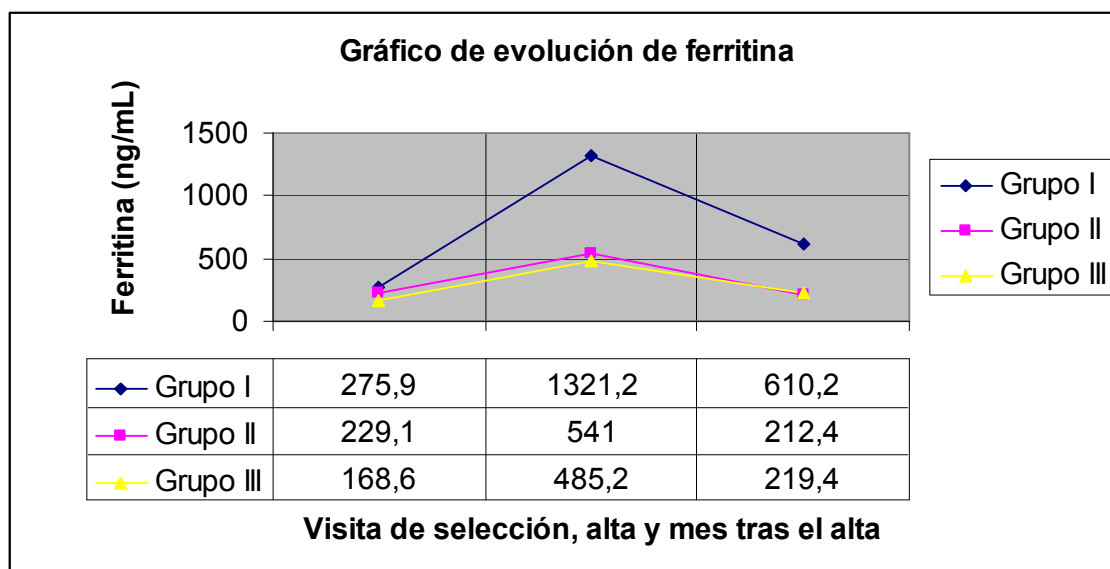
Los niveles de hierro en el grupo II (pacientes que recibieron tratamiento con hierro oral) se incrementan al mes tras el alta debido a que durante ese mes, se continuó tratamiento con hierro oral, aunque esa diferencia no es significativa.

Figura 6. Gráfico de evolución de los niveles de transferrina.



Los valores de transferrina en las tres visitas son muy similares.

Figura 7. Gráfico de evolución de los niveles de ferritina.



Los valores de ferritina muestran un incremento significativo en el grupo I (pacientes que recibieron tratamiento con hierro intravenoso) aproximadamente al 10º día de la infusión de hierro intravenoso. Se mantienen significativamente más elevados al alta hospitalaria y lo siguen estando trascurrido un mes tras el alta. Los niveles en el grupo de hierro oral y placebo son similares.

4. EVOLUCION DE PARAMETROS RETICULOCITARIOS

La tabla 12 describe la evolución durante el ingreso en planta, alta hospitalaria y al mes de seguimiento de diferentes parámetros reticulocitarios y hematológicos.

Tabla 12. Evolución de parámetros reticulocitarios y hematológicos.

	Grupo de tratamiento	Ingreso en planta	Planta hospitalaria	Mes tras el alta hospitalaria
Reticulocitos absolutos (/mm ³)	I	82431±31613,6	139085±51961,7	90200,0±35662,8
	II	82465±42288,9	129570±52034,2	82955±26207,3

	III	78646±30677,0	118105±31382,5	80570±31095,5
	Total	81215±35195,2	129734±47206,0	85016±31369,6
P		0,83	0,10	0,36
Reticulocitos FRI (%)	I	0,3±0,69	0,5±0,10	0,4±0,06
	II	0,3±0,07	0,4±0,08	0,4±0,05
	III	0,3±0,72	0,4±0,07	0,4±0,06
	Total	0,3±0,70	0,5±0,09	0,4±0,59
P		0,63	0,04	0,81
Reticulocitos Indice	I	1,4±0,61	1,8±0,75	1,4±0,58
	II	1,4±0,94	1,7±0,71	1,2±0,45
	III	1,4±0,60	1,5±0,44	1,2±0,54
	Total	1,4±0,73	1,7±0,67	1,3±0,53
P		0,87	0,06	0,26

Se observa una elevación significativa en los valores de la FRI en los pacientes del grupo I (recibieron hierro intravenoso) comparado con los grupos II y III (p= 0,04).

En todos los grupos los RC (reticulocitos absolutos) se elevaron inicialmente en el periodo postoperatorio y luego descendieron, volviendo a sus valores basales al mes del alta hospitalaria, no mostrando diferencias significativas entre los 3 grupos en este parámetro al alta hospitalaria

La visualización gráfica de estos datos los mostramos en las figuras 8a, 8b y 8c.

Figura 8a. Gráfico de evolución de la FRI

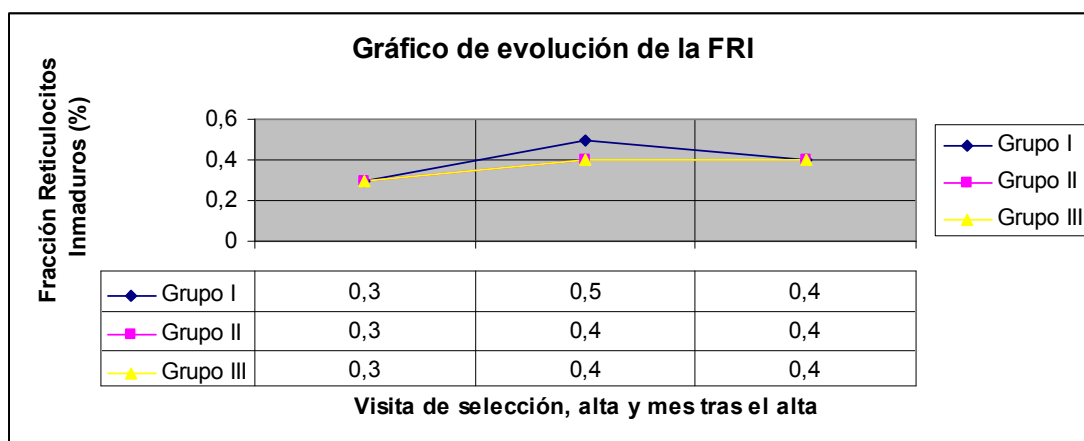


Figura 8b. Gráfico de evolución reticulocitos absolutos

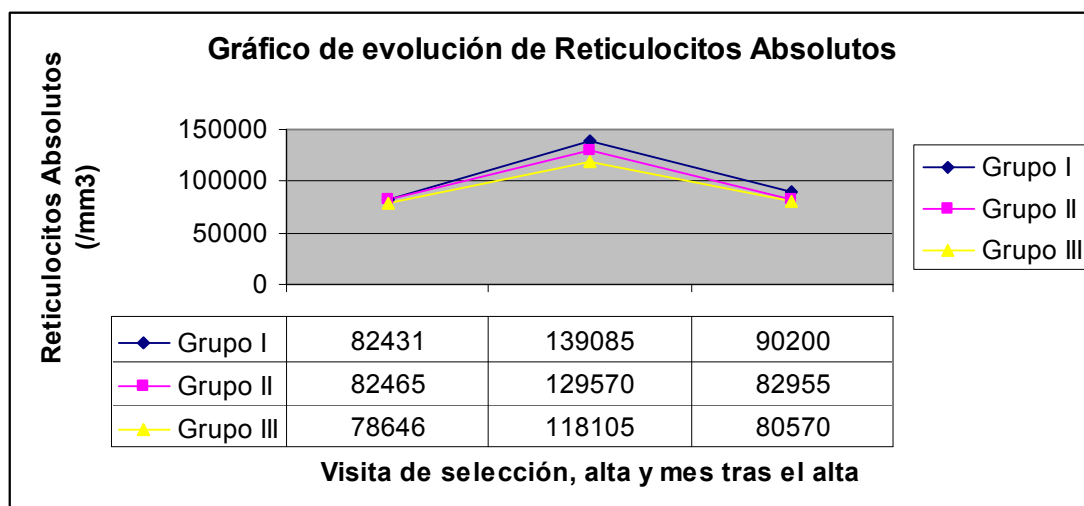
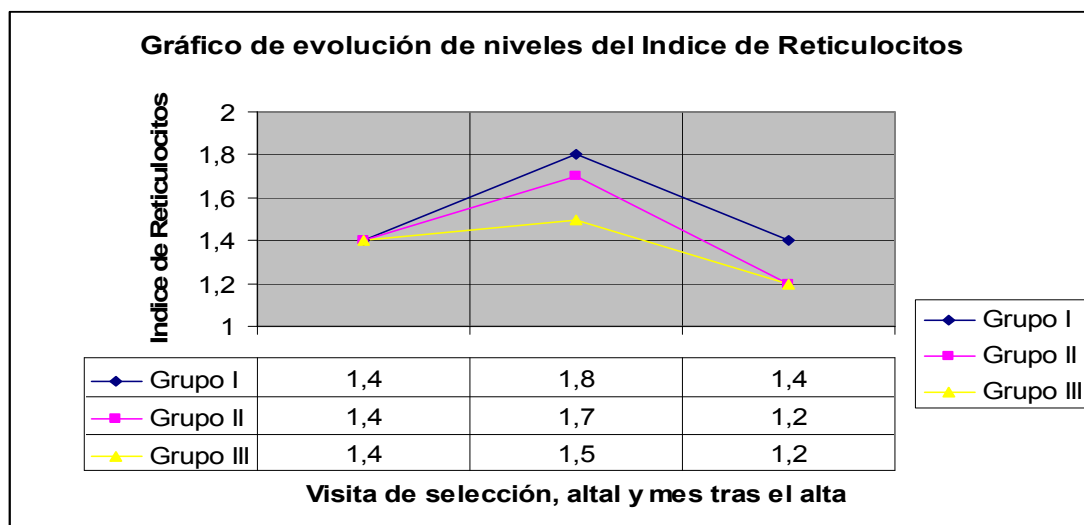


Figura 8c. Gráfico de evolución del índice de reticulocitos



5. EVOLUCION DE PARAMETROS BIOQUIMICOS Y HEMATOLOGICOS

La tabla 13 describe la evolución a lo largo del estudio de algunos parámetros bioquímicos y hematológicos que se midieron durante el estudio. No se observan diferencias entre estos valores entre los grupos en los distintos momentos de la medición.

Tabla 13. Evolución de parámetros bioquímicos y hematológicos

	Grupo de tratamiento	Ingreso en planta	Ingreso en UVI	Salida de UVI	Planta hospitalaria	Mes tras el alta hospitalaria
Creatinina (mg/dL)	I	0,9±0,22	0,9±0,26	0,9±0,23	0,9±0,25	0,9±0,28
	II	0,9±0,28	0,9±0,28	1,0±0,30	1,0±0,68	1,0±0,42
	III	0,9±0,30	0,9±0,34	0,9±0,44	1,0±0,50	1,1±0,88
	Total	0,9±0,27	0,9±0,30	0,9±0,33	1,0±0,51	1,0±0,56
p		0,57	0,69	0,21	0,23	0,45
Ac.Fólico (ng/mL)	I	6,7±3,46	--	--	--	--
	II	6,4±3,35	--	--	--	--

Ac,Fólico (ng/mL)	III	7,0±3,59	--	--	--	--
	Total	6,7±3,45	--	--	--	--
	p	0,68	--	--	--	--
Vit,B12, (pg/mL)	I	364,1±149,05	--	--	--	--
	II	406,9±299,91	--	--	--	--
	III	392,7±214,95	--	--	--	--
	Total	387,6±228,05	--	--	--	--
Leucocitos (10E3/μL)	I	7±4,7	11±4,1	10±3,1	9±3,1	8±2,4
	II	8±3,1	11±4,1	10±3,3	10±3,6	9±4,8
	III	8±1,7	10±3,1	10±3,1	9±2,4	8±2,3
	Total	7±2,1	11±3,8	10,±3,1	9±3,1	8±3,4
p	0,51	0,30	0,84	0,77	0,35	
Plaquetas (10E3/μL)	I	237±52,3	121±44,0	154±99,6	320±134,3	286±82,1
	II	249±84,8	128±50,2	159±77,9	329±153,3	284±79,3
	III	240±80,5	122±58,4	173±97,1	343±152,9	294±77,1
	Total	242±73,4	123±50,9	162±91,8	330±146,3	288±79,2
p	0,70	0,74	0,54	0,72	0,85	
Actividad de protrombina (%)	I	99,3±17,50	67,4±11,93	74,8±19,92	83,1±27,23	73,4±35,11

Actividad de protrombina (%)	II	93,0±23,73	65,3±12,77	74,7±18,24	80,0±25,90	78,8±34,56
	III	99,1±17,82	66,2±13,24	79,9±16,28	87,7±24,61	82,6±29,02
	Total	97,1±19,99	66,3±12,60	76,4±18,25	83,6±25,99	78,0±33,11
P		0,19	0,70	0,27	0,36	0,46
Fibrinógeno (ng/mL)	I	390,8±59,11	306,6±110,09	671,8±141,22	--	--
	II	415,5±70,09	317,6±89,91	614,9±143,29	--	--
	III	412,6±82,28	299,1±99,65	588,2±148,67	--	--
	Total	406,1±71,40	307,7±99,99	625,0±147,66	--	--
P		0,15	0,64	0,14	--	--

6. SANGRADO POSTQUIRURGICO

El sangrado postoperatorio durante las primeras 24 horas y el total en UVI ha sido similar entre los 3 grupos de estudio.

Tabla 14. Sangrado postquirúrgico

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Sangrado 24 horas (mL)	665,3±533,73	684,4±454,57	653,6±443,67	0,4
Sangrado total (mL)	1117,9±1074,74	1284,5±928,64	1179,4±921,17	0,3

7. TRANSFUSIONES

Respecto a la necesidad de transfusiones en los distintos grupos de estudio no se encuentran diferencias significativas entre los grupos, ni en cuanto al número de unidades de sangre transfundidas ni respecto al número de pacientes transfundidos (tablas 15, 16 y 17).

Sin embargo, haciendo un subanálisis de los grupos en cuanto a la edad, vemos que los pacientes menores de 75 años pertenecientes al grupo I mostraron menos necesidad de unidades de sangre por paciente en la UVI ($0,48 \pm 1,07$) comparado con los pacientes del grupo III de la misma edad $1,15 \pm 1,86$, siendo esta diferencia significativa ($p=0,003$).

No hemos encontrado diferencia en los valores de hemoglobina entre los grupos en el momento del alta, analizando pacientes con ($p=0,06$) y sin transfusión de sangre ($p=0,71$).

La tabla 15 describe el número de pacientes (expresado en número y porcentaje) que ha precisado transfusión de sangre en algún momento a lo largo del estudio.

Tabla 15. Necesidad de transfusiones

		GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
QX	Pacientes con necesidad de transfusiones n (%)	8 (14,8)	6 (11,3)	6 (11,5)	0,83
UVI	Pacientes con necesidad de transfusiones n (%)	14 (26)	23 (43,4)	21 (40,4)	0,13
Planta	Pacientes con necesidad de transfusiones n (%)	3 (5,6)	5 (9,4)	6 (11,5)	0,54
Totales	Pacientes con necesidad de transfusiones n (%)	20 (37)	27 (51)	26 (50)	0,18

Las tablas 16 y 17, reflejan la media de las unidades de sangre transfundidas por paciente y grupo (expresada con la media \pm SD) y la distribución de la población por unidad transfundida y grupo de tratamiento (expresadas en número de pacientes y porcentaje). Tampoco vemos diferencia entre los grupos al considerar esta medida.

Tabla 16. Unidades transfundidas por paciente

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
QX	0,3 \pm 0,86	0,2 \pm 0,67	0,2 \pm 0,60	0,2
UVI	0,8 \pm 0,1.64	1,75 \pm 4,17	1,3 \pm 2,35	0,6
PLANTA	0,1 \pm 0,40	0,2 \pm 0,64	0,2 \pm 0,51	0,5
TOTALES	1,1 \pm 1,91	2,1 \pm 4,59	1,6 \pm 2,50	0,3

Tabla 17. Distribución de número de pacientes por unidades transfundidas y grupo de tratamiento.

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	p
Unidades transfundidas_ n (%)				
• 0	34 (63,0)	26 (49,1)	26 (50,0)	0,7
• 1	11 (20,4)	18 (34,0)	16 (35,6)	
• 2	5 (9,3)	4 (7,5)	7 (13,5)	
• 3	2 (3,7)	3 (5,7)	2 (3,8)	
• 4	2 (3,7)	1 (1,9)	0 (0,0)	
• 5	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,9)	

8. EFECTOS ADVERSOS DE ORIGEN INFECCIOSO

No se detectaron efectos adversos importantes de origen infeccioso. Tampoco se detectaron reacciones adversas de otro tipo que justificara la comunicación del mismo

Tabla 18. Efectos adversos de origen infeccioso

	GRUPO I (n= 54)	GRUPO II (n= 53)	GRUPO III (n= 52)	TOTAL (n=159)	p
Neumonía_ n (%)	1 (1,9)	2 (3,6)	2 (3,6)	5 (3,1)	0,80
Sepsis_ n (%)	0 (0)	1 (1,9)	3 (5,8)	4 (2,5)	0,15
Infección herida quirúrgica_ n (%)	0 (0)	2 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0,13
Fiebre_ n (%)	4 (7,4)	1 (1,9)	2 (3,6)	7 (4,4)	0,37

9. DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

La tabla 19 refleja la estancia hospitalaria media (en días), tanto durante el postoperatorio en planta como la global, que incluye planta y UVI.

Observamos disminución en los días de planta y totales en los pacientes que recibieron hierro intravenoso frente a los que recibieron hierro oral o placebo, aunque esta diferencia no es significativa a nivel estadístico.

Tabla 19. Días de estancia postoperatoria en planta y totales.

	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52	p
Estancia en planta	6,1±4,06	8,5±9,09	7,7±4,86	0,16
Estancia postoperatoria (planta+ UVI)	9,9±4,99	13,0±10,54	13,1±10,18	0,59
Estancia total (preoperatorio+planta+ UVI)	17,7±6,2	22,9±13,17	21,4±13,77	0.06

10. COSTE HOSPITALARIO

Un relevante aspecto del diseño de este ensayo, era el evaluar la diferencia de costes entre los tres brazos en lo referente a estancia hospitalaria y el coste de los fármacos a estudio.

En este apartado 10, reflejamos los costes respecto a la estancia hospitalaria y en el apartado 11 los costes de los fármacos de estudio según los grupos.

Hemos observado una ligera disminución en los días de estancia entre los tres grupos del estudio, aunque estas diferencias no han sido significativas, sí es importante la diferencia entre grupos en cuanto al coste hospitalario total.

Los datos económicos de estancia media en el Hospital Universitario de Canarias se han obtenido gracias a la colaboración del Servicio de Facturación de dicho hospital, que nos ha proporcionado datos del coste en euros de la estancia/día en UVI y de planta en el Servicio de Cirugía Cardíaca. Estos datos han tenido soporte en el Boletín Oficial de Canarias (BOC).

En el BOC con fecha, Viernes 26 de Junio del 2009, nº 123, el coste medio por día de estancia en UVI ascendía a 1.348,91 euros y en planta a 434, 63 euros. Por lo que si esta información la multiplicamos por la media de días de ingreso obtendríamos los siguientes datos:

Tabla 20. Coste de la estancia preoperatoria en planta

	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52
Días en planta Preoperatorio (media)	7,8	9,9	8,3
Coste por día en planta (euros)	434, 63	434, 63	434, 63
Coste total en planta preoperatoria (euros)	3.390,11	4.302,84	3.607,43

Observamos disminución del coste del ingreso preoperatorio del grupo I frente a los grupos II y III (3.390,11€ vs 4.302.84€ y 3.607.43€ respectivamente).

Respecto a los costes en UVI

Tabla 21. Coste de la estancia en UVI

	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52
Días en UVI (media)	3,8	4,5	5,4
Coste por día en UVI (euros)	1348,91	1348,91	1348,91
Coste total en UVI (euros)	5.125,86	6.070,09	7.284,11

Observamos una disminución en el coste de la estancia en UVI del grupo I frente a la del grupo II y III (5.125,86€ vs 6.070,09€ y vs 7.284,11€ respectivamente).

Los costes en **planta postoperatoria** son los reflejados tabla 22

Tabla 22. Coste de la estancia postoperatoria en planta

	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52
Días en planta	6,1	8,5	7,7
Coste por día en planta (euros)	434, 63	434, 63	434, 63
Coste total en planta (euros)	2.651,243	3.694,355	3.346,651

También observamos una disminución importante de costes por paciente en el grupo I en lo que refiere a estancia postoperatoria en planta.

Con esta información calculamos los costes de la estancia **postoperatoria total** (incluye estancia en UVI y estancia postoperatoria en planta) y los costes de la **estancia hospitalaria total** (la suma de las tres estancias: preoperatoria, UVI y postoperatoria).

Tabla 23. Coste de la estancia postoperatoria total y estancia hospitalaria total

	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52
Coste total postoperatorio (planta+ UVI)	7.777,12	9.764,45	10.630,76
Coste total (preoperatorio+planta+ UVI)	11.167,24	14.067,29	14.238,19

El grupo I, que recibía hierro intravenoso, refleja una disminución importante en costes tanto en la estancia postoperatoria total como en a la estancia hospitalaria total frente a los grupos de hierro oral (grupo II) y grupo placebo (grupo III).

11. COSTE FARMACEUTICO

Para poder comparar realmente el gasto hospitalario y tras analizar el gasto de estancia hospitalaria, hemos de analizar también los gastos que originan ambas administraciones de fármaco.

La administración de hierro oral (Ferrogradumet®) no origina otros gastos, pero sin embargo la administración de hierro intravenoso (Venofer®) origina gastos indirectos de dispositivos de administración y de personal especializado.

La información conseguida para este análisis ha sido proporcionada por el Servicio de Farmacia, el Servicio de Aprovisionamiento y la Dirección de Enfermería del Hospital Universitario de Canarias. El precio reflejado, no incluye impuestos.

Costes de Ferrogradumet® (30 grageas): 3,15 euros la caja ⇒ **coste unitario: 0,10 euros/día**

Costes de Venofer® (5 ampollas): 86,82 euros la caja ⇒ **coste unitario: 17,36 euros/día.**

Los costes indirectos de la administración de Venofer® serían los siguientes:

Suero glucosado al 5% 500mL: **1,14 euros/ unidad**
Catéter periférico: **0,70 euros/unidad**
Sistema de suero: **0,22 euros/unidad**
Honorarios profesionales del personal de enfermería (perfusión de 1:30 hora): **28,32 euros** (honorarios profesionales de enfermería por 1 hora: 18,88 euros)

Si sumamos todas estas cantidades, observamos que el **coste total de la perfusión de hierro intravenoso** asciende a: **47,738 euros/día**.

En las tablas 24 y 25 procedemos a describir los costes de ambos fármacos en su uso durante la estancia preoperatoria, en UVI, postoperatorio en planta, total postoperatorio y total hospitalario.

Cabe recordar, que a los pacientes del grupo I se les administraron 3 dosis de hierro iv preoperatorios y 3 postoperatorias, por lo que los cálculos son los siguientes:

Tabla 24. Coste de Ferogradumet®

Euros	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52
Coste total preoperatorio Ferogradumet®	0	0,99	0
Coste total UVI Ferogradumet®	0	0,45	0
Coste total postoperatorio Ferogradumet®	0	0,85	0
Coste total Ferogradumet®	0	2,29	0

Tabla 25. Coste de Venofer®

Euros	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52
Coste total preoperatorio Venofer®	143,22	0	0
Coste total postoperatorio Venofer®	143,22	0	0
Coste total Venofer®	286,44	0	0

12. COSTE TOTAL

Por coste total se entiende que son los costes de estancia hospitalaria a los que se les añaden los gastos correspondientes a la medicación durante dicha estancia. La tabla 26 describe el coste total de cada grupo de tratamiento.

Tabla 26. Coste total postoperatorio y total hospitalario

Euros	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52
Coste postoperatorio total	8.063,56	9.766,74	10.630,76
Coste hospitalario total	11.453,68	14.069,58	14.238,19

Se observa un ahorro importante en el grupo de los pacientes que recibieron hierro intravenoso, grupo I. El coste del grupo de hierro oral es muy similar al de placebo.

En la actualidad y basándonos en información reflejada en el BOC del Viernes 26 de Julio del año 2012 (nº146), los costes de estancia hospitalaria serían los que se muestran en la tabla 27.

Tabla 27. Tabla de costes según BOC Viernes 26 de Julio 2012

	GRUPO I n= 54	GRUPO II n= 53	GRUPO III n= 52
Días en planta preoperatoria	7,8	9,9	8,3
Coste por día en planta (euros)	630,87	630,87	630,87
Coste total en planta preoperatoria (euros)	4.920,79	6.245,61	5.236,22

Días UVI	3,8	4,5	5,4
Coste por día en UVI (euros)	2.370,28	2.370,28	2.370,28
Coste total en UVI (euros)	9.007,06	10.666,26	12.799,51
Días en planta Postoperatoria	6,1	8,5	7,7
Coste total en planta postoperatoria (euros)	3.848,31	5.362,395	4.857,699
Coste total estancia postoperatoria (UVI+planta) (euros)	12.855,37	16.028,65	17.657,21
Coste total estancia hospitalaria (euros)	17.776,16	22.274,27	22.893,42
Coste postoperatorio global (euros)*	13.141,81	16.030,94	17.657,21
Coste global* (euros)	18.062,6	22.276,56	22.893,42

*Esos datos de coste global se refieren a la suma del coste total de la estancia hospitalaria más el coste del farmaco a estudio

La presente tabla refleja proporciones similares a las de las tablas anteriores pero debido al incremento de las tarifas hospitalarias, el ahorro del coste en los pacientes que reciban hierro intravenoso sería aún mayor.

VI. Discusión

Discusión

La anemia es una entidad frecuente en el contexto de cirugía cardíaca, en especial en el postoperatorio. Se utilizan diferentes técnicas y mecanismos para evitar que esta anemia se mayor, como por ejemplo la utilización en quirófano del recuperador celular de sangre, la menor dilución al paciente durante el manejo anestésico y de perfusión, la realización de una hemostasia más cuidadosa para evitar mayor sangrado...etc (1). Pero a pesar de todos estos procedimientos, la anemia está presente en el contexto del postoperatorio de cirugía cardíaca y es un problema sin resolver. Normalmente, esta anemia se corrige mediante la transfusión de derivados de sangre, pero este procedimiento no está exento de complicaciones y riesgos (reacciones anafilácticas, posible transmisión de infecciones...) y es un procedimiento limitado y costoso (1).

La estimulación de la eritropoyesis es otra alternativa a la transfusión de sangre. Dicha estimulación está relacionada con la administración de r-HuEPO y hierro como suplemento. El aporte o suplemento de hierro se utiliza para la corrección de la anemia aguda en el contexto post-intervenciones quirúrgicas. El hierro juega un papel esencial en la eritropoyesis y en la síntesis de hemoglobina. De forma, que se necesitan 150 mg de hierro almacenado para incrementar 1g/dL los niveles de hemoglobina circulante. Por tanto cabría pensar que en el contexto de un procedimiento quirúrgico se tendrían que incrementar estos depósitos para poder activar más la eritropoyesis y de ésta forma la síntesis de hemoglobina (88-94).

Las formas de administración de hierro, así como los preparados, pueden ser varios, según diferentes estudios. La suplementación oral, a menudo, puede verse limitado por sus efectos adversos de tipo gastrointestinal (10-40%), así como por su pobre absorción (10-15%). El aporte de hierro intravenoso ofrece excelente biodisponibilidad y suele ser bien tolerado. Las formas intravenosas de hierro: gluconato, dextrano y hierro sacarosa, se ha visto en otros estudios que presentan infrecuentemente efectos adversos como hipotensión, dolor epigástrico, artralgias, sabor metálico, náuseas, vómitos y prurito. Las reacciones

anafilácticas han sido observadas principalmente con la administración de hierro dextrano. El fármaco Venofer^R (hierro-III-hidroxido sacarosa) es una nueva preparación de hierro intravenosa con muy pocos efectos adversos publicados (112).

Numerosos estudios en campos de la medicina como: cirugía general, traumatología, oncología, ginecología y gastroenterología, han corroborado la eficacia del hierro endovenoso para acelerar la recuperación de las cifras de hemoglobina/hematocrito y reducir las necesidades transfusionales (27, 47, 34, 53, 68, 100, 110–119). Mostrando, además, una mejora significativa en las tasas de infección (127).

También la perfusión de hierro intravenoso ha demostrado ser útil para incrementar la hemoglobina en paciente con insuficiencia cardíaca crónica (126).

Aunque el papel del uso del hierro intravenoso parece estar justificado en otro tipo de cirugías, hemos encontrado en la literatura controversia en cuanto a su efectividad en el campo de la cirugía cardíaca (122).

En la actualidad, numerosos hospitales han incorporado, de forma empírica, en sus protocolos el uso del hierro intravenoso en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, a pesar de que hay estudios que reflejan que su uso no está totalmente justificado. Un ejemplo de ello es el ensayo clínico publicado por S. N. Madi-Jebara y colaboradores (125) en el que se constata que el uso de hierro intravenoso postoperatorio, sólo o combinado con la administración de eritropoyetina, no es efectivo en la corrección de la anemia tras una cirugía cardíaca en lo que a niveles de hemoglobina y hematocrito se refiere.

Por otro lado, cabe comentar que el uso de hierro intravenoso frente al uso de hierro oral, según defienden autores como C. Breyman (115) o S. Kulningg (128), es igualmente efectivo en lo referente a corrección de anemia. Por lo que debido a la gran diferencia de precio entre los fármacos y en condiciones de no inferioridad de eficacia y seguridad, no estaría justificado su uso.

El objetivo principal de este ensayo clínico diseñado de forma prospectiva, consistía en evaluar la eficacia de la administración intravenosa del compuesto de hierro trivalente hidróxido-sacarosa (Venofer®) frente a la administración oral de sulfato de hierro (Ferrogradumet®) en la corrección y/o mejora de la anemia postoperatoria en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. Para ello, hemos estudiado la variación de los valores de hemoglobina (Hb)/ hematocrito (Hto) en plasma en diferentes momentos del proceso quirúrgico: ingreso preoperatorio, quirófano, UVI, postoperatorio en planta y al mes del alta en consulta ambulatoria.

1. Evaluación de la recuperación de anemia postoperatoria de cirugía cardíaca respecto a los valores de hemoglobina y hematocrito

Hemos observado que la administración de hierro intravenoso o hierro oral, no aumenta significativamente los niveles de hemoglobina ni hematocrito en ninguna de las visitas del estudio. Sin embargo, sí se refleja una cierta tendencia, al mes tras el alta hospitalaria, al incremento en las cifras de hemoglobina en el grupo del hierro intravenoso: grupo I: 12,7 g/dL, grupo II: 12,4 g/dL y grupo III: 12,3 g/dL ($p=0,32$). En lo que refiere a hematocrito nos encontramos algo similar: grupo I: 38,2%, grupo II: 37,2% y grupo III: 37,2% ($p=0,42$).

Esto significaría que el tratamiento pre y postoperatorio con hierro intravenoso, no es efectivo en corregir la anemia después de una cirugía cardíaca y que la administración de hierro intravenoso precozmente, ya desde el preoperatorio y mantenido en el postoperatorio no parecer acelerar la pronta recuperación de la anemia tras la cirugía cardíaca en lo que respecta a la corrección de valores de hemoglobina y hematocrito. Estos resultados son similares a los publicados por otros autores que defienden que no hay evidencia en la efectividad del suplemento de hierro para corregir la anemia tras una cirugía cardíaca (122, 123, 124).

En el presente estudio hemos usado Venofer® a una dosis total de 100mg /día administrados con un ritmo de infusión lenta para evitar reacciones adversas. Cabe

destacar, que no hemos encontrado diferencias entre grupos respecto a la aparición efectos adversos más allá de los reflejados en ficha técnica, ni tampoco efectos adversos graves. Este hallazgo también está descrito en la literatura, en campos como por ejemplo, obstetricia y ginecología (119).

Tampoco encontramos diferencia en los valores de Hb en los pacientes del grupo II. Sin embargo, Sowade (123), demostró en un estudio que el tratamiento con EPO intravenoso en combinación con FE^{2+} dados 15 días antes de la cirugía era una terapia segura y eficaz en el aumento de Hb en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Este hallazgo, posiblemente sea por el hecho del tratamiento concomitante con EPO y el dar el hierro oral con más antelación a la cirugía.

2. Evaluación de la recuperación de anemia postoperatoria de cirugía cardíaca respecto a los valores de sideremia, ferritina y transferrina

En nuestro estudio, los valores basales de ferritina obtenidos al ingreso preoperatorio de los pacientes fueron similares entre los 3 grupos de estudio. El control postoperatorio (obtenido alrededor del 10º día) mostró un incremento significativo en los niveles de ferritina en el grupo I comparado con el grupo II y III. Los valores de ferritina se aumentan rápidamente y ese incremento es mayor alrededor del 10º día ($p=0.00$), luego descienden, aunque se mantienen algo más elevados en los pacientes del grupo I ($p=0.00$). Este efecto era el esperado tras la administración de hierro a modo de suplemento independientemente de la vía de administración, aunque nosotros sólo lo hemos observado en los pacientes tratados con hierro intravenoso. Estos hallazgos han sido observados por otros autores (122).

Este significativo descenso observado en la analítica al alta es explicado por el consumo de hierro necesario durante la eritropoyesis. El descenso en los valores de ferritina tras el alta hospitalaria es menos acusado en los pacientes tratados con hierro oral, puesto que durante ese mes de seguimiento, tras el alta hospitalaria, los pacientes incluidos en este grupo (II) seguían tomando hierro oral.

En los pacientes del grupo III los valores de ferritina observados al 10º día y después del alta, fueron más bajos que los valores basales obtenidos al ingreso antes de la cirugía. Esto se explica por el bien conocido déficit funcional de hierro inducido por la eritropoyesis acelerada asociada a una anemia aguda, que ocurre como en el caso de un postoperatorio de cirugía cardíaca.

Estudios como el de C. Breymann (115) y S.N. Madi-Jebara (123), entre otros, hacen referencia al incremento significativo de los niveles de ferritina tras la administración de hierro intravenoso. Mientras que autores como Bolger y colaboradores (126), defienden, a su vez, la correlación significativa entre los niveles de hemoglobina y el incremento de hierro y la disminución de los niveles de transferrina .

3. Evaluación de parámetros hematológicos y bioquímicos.

Observamos un incremento significativo en los valores de la fracción de reticulocitos inmaduros (IRF) en el postoperatorio en planta en los pacientes del grupo I (recibieron hierro intravenoso) en comparación con los pacientes del grupo II y III ($p=0.04$). Esto es la expresión de la estimulación de la eritropoyesis ya desde el preoperatorio en los pacientes tratados con hierro intravenoso, esto mismo se explica y observa también en el estudio de S. Madi-Jebara (123).

Igualmente, en este estudio, hemos observado un incremento en los valores de reticulocitos absolutos en el periodo postoperatorio; y ese incremento retornó a sus valores basales a los 30 días de seguimiento. En el momento del alta hospitalaria no hemos encontrado diferencias significativas de los reticulocitos entre los 3 grupos.

Estos hallazgos fueron similares a los publicados en otros estudios que aprecian un rápido incremento en los valores de reticulocitos ya en el 1º día tras la administración intravenosa de hierro, este valor es mayor alrededor del 5º día, de forma que la administración parenteral de hierro puede actuar previniendo un déficit funcional de hierro y/o incrementando la síntesis endógena de eritropoyetina (122, 123).

Respecto a este apartado, observamos un incremento de los niveles de reticulocitos absolutos, fracción de reticulocitos inmaduros (FRI) y también en el índice de reticulocitos, en aquellos pacientes que recibieron hierro intravenoso (grupo I) respecto a los que recibieron hierro oral (grupo II) y, haciéndose más notable, respecto a los que recibieron placebo (grupo III). Este aumento fue mayor sobre todo durante la estancia en planta postoperatoria. Estudios como el de D.H. Henry (112) o S.N. Madi-Jebara (123) constatan que el uso de hierro intravenoso en la corrección de la anemia, incrementan las tasas de respuesta hematopoyética de estos parámetros. Esto se ajusta a lo hallado en nuestro estudio.

Respecto a los pacientes del grupo II frente al grupo III, observamos tendencia al incremento de niveles, aunque no significativo, en lo que refiere a los reticulocitos absolutos y el índice de reticulocitos. Esta tendencia es mayor durante la estancia en planta hospitalaria.

En este ensayo, evaluamos además, otros factores hematológicos como niveles de leucocitos, plaquetas, proteína C reactiva, actividad de protrombina y fibrinógeno. No encontrando diferencias entre grupos en ninguna de las visitas en las que se recogían dichos parámetros.

Estudiamos además, los siguientes factores bioquímicos: creatinina (medida en todas las visitas) y niveles de ácido fólico y vitamina B12. Estos dos últimos parámetros, únicamente se evaluaron en el momento del ingreso en planta, ya que eran parte de los criterios de selección (criterio de exclusión nº 11) y se consideraban para la selección de pacientes. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre grupos, en ninguno de estos parámetros.

4. Evaluación del número de derivados sanguíneos postoperatorios que han precisado los pacientes tras la cirugía cardíaca.

A pesar de que en el grupo I observamos un número inferior de pacientes sometidos a transfusiones (20 pacientes (37%)) respecto al grupo II (27 pacientes (51%)) y III (26 pacientes (50%)), ésta diferencia no es estadísticamente significativa entre grupos

($p=0,18$). Por tanto, globalmente no encontramos diferencias en la necesidad de transfusiones entre los 3 grupos, sin embargo hemos observado que los pacientes pertenecientes al grupo I y que son menores de 75 años comparados con esos mismos pacientes del grupo III necesitan menos transfusiones sanguíneas ($p= 0,03$). Esto puede explicarse por el hecho de que estos pacientes al ser más jóvenes estén menos anémicos preoperatoriamente y al hecho de que tengan una respuesta de la eritropoyesis más activa y rápida máxime con el suplemento de hierro intravenoso

En lo que respecta a la media de las transfusiones requeridas entre grupos, tampoco encontramos diferencias ni en quirófano, ni en UVI, ni en planta hospitalaria post-cirugía. Tampoco encontramos diferencias respecto a las medias totales, (quirófano, UVI, postoperatorio en planta). Estos hallazgos coinciden con los observados por otros autores (125).

Tras estos hallazgos, podemos afirmar que no observamos reducción significativa en lo que a las necesidades transfusionales de los pacientes sometidos a estudio, se refiere.

Estos resultados son similares a los publicados por otros autores (122, 123, 124) que no encuentran reducción en la cifra de pacientes que precisan transfusiones y tampoco, como en el presente estudio, no encontramos disminución en el número de unidades transfundidas.

Estudios previos como el de J. Cuenca (110) y M. Muñoz (118) en traumatología y ortopedia, M. Okuyama (113) en pacientes con cáncer colorrectal y G. Perewusnyk (116) en obstetricia, afirman que el uso de hierro intravenoso para el tratamiento de la anemia reduce las necesidades transfusionales de esos pacientes. Sin embargo, no hemos encontrado ningún artículo en la literatura que constate la reducción de las necesidades transfusionales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

5. Evaluación del número de días de estancia hospitalaria postoperatoria.

En este estudio como objetivo secundario pretendíamos ver si había diferencia en cuanto a la estancia hospitalaria y si ello influiría en el coste hospitalario.

Observamos una ligera disminución, no significativa, en los días de estancia postoperatoria en planta hospitalaria en los pacientes que recibieron hierro intravenoso (6,1 días de media) frente a los que recibieron hierro oral (8,5 días) o placebo (7,7 días).

Esto también ocurre con los días de estancia total postoperatoria, que incluye los días de UVI y planta. En el grupo de hierro intravenoso observamos 9,9 días de media, frente a 13 días del grupo de hierro oral y grupo placebo.

Respecto a los días de estancia hospitalaria total, definiéndose como la suma de los días de planta preoperatoria, días de UVI y días de planta postoperatoria, observamos que la media en el grupo I es de 17,7 días, dato a los reflejados en los grupos II: 22,9 días y III: 21,4 días. No obstante, a pesar de observar dicha tendencia a la reducción de días de estancia, cabe comentar que estos resultados no son significativos. Esta disminución en la estancia hospitalaria se podría deber al hecho de que aunque el incremento de los valores de hemoglobina no son tales como para que haya diferencia significativa entre grupos, si hay una mejoría ligera en esos valores, que permiten adelantar el alta de UVI y eso implica menos estancia en UVI e igualmente nos anima a dar un alta hospitalaria más precoz, debido a que están algo menos anémicos y lo toleran mejor, y ello conduce a una disminución de la estancia hospitalaria en los pacientes del grupo tratado con hierro intravenoso.

No observamos una reducción de días de estancia hospitalaria en el grupo que recibió hierro oral frente aquellos que recibieron placebo. Esto podría estar justificado por el incremento de los días en planta preoperatoria de los pacientes pertenecientes al grupo II. Cabe comentar, que la diferencia de días en la estancia preoperatoria entre los tres grupos a estudio, no es significativa.

6. Evaluación del coste hospitalario

Una vez visto que había una ligera, aunque no significativa, disminución en los días de estancia hospitalaria, otro de los objetivos secundarios definidos en este ensayo, era evaluar si ello influiría en el coste hospitalario.

6.1. Coste medio por paciente de la estancia postoperatoria hospitalaria

Según los resultados obtenidos y conforme a los datos recogidos en el BOC de Junio del 2009, el coste medio de la estancia hospitalaria postoperatoria por paciente asciende a 7.777 euros para los pacientes incluidos en el grupo I frente a 9.764 euros para los pacientes del grupo II y los 10.631 euros para los del grupo III. Esto supone un ahorro hospitalario medio de 1.987 euros/paciente entre los pacientes que reciben hierro intravenoso frente a aquellos que recibieron hierro oral y un ahorro de 2.853 euros/paciente, entre los que recibieron hierro intravenoso o recibieron placebo.

El ahorro medio entre los pacientes que recibieron hierro oral frente a los pacientes que recibieron placebo, asciende a 866 euros/paciente.

Si estos datos económicos los ajustamos a la información recogida en el BOC de Julio del 2012, observaríamos que el coste medio total de los pacientes incluidos en el grupo I ascendería a 12.855 euros frente a los 16.028 euros de los pacientes del grupo II y los 17.657 euros del grupo III. Esto supondría un ahorro hospitalario medio de 3.173 euros/paciente entre los pacientes que recibieron hierro intravenoso frente a los tratados con hierro oral y un ahorro de 4.802 euros/paciente entre los que recibieron hierro intravenoso o placebo. Por tanto, el ahorro medio entre pacientes que recibieron hierro oral frente a los que recibieron placebo, ascendería a 1.628 euros/paciente.

Como hemos podido observar, hay una tendencia al ahorro tanto en el coste medio postoperatorio como en el coste medio total hospitalario, en aquellos pacientes que han recibido hierro intravenoso frente a los que recibieron hierro oral y a los que recibieron placebo. Esto estaría justificado por la diferencia en la estancia hospitalaria, que aunque no es significativa, hace que esa pequeña diferencia sea relevante analizada desde el punto de vista económico. No hemos encontrado en la literatura ningún estudio previo que haya abarcado entre sus objetivos el análisis del coste económico de la estancia hospitalaria.

Cabe comentar, que se observa a su vez, esta misma tendencia al ahorro en ambos costes, en los pacientes tratados con hierro oral frente a los que recibieron placebo.

6.2. Coste medio por paciente de la estancia total hospitalaria

Como comentamos en los resultados y en el apartado 5., los días de estancia media total hospitalaria para los distintos grupos a estudio han sido:

- Para el grupo I: **17,7 días** (planta preoperatoria: 7,8 días; UVI: 3,8 días y planta postoperatoria: 6,1 días).
- Para el grupo II: **22,9 días** (planta preoperatoria: 9,9 días; UVI: 4,5 días y planta postoperatoria: 8,5 días).
- Para el grupo III: **21,4 días** (planta preoperatoria: 8,3 días; UVI: 5,4 días y planta postoperatoria: 7,7 días).

Basándonos en datos recogidos en el BOC de Junio del 2009 el coste medio total de los pacientes incluidos en el grupo I ascendía a 11.167 euros frente a los 14.067 euros de los pacientes del grupo II y los 14.238 euros del grupo III. Esto supondría un ahorro hospitalario medio de 2.900 euros/paciente entre los pacientes que reciben hierro intravenoso frente a aquellos que recibieron hierro oral y, un ahorro de 3.071 euros/paciente, entre los que recibieron hierro intravenoso vs los que recibieron placebo.

El ahorro medio entre los que recibieron hierro oral frente a los que recibieron placebo, asciende a 171 euros/paciente.

Estas diferencias serían todavía más notables si comparamos los datos según los importes actualizados recogidos en el BOC de Julio del 2012 en el que el precio por día de hospitalización en planta asciende a 630, 87 euros y el día de hospitalización en UVI a 2.370,28 euros.

Observamos que el coste medio total de los pacientes incluidos en el grupo I ascendería a 17.776 euros frente a los 22.274 euros de los pacientes del grupo II y los 22.893 euros del grupo III. Esto supondría un ahorro hospitalario medio de 4.498 euros/paciente entre los pacientes que reciben hierro intravenoso frente a aquellos que recibieron hierro oral y, un ahorro de 5.117 euros/paciente, entre los que recibieron hierro intravenoso o recibieron placebo.

El ahorro medio entre los que recibieron hierro oral frente a los que recibieron placebo, sería de 619 euros/paciente.

7. Evaluación del coste farmacológico

En cuanto a los fármacos del estudio, hemos visto en el apartado de resultados, que el coste unitario de la administración de hierro intravenoso es de 47,74 euros. Como en el ensayo se administró un total de 6 dosis de Venofer®, ello supone un coste total del fármaco por paciente de 286,44 euros.

En el caso del Ferrogradumet® el coste total del fármaco por paciente es de 2,29 euros.

No procede describir el coste del placebo, puesto que este brazo se usaba como brazo control sin fármaco activo.

Aunque sumemos estas cantidades a las estancias hospitalarias, la tendencia al ahorro total hospitalario y total postoperatorio, continúa.

8. Limitaciones del estudio

Una limitación del presente estudio podría ser el uso del hierro intravenoso en un período de 7-9 días antes de la cirugía, lo cual puede influir en la magnitud de los efectos del suplemento de hierro. Sin embargo, en la práctica, este periodo preoperatorio ha sido el mayor posible, para no aumentar en exceso la estancia hospitalaria preoperatorio, ni retrasar la cirugía. Esta limitación no hemos podido solventarla puesto que, en nuestro medio, el tratamiento con hierro intravenoso de forma ambulatoria no es factible.

Otra posible limitación del estudio podría ser la valoración de la hemoglobina al mes de seguimiento tras el alta hospitalaria. Puede que la medición de este parámetro sea algo prematura, en cuanto a la recuperación de la anemia se refiere, pero nuestros pacientes desde el punto de vista quirúrgico deben ser valorados al mes tras el alta, por si hubiera

complicaciones relacionadas con la cirugía. Una nueva valoración a los 2-3 meses después de la cirugía, no sería posible en nuestro contexto, dada la alta demanda asistencial. En cualquier caso, desde el punto quirúrgico, lo realmente relevante es la pronta recuperación de la anemia y la reducción en los requerimientos transfusionales.

Se podría considerar una limitación del estudio el hecho de que en nuestro grupo de estudio hemos tenido más pacientes que han requerido procedimientos quirúrgicos valvulares en comparación con los pacientes que precisaron revascularización coronaria. Este hecho, teóricamente podría haber influido en una mayor anemia de los pacientes valvulares y en la peor recuperación de su anemia debido al mayor daño de hematíes por el propio procedimiento valvular. Sin embargo, la diferencia entre esos pacientes no era significativa y los grupos eran homogéneos.

Otra limitación de este estudio, ha sido la pérdida de pacientes a lo largo del estudio (un 24,28% de la muestra total), sobretodo debido a: reintervenciones por sangrado, desviaciones del protocolo, larga estancia en UVI y muertes en el postoperatorio. Esta pérdida se puede justificar por la dificultad en la coordinación de varios departamentos distintos (cirujanos, anestesistas, intensivistas) y, en especial, por la complejidad en el manejo de este tipo de pacientes.

Con respecto a la potencia o valor estadístico del presente estudio, el tamaño muestral y los niveles de hemoglobina al mes del alta alcanzan una potencia del 80% con un nivel de confianza del 95%. Se hubieran precisado 247 pacientes por grupo para demostrar una diferencia significativa entre los grupos I y II; 128 pacientes por grupo para demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos I y III y se hubieran precisado 2043 pacientes por grupos para demostrar diferencia entre los grupos II y III.

VII. Conclusiones

Conclusiones

1. Este estudio muestra que la administración intravenosa de hierro ofrece un excelente perfil de biodisponibilidad y seguridad. Tal y como se puede concluir por el incremento significativo de los valores de ferritina y de la fracción inmadura de los reticulocitos, así, como por el escaso número de reacciones adversas observadas.
2. No se objetiva mejoría en la corrección de la anemia en el periodo postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, medido por la elevación de los valores de hemoglobina/hematocrito en diferentes momentos del postoperatorio.
3. Globalmente, no se observa reducción en la necesidad de transfusiones de sangre entre los 3 grupos a estudio. Aunque los pacientes menores de 75 años que reciben tratamiento con hierro intravenoso, muestran una menor necesidad de transfusiones sanguíneas en UVI.
4. Como aportación, este ensayo ha incluido entre sus objetivos una valoración de la estancia y coste hospitalario donde apreciamos una disminución en la estancia hospitalaria, que traducido en coste hospitalario, muestra importante ahorro económico a pesar del coste del fármaco.

Aunque los hallazgos de este estudio sean negativos, los datos aportados son importantes y ayudan a investigar nuevas formas y estrategias para evitar y corregir la anemia y la necesidad de transfusiones sanguíneas después de una cirugía cardíaca.

Finalmente, este ensayo clínico recomienda que se lleven a cabo más estudios prospectivos, randomizados, con mayor número de pacientes y con mayor tiempo de

tratamiento antes de la cirugía, para confirmar estos resultados y re-evaluar la eficacia de la administración de hierro intravenoso en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

VIII. Bibliografia

Bibliografía

1. Leguizamón de Proto, NB. Sangrado como complicación en la cirugía cardíaca. *Rev Latinoamer Tecnol Extracorp*. 2006; 13: 7-20.
2. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessell EA II, Slichter SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824-834.
3. Didisheim P, Tirrell MV, Lyons CS, Stropp JQ, Dewanjee MK. Relative role of surface chemistry and surface texture in blood-material interaction. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1983; 29: 169-176.
4. Hennessey VL Jr, Hicks RE, Niewiarowski S, Edmunds LH Jr, Colman RW. Effects of surface area and composition on the function of human platelets during extracorporeal circulation. *Am J Physiol*. 1977; 232: 622-628.
5. Addonizio VP Jr, Colman RW, Edmunds LH Jr, Colman RW. Effect of blood flow and surface area on platelets during extracorporeal circulation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1978; 24: 650-655.
6. Bick RL. Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemostas* 1985; 11: 249-280.
7. Coppe D, Wonders T, Snider M, Salzman EW. Preservation of platelet number and function during extracorporeal membrane oxygenation by regional infusion of prostacyclin. In Vane JR and Bergstrom S (eds). *Prostacyclin*. New York: Raven Press; 1979. p 371-383.
8. Musial J, Niewiarowski S, Rucinski B, Stewart GJ, Cook JJ, Williams JA, Edmunds LH Jr. Inhibition of platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuits by disintegrins RGD-containing peptides from viper venoms. *Circulation*. 1990; 82: 61-273.
9. Greenberg JP, Packham MA, Guccione MA, Rand ML, Reimers HJ, Mustard JF. Survival of rabbit platelets treated in vitro with chymotrypsin, plasmin, trypsin or neuraminidase. *Blood*. 1979; 53: 917-927.
10. Van Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP, Royston D, Westaby S, Neuhof H, Wildevur CR. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Anni Thorac Surg*. 1987; 44: 640-645.

11. George JN, Pickett EB, Saucerman S, McEver RP, Kunicki TJ, Kieffer N, Newman PJ. Platelet surface glycoproteins. Studies on resting and activated platelets and platelet membrane microparticles in normal subjects and observations in patients during adult respiratory distress syndrome and cardiac surgery. *J Clin Invest.* 1986; 78: 340-348.
12. Dechavanne M, French M, Pages J, French P, Boukerche H, Bryon PA, McGregor JL. Significant reduction in the binding of a monoclonal antibody (LYP 18) directed against the IIb/IIIa glycoprotein complex to platelets of patients having undergone extracorporeal circulation. *Thromb Haemostas.* 1987; 57: 106-109.
13. Coller BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. Studies with a murine monoclonal antibody that abolished ristocetin induced binding of von Willebrand factor to platelets: additional evidence in support of GPIb as a platelet receptor for von Willebrand factor. *Blood.* 1983; 61: 99-110.
14. Peterson DM, Stathopoulos NA, Giorgio TD, Hellums JD, Moake JL. Shear-induced platelet aggregation requires von Willebrand factor and platelet membrane glycoproteins Ib and IIb-IIIa. *Blood.* 1987; 69: 625-628.
15. Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood.* 1988; 71: 831-843.
16. Musial J, Niewiarowski S, Hershock D, Morinelli TA, Colman RW, Edmunds LH Jr. Loss of fibrinogen receptors from the platelet surface during extracorporeal circulation. *J Lab Clin Med.* 1985; 5: 514-520.
17. Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J, Greenberg J, Handin RI. Plasmin effect on platelet glycoprotein IB-von Willebrand factor interactions. *Blood.* 1985; 65: 32-40.
18. Lu H, Soria C, Commin PL, Soria J, Piwnica A, Schumann F, Regnier O, Legrand Y, Caen JP. Hemostasis in patients undergoing extracorporeal circulation: the effect of aprotinin (Trasylo). *Thromb Haemostas.* 1991; 66: 633-637.
19. Schafer AI, Adelman B. Plasmin inhibition of platelet function and of arachidonic acid metabolism. *J Clin Invest.* 1985; 75: 456-461.
20. Bachmann F, McKenna R, Cole ER, Najafi H. The hemostatic mechanisms after open-heart surgery. Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975; 70: 76-83.
21. Hackmann T, Gascoyne RD, Naiman SC, Growe GH, Burchill LD, Jamieson

- WR, Sheps SB, Schechter MT, Townsend GE. A trial of desmopressin (1-desamino-8-d-arginine vasopressin) to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1437-1441.
22. Wienstein M, Ware JA, Troll J, Salzman E. Changes in von Willebrand factor during cardiac surgery: effect of desmopressin acetate. *Blood* 1988; 71: 1648- 1655.
23. Colman RW. Surface-mediated defense reactions: The plasma contact activation system. *J Clin Invest.* 1984; 73: 1249-1253.
24. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood.* 1990; 76: 1680-1697.
25. Young JA. Coagulation disorders with cardiopulmonary bypass. In: Utley JR (ed). *Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1982; 88-105.
26. Madrazo-González Z, García-Barrasa A, Rafecas-Renau A. Anemia, hierro, transfusión y alternativas terapéuticas. Revisión desde una perspectiva quirúrgica. *Cir Esp.* 2010; 88: 358–368.
27. 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 Anestesiología Reanim.* 2005; 52: 536–540.
28. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1545–53.
29. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr.* 2008; 8:1.
30. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol.* 2008; 45:210–217.
31. Dong X, Mendes de Leon C, Artz A, Tang Y, Shah R, Evans D. A population-based study of hemoglobin, race, and mortality in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63: 873–878.

32. Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti R, Barillaro C, Bernabei R, et al. Anemia status, haemoglobin concentration, and mortality in nursing home older residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2007; 8: 322–327.
33. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2007; 31: 388–398.
34. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007; 107: 923–927.
35. Agarwal N, Prchal JT. Erythropoietic agents and the elderly. *Semin Hematol.* 2008; 45:267–275.
36. Dharmarajan TS, Pankratov A, Morris E, Qurashi S, Law G, Philips S, et al. Anemia: its impact on hospitalizations and length of hospital stay in nursing home and community older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9: 354–359.
37. Penninx BW, Cohen HJ, Woodman RC. Anemia and cancer in older persons. *J Support Oncol.* 2007; 5: 107–113.
38. Kobune M, Kato J, Niitsu Y. Anemia in patients with cancer. *Nippon Rinsho.* 2008; 66: 524–529.
39. 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.
40. Chang SS, Smith Jr JA, Wells N, Peterson M, Kovach B, Cookson MS. Estimated blood loss and transfusion requirements of radical cystectomy. *J Urol.* 2001; 166: 2151–2154.
41. Padullés N, Sala F, Mendarte L, Monterde J. Fisiopatología del hierro. Criterios de indicación de hierro parenteral, disponibilidad y pautas de administración. Revisión de la situación actual. *Pharmaceutical Care España.* 2006; 8: 199–252.
42. Harju E. Metabolic problems after gastric surgery. *Int Surg.* 1990; 75: 27–35.
43. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg.* 1998; 85: 41–45.

44. Muñoz M, Campos A, García-Erce JA. Intravenous iron in colorectal cancer surgery. *Semin Hematol.* 2006; 43 (Suppl 6): S36–38.
45. Miki C, Hiro J, Ojima E, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Perioperative allogeneic blood transfusion, the related cytokine response and long-term survival after potentially curative resection of colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18 (1): 60–66.
46. Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, Kraaijenhagen RJ, Marx JJ. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25: 383–389.
47. Wallis JP, Wells AW, Whitehead S, Brewster N. Recovery from post-operative anaemia. *Transfus Med.* 2005; 15: 413-418.
48. Hoppe ML, Onnerdal B, Hossain B, Olsson S, Nilsson F, Lundberg PA, Rödger S, Hulthén L. Interleukin-6 and hematological iron markers in males before and after heart surgery. *J Nutr Biochem.* 2009; 20: 11–16.
49. Solis JV, Portero JL, Diaz J, Garcia R, Ligeró JM, Vazquez E. Iron deficiency in the acute-phase reaction after open aortic surgery. *Vasc Endovascular Surg.* 2006; 40: 392–398.
50. Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirt I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *CanJAnaesth.* 2006; 53: 11–19.
51. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.* 2002; 102: 237–244.
52. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Baç B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2001; 5: 265–270.
53. Crosby L, Palarski VA, Cotington E, Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: A randomized, placebo-controlled study. *Heart Lung.* 1994; 23: 493-9.
54. Sagesaka T, Juen H, Kaibara M. Anemia as a risk factor of hemorrhagic tendency during surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000; 26: 103–109.

55. Horzic M, Kopljar M. Postoperative infections in colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 101–104.
56. Rodríguez-Hermosa JI, Codina-Cazador A, Ruiz B, Roig J, Girones J, Pujadas M et al. Risk factors for acute abdominal wall dehiscence after laparotomy in adults. *Cir Esp*. 2005; 77: 280–286.
57. Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2.983 laparotomy patients over a period of 10 years. *Chirurg*. 2002; 73: 474–480.
58. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res*. 2002; 103: 89–95.
59. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Juvonen T, Laitinen S. Factors influencing wound dehiscence after midline laparotomy. *Am J Surg*. 1995; 170: 387–390.
60. Schmidtler F, Schildberg FW, Schramm W, Gleisner C. The pathogenesis of postoperative abdominal wound dehiscence. Part I: Clinical investigations to determine patient groups at risk. *MMW Munch Med Wochenschr*. 1977; 119: 685–689.
61. Velanovich V. Innovative use of quality-of-life data: correlating physiologic parameters with patient -centered symptoms– the example of anemia on the vitality of surgical oncology patients. *Surg Innov*. 2008; 15: 47–51.
62. Dietl B, Marienhagen J, Schäfer C, Kölbl O. The prognostic value of anaemia at different treatment times in patients with locally advanced head and neck cancer treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Clin Oncol*. 2007; 19: 228–233.
63. Fremes S. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 1994; 58: 1580-1588.
64. Mora CT. *Cardiopulmonary Bypass: principles and techniques of extracorporeal circulation*. Ed 1. New York: Springer-Verlag; 1995.
65. George J, Depotis, Michael S, Avidan, y Charles W. Hogue. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation durin extracorporeal circulation. *And Thorac Surg*. 2001; 72: 1821-1831.

66. Sharp P, Srai SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 4716–4724.
67. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 289: 631–635.
68. Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988; 12: 282–285.
69. Mullick S, Rusia U, Sikka M, Faridi MA. Impact of iron deficiency anaemia on T lymphocytes & their subsets in children. *Indian J Med Res*. 2006; 124: 647–654.
70. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1986–1995.
71. Wally J, Buchanan SK. A structural comparison of human serum transferrin and human lactoferrin. *Biometals*. 2007; 20: 249–262.
72. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*. 2008; 112: 219–230.
73. Gasche C. Believe in iron. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38: 449–450.
74. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med*. 2008; 121: 943–948.
75. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004; 32: 39–52.
76. Khan FA, Shukla AN, Joshi SC. Anaemia and cancer treatment: a conceptual change. *Singapore Med J*. 2008; 49: 759–764.
77. Pelegrí A. Impact of erythropoietin treatment on the quality of life of oncologic patients. *Clin Transl Oncol*. 2007; 9: 645–651.
78. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guide- lines and protocols. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64 (3 Suppl 2): S5–13.

79. Guardiola E, Morschhauser F, Zambrowski JJ, Antoine EC. Management of anaemia in patient with cancer: results of the F-ACT study (French Anaemia Cancer Treatment). *Bull Cancer*. 2007; 94: 907–914.
80. Pontón JL, Feliu E, Modamio P, Mariño EL, Font A, Lezcano C, Ribera JM, Bonafont X. Estudio de la efectividad de tres esquemas de administración de factores estimuladores de la eritropoyesis en pacientes con anemia asociada a quimioterapia por una neoplasia sólida o hematológica. *Med Clin*. 2008; 131: 447–451.
81. Chohan SS, McArdle F, McClelland DB, Mackenzie SJ, Walsh TS. Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sang*. 2003; 84: 211–218.
82. Corwin HL. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin. *Crit Care*. 2004; (Suppl 2): S42–44.
83. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care*. 2006; 10: R140.
84. De la Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100: 285–293.
85. Serrablo A, Urbieta E, Carcelén-Andrés J, Ruiz J, Rodrigo J, Izuel M, García-Erce J. Hierro por vía intravenosa en cirugía general. *Cir Esp*. 2005; 78:195–197.
86. Den Elzen WP, Westendorp RG, Frölich M, de Ruijter W, Assendelft WJ, Gussekloo J. Vitamin B12 and folate and the risk of anemia in old age: the Leiden 85-PlusStudy. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2238–2244.
87. Ganz T. Hepcidin. A key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102: 783–788.
88. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood*. 1994; 84: 1697–1702.
89. Muñoz-Gómez M, Campos-Garríguez A, García-Erce JA, Ramírez-Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología*. 2005; 25: 9–19.

90. Darshan D, Anderson GJ. Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 4737–4745.
91. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 4101–4110.
92. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290: 199–203.
93. Macedo MF, de Sousa M. Transferrin and the transferrin receptor: of magic bullets and other concerns. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008; 7: 41–52.
94. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15: 169–175.
95. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 29–35.
96. Alonso JJ, Cánovas A, De La Prieta R, Pereira T, Ruiz C, Aguirre C. Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro. *Gac Med Bilbao*. 2002; 99: 33–37.
97. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: S4–8.
98. Ternes N, Scheiber-Mojdehkar B, Landgraf G, Goldenberg H, Sturm B. Iron availability and complex stability of iron hydroxyethyl starch and iron dextran a comparative in vitro study with liver cells and macrophages. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 2824–2830.
99. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (Suppl 2): S99–106.
100. Piagnerelli M, Rapotec A, Cotton F, Vincent JL. Iron administration in the critically ill. *Semin Hematol*. 2006; 43 (suppl 6): S23–7.
101. Mena NP, Esparza A, Tapia V, Valde's P, Núñez MT. Hepcidin inhibits apical iron uptake in intestinal cell apical iron uptake in intestinal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008; 294: 192–198.

102. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1271–1276.
103. Canonne-Hergaux F, Donovan A, Delaby C, Wang HJ, Gros P. Comparative studies of duodenal and macrophage ferroportin proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290: 156–163.
104. Yamaji S, Sharp P, Ramesh B, Srai SK. Inhibition of iron transport across human intestinal epithelial cells by hepcidin. *Blood*. 2004; 104: 2178–2180.
105. Chaston T, Chung B, Mascarenhas M, Marks J, Patel B, Srai SK, Sharp P. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut*. 2008; 57: 374–382.
106. Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol*. 2008; 83: 580–588.
107. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol*. 2008; 83: 872–875.
108. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ*. 2008; 179: 333–337.
109. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1011–1023.
110. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martinez A, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion*. 2004; 44: 1447–1452.
111. Beris P, Maniatis A. Role of intravenous iron therapy in anemia management: state of the art. *Semin Hematol*. 2006; 43(4 suppl 6): S1–2.
112. Henry DH. The role of intravenous iron in cancer-related anemia. *Oncology*. 2006; 20 (8): 21–24.
113. Okuyama M, Ikeda K, Shibata T, Tsukahara Y, Kitada M, Shimano T. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. *Surg Today*. 2005; 35: 36–40.

114. 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): 267–278.
115. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 101: 67–73.
116. Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *Br J Nutr.* 2002; 88: 3–10.
117. Gasché C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, Gangl A, Lochs H. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997; 126 (10): 782-787.
118. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transfus Med.* 2006; 16(2): 137–142.
119. Gredilla E, Gimeno M, Canser E, Martínez B, Pérez FA, Gilsanz F. Postpartum and early postoperative anemia after gynecological surgery: treatment with intravenous iron. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2006; 53: 208–213.
120. Muñoz M, Llau JV, Leal SR, García-Erce JA, Culebras JM. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico (II). Alternativas para la reducción de los riesgos transfusionales. *Cir Esp.* 2002; 72: 337–348.
121. Kulier A, J Levin, Moser R, Rumpold SEITLINGER-G, Tudor IC, Snyder Ramos SA, Moehnle P, Mangano DT. Impacto de la anemia preoperatoria en la Evolución de los Pacientes sometidos a revascularización coronaria de Cirugía de injerto. *Circulación.* 2007; 116: 471-479.
122. Beris P, Muñoz M, García Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Linden V. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008; 100: 599-604.
123. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yazigi AG, Haddad FA, Hayek GM, Antakly MC, Jebara VA. Postoperative intravenous iron used alone or in

combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18: 59-63.

124. Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirt I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anaesth.* 2006; 53: 11-19.

125. Muñoz M., Leal-Noval R. Intravenous iron in cardiac surgery. *Seminars in Hematology.* 2006; 43: 46-49.

126. Bolger AP, Bartlett FR, Penstons HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, Chapman CM. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 225-227.

127. Torres S, Kuo YH, Morris K, Neibart R, Holtz JB, Davis JM. Intravenous iron following cardiac surgery does not increase the infection rate. *Surg Infect.* 2006; 7: 361-366.

128. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. 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: 1182–1192.

IX. Anexos

Anexos

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Ensayo: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, con tres grupos paralelos tratados con hierro oral e intravenoso controlado con placebo: Comparación de la eficacia en la elevación de la hemoglobina y hematocrito, la reducción de consumo de sangre y del gasto hospitalario en pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva bajo circulación extracorpórea.

Código de protocolo: Tratamiento con Hierro/2006

Versión III: 1- Mayo-2008

Investigador Principal: Dra. Pilar Garrido Martín

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA :

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :
INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA DEL

ANEXO II: HOJA DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Título del Ensayo: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, con tres grupos paralelos tratados con hierro oral e intravenoso controlado con placebo: comparación de la eficacia en la elevación de la hemoglobina y hematocrito, la reducción de consumo de sangre y del gasto hospitalario en pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva bajo circulación extracorpórea.

Código del promotor: Tratamiento con Hierro/2007

Investigador principal: Dra. Pilar Garrido Martín. Cirujano Cardiovascular.

Hospital Universitario de Canarias. Ofra s/n La Cuesta 38320

Centro: Hospital Universitario de Canarias

INTRODUCCION

Por la presente se le invita a participar en un estudio clínico que ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este hospital.

Para ello se le pide que lea esta hoja informativa con atención y el investigador le aclarará las dudas que le puedan surgir después de la explicación. La participación es voluntaria y Vd. puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en su tratamiento.

Lea detenidamente el documento, haga las preguntas que considere oportunas, consulte con todas las personas que considere oportuno y si desea más información está a su disposición

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ENSAYO

La siguiente información le describe el estudio que se piensa realizar y el papel de los enfermos en el mismo. El investigador principal le responderá cualquier pregunta al respecto. Por favor, léala cuidadosamente y no dude en preguntar si no entiende algo.

La cirugía cardiaca es el tratamiento idóneo en determinados casos de patología cardiaca. Sin embargo, en el postoperatorio inmediato de dichas intervenciones bajo

circulación extracorpórea se ha observado sangrado importante en el 50% de los pacientes, con la consiguiente anemia y/o necesidad de transfusiones de sangre. En estudios previos llevados a cabo con pacientes que presentaban otras enfermedades, se ha objetivado una disminución de las necesidades de sangre con el tratamiento previo con hierro, bien oral o en perfusión intravenosa. El hierro oral también puede mejorar los depósitos de hierro y queremos ver cual de los dos fármacos es más ventajoso para el paciente.

El estudio consiste en comparar tres grupos de pacientes: A un grupo se le dará hierro oral antes y después de la operación; a otro grupo, se le dará hierro por vía intravenosa antes y después de la operación y a otro grupo no se le dará ningún tratamiento con hierro.

Su participación en el estudio durará, aproximadamente, tres meses. El número total de pacientes a estudio será unos 210 pacientes

El objetivo de este estudio es averiguar si administrar hierro sacarosa intravenoso, en el preoperatorio y en el postoperatorio, tras la operación, es más eficaz que el tratamiento con hierro oral, para evitar o minimizar las necesidad de administrar sangre o sus derivados para compensar las pérdidas que se produjeron durante la operación. O en caso contrario que no hay ninguna diferencia entre estos tratamientos y comparado con no recibir ningún tratamiento con hierro. Para que el estudio tenga validez científica, es decir, sea creíble por otros profesionales y de utilidad para otros enfermos, deben existir distintos grupos de sujetos: Uno recibirá hierro oral a una dosis fija, mientras que otros lo recibirán por perfusión intravenosa y otros recibirán un placebo (no tratamiento). Los controles analíticos en el preoperatorio y en el postoperatorio inmediato (extracciones de sangre), serán los mismos que rutinariamente aplicamos a los enfermos intervenidos de cirugía cardíaca. Con la sangre determinaremos una serie de parámetros relacionados con los componentes de la sangre y su estado funcional. Este estudio no le va a suponer ninguna incomodidad adicional ni tendrá que realizar visitas extras al hospital.

El procedimiento de asignación en uno u otro grupo será aleatorio, es decir, al azar, al ingreso hospitalario. La probabilidad de recibir uno u otro tratamiento será del 33%.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

Queremos ver si los pacientes que van a recibir hierro por vía intravenosa van a precisar menos transfusiones sanguíneas y van a tener unos valores de hematocrito y hemoglobina más altos al alta hospitalaria (menos anemia). Si fuera así sería muy interesante para los futuros pacientes que se van a intervenir de cirugía cardíaca porque de forma rutinaria utilizaríamos el hierro de la manera más conveniente.

A pesar de este presupuesto es posible que Vd. no tenga ningún beneficio directo para su salud por participar en este estudio

El fármaco en estudio ya lleva más de 10 años de utilización clínica y ha demostrado su eficacia en otras anemias y especialidades, especialmente en nefrología y traumatología. Recientemente en otros hospitales como el Ramón y Cajal de Madrid, Hospital Virgen de La Macarena y el Hospital Gregorio Marañón de Madrid se han establecido unos protocolos de utilización de hierro intravenoso en cirugía cardíaca y vascular.

En los estudios clínicos realizados con el hierro intravenoso, Venofer®, las reacciones adversas más frecuentes aparecidas, en un 0,5% a 1,5% de los pacientes, han sido alteraciones transitorias del gusto, bajada de la tensión arterial (hipotensión), fiebre y temblores, reacciones en el punto de inyección y náuseas. En raras ocasiones han ocurrido reacciones anafilactoides leves, parecidas a una reacción alérgica. En general, las reacciones anafilactoides son potencialmente las reacciones adversas más graves. En los ensayos clínicos se han descrito las siguientes reacciones adversas: alteraciones transitorias del gusto, dolor de cabeza, mareo, parestesias. Hipotensión y colapso, taquicardia y palpitaciones, broncoespasmo, náuseas y vómitos, dolor abdominal y diarrea, picor, urticaria, erupciones cutáneas, calambres y dolores musculares, flebitis superficial en el punto de inyección con quemazón e inflamación.

Este estudio se lleva a cabo de acuerdo a la normativa internacionalmente aceptada de Buena Práctica Clínica, y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, así como la Agencia Española del Medicamento.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Hay otros tratamientos alternativos para mejorar la anemia, como la autotransfusión preoperatorio e intraoperatoria, el recuperador celular. Algunos de estos tratamientos van a ser utilizados durante su intervención quirúrgica, pero a pesar de estas alternativas terapéuticas se necesitan más. La anemia después de una cirugía cardíaca es un problema aún por resolver.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Este estudio no supondrá ningún gasto para Vd. La medicación del estudio (hierro endovenoso Venofer® , hierro oral Ferrogradumet® y cápsulas de placebo) será gratuita y se la suministrará el hospital.

SEGURO

Existe una póliza de responsabilidad civil u otra garantía financiera por seguro ajustado al Real Decreto 223/2004, “que le proporcionará la compensación e **indemnización** en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse.”: en relación con su participación en el estudio.

“Si Vd posee un seguro privado (seguro de vida, médico, etc.), deberá consultar con la compañía aseguradora antes de decidir participar en este estudio, para comprobar si su participación afectará a la cobertura de su seguro.”

CONFIDENCIALIDAD

Durante la realización del ensayo, el médico investigador y las personas que deban manejar la información derivada del estudio, actuarán con la más estricta confidencialidad. Sus datos serán recogidos y tratados de acuerdo a lo que establece la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, y serán usados exclusivamente para los fines de este estudio que se han descrito en el presente documento de información. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación,

oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador responsable del ensayo. El acceso a su información personal quedará restringido al investigador, personal autorizado y a las Autoridades Sanitarias, todos ellos sujetos al deber de confidencialidad.

OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES

Disponibilidad de la medicación al finalizar el ensayo

Le informamos que, de acuerdo con la legislación actualmente vigente en nuestro país, el investigador no adquiere ningún compromiso de mantener dicho tratamiento fuera del Ensayo Clínico en el que se solicita su participación.

Al acabar el estudio, si ha respondido favorablemente al tratamiento y su médico lo considera oportuno y si Vd lo necesita, podría seguir recibiendo el fármaco.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

En caso de retirar el consentimiento para participar en el ensayo, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, conforme a las disposiciones nacionales, Vd. puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

Retirada: Debe saber que puede ser excluido del ensayo si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos, ya que usted al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Nueva información: Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO III: FORMULARIO DE NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (Anexo D)

Según el formato de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España:

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)	N° NOTIFICACION (Promotor)
	PACIENTE N°	N° NOTIFICACION

I. 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		
	DÍA	MES	AÑO					DÍA	MES	AÑO
					<input type="checkbox"/> HOMBRE					
					<input type="checkbox"/> MUJER					

<p>7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).</p>	<p>8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE</p> <p><input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO</p> <p><input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO</p> <p><input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN</p> <p><input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN</p> <p><input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA</p> <p><input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE</p> <p><input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA</p> <p><input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN</p>
--	---

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS	16. VIA ADMINISTRACION	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO 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 (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS		22c. FECHAS DE INICIO 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 AEM)	25a. TIPO DE INFORME YINICIAL YSEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO

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. Se considera medicamento en investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
2. Las sospechas de reacciones adversas 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 reacciones adversas 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 esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

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).
7. Se describirá la reacción adversa en 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.

- 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. 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.
15. 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).
17. 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.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
22. 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 (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

ANEXO IV: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CONFIDENCIAL

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DOBLE ENMASCARADO, CON CUATRO GRUPOS PARALELOS TRATADOS CON HIERRO ORAL E INTRAVENOSO CONTROLADO CON PLACEBO: COMPARACIÓN DE LA EFICACIA EN LA ELEVACION DE LA HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO, LA REDUCCION DE CONSUMO DE SANGRE Y DEL GASTO HOSPITALARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIACA ELECTIVA BAJO CIRCULACION EXTRACORPOREA.

Hospital Universitario de Canarias

Investigador Principal: Dra. . Pilar Garrido Martín

CODIGO PACIENTE.....

NUMERO.....

SIGLAS.....

REGISTRO DE ENFERMOS

A. CRITERIOS DE INCLUSION

- ◆ Edad superior a los 18 años.
- ◆ Cirugía cardíaca electiva

B. CRITERIOS DE EXCLUSION PREVIOS A LA INCORPORACION AL ESTUDIO:

- ◆ Aquellos pacientes que siendo sometidos a cirugía cardiaca sin CEC.
- ◆ Aquella cirugía cuyos tiempos de circulación sean superiores a 180 minutos.
- ◆ Cirugía cardiaca de urgencias.
- ◆ Pacientes que hubiesen recibido tratamiento fibrinolítico en las 48 horas previas a la cirugía y aquellos con alteraciones de la hemostasia previamente conocidas.
- ◆ Pacientes menores de 18 años.
- ◆ Pacientes con antecedentes de ulcus gástrico y/ hemorragia digestiva
- ◆ Pacientes con disfunción renal previa con una Creatinina sérica > de 2.5 mg/dl o > 112,5Umol/L.
- ◆ Pacientes que presenten hematuria franca.
- ◆ Pacientes con disfunción hepática importante que condicione la existencia de un trastorno de la coagulación.
- ◆ Pacientes que presenten o desarrollen sepsis confirmada en las primeras 24 horas del postoperatorio.
- ◆ Pacientes que sean intervenidos por endocarditis activa
- ◆ Pacientes que sean reoperados
- ◆ Pacientes embarazadas.
- ◆ Pacientes con una deficiencia basal de Hierro (valores de Ferritina <15 Ug/L)
- ◆ Pacientes con enfermedades hematológicas
- ◆ Pacientes con deficiencias de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico
- ◆ Pacientes con asma grave o cualquier otra atopía grave
- ◆ Pacientes que sean alérgicos o presenten alguna hipersensibilidad al hierro o a sus excipientes/diluyentes (fármacos a estudio).
- ◆ Pacientes alérgicos a la lactosa.
- ◆ Pacientes que participen en otro ensayo clínico

Fecha:

Firma Investigador:

FORMULARIO DE REGISTRO DE DATOS I.

Nº IDENTIFICACIÓN:

AFILIACION:

NºIdentificación:	NºHªClínica:	NºEpisodio:
Apellidos y Nombre:		Edad:
Fecha de nacimiento:		
Fecha de ingreso:		
PARSONET:		

ANTECEDENTES PERSONALES

HTA (si, no):	Diabetes (si, no, años):	Tabaquismo (si, no):
IMC (peso/talla):	Dislipemia (si, no):	

Clase funcional: NYHA:I /II /III /IV
Alteraciones de la contractilidad: si / no FE %.....
Cardiopatía:
isquemica.....Valvular:.....
Mixta.....

FORMULARIO DE REGISTRO DE DATOS II.

Nº IDENTIFICACIÓN:

GRUPO (I/II/III):
Enfermedad pulmonar (si, no) TIPO:
Insuficiencia renal (creatinina >1,5): (si, no) ClCr: ml/min.

Hepatopatía: (si,
no).....

Enfermedad Hematológica: (si, no).....Otras:.....

Antecedentes de atopía: (si, no).....

DATOS PERIOPERATORIOS (BASAL)

Nº IDENTIFICACIÓN:

ANALITICOS:

Hb:----- Hto: ----- Leucocitos: -----

Plaquetas:-----Creatinina: ----- Fibrinógeno: ----

-----Act.Protombina: ----- Transferrina : -----

----- Ferritina : ----- Hierro: -----

----- Proteina C : ----- Acido fólico: -----

----- Vitamina B₁₂: ----- reticulocitos-----

DATOS DE LA CIRUGIA

Nº IDENTIFICACIÓN:

FECHA DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA:.....

TIPO DE CIRUGÍA: (VALVULAR, BY-PASS, MIXTA, OTRA):
.....

CON CEC (SI, NO) TIEMPO DE CEC:.....TIEMPO DE CLAMPAJE:
.....

TEMPERATURA DE CEC:)..... RECUPERADOR (Vol Recuperado).....cc

SANGRADO (IMPRESIÓN DEL CIRUJANO):).....

TRANSFUSIONES: Sangre (SI, NO): (nº
concentrados).....

Plasma(SI, NO): (unidades).....Plaquetas(SI, NO):
(unidades).....

EMPLEO DE INOTRÓPICOS (SI,NO).....

COMENTARIOS.....

Hemoglobina (gr/dl) Hematocrito (%)

Quirófano		UVI		Planta		Consulta
Basal	Salida	Ingreso	Alta	Ingreso	Alta	Al mes

Transfusiones (n° unidades /volumen)

	Quirófano	UVI	Planta
C.Hematies			
Plasma			
Plaquetas			

DATOS DE UVI

N° IDENTIFICACIÓN:

Sangrado total (cc)..... Reoperación por sangrado No Si

Aminas: No Si Fracaso renal (creatinina >1,5; anuria): (si, no)

Neumonía (si/no) Infarto perioperatorio: (si / no)

Sepsis de cualquier origen: No Si (localización).....

Infección herida quirúrgica.....Estancia UVI (días)

TRANSFUSIONES: Sangre (SI, NO):(n° concentrados).....

Plasma(SI, NO): (volumen).....Plaquetas(SI, NO): unidades).....

Otros Fármacos (Factor VII).....

GRUPO I No Si GRUPO II No Si GRUPO III No Si

Reacciones adversas No Si

Comentarios.....

.....

FORMULARIO DE REGISTRO DE DATOS III.

DATOS ANALÍTICOS

Nº IDENTIFICACIÓN:

	Basal planta	Qx llegada	Qx salida	UVI llegada	UVI salida	planta llegada	planta alta	consulta
Hb								
Hto								
Leucocitos								
Plaquetas								
Protomb								
Reticulocitos								
Ferritina								
Hierro								
Transfe rrina								
Creatinina								
Vit B12								
A.Folico								
Fibrinogeno								

FORMULARIO DE REGISTRO DE DATOS IV.

EVOLUCION EN PLANTA

ANALITICOS-

Nº IDENTIFICACIÓN:

Hb:	Hto:	Leucocitos:	Plaquetas:
Creatinina:		Fibrinógeno:	Act.Protombina:
Transferrina:	Ferritina :	Hierro:	Proteina C:
Acido fólico:	Vitamina B₁₂:	Reticulocitos:	

Transfusiones: sangre (si, no): (nº concentrados).....	
Plasma(SI, NO): (volumen).....	Plaquetas(SI, NO):.
(unidades).....	
Exitus: (si, no)	Días de estancia postoperatorio en planta y total :
...../.....	
Fecha de alta Hospital: / /	

ANEXO V: FICHA TECNICA VENOFER®:

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venofér 20 mg/ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 5 ml contiene 20 mg/ml de hierro (III), como hierro sacarosa [complejo de sacarosa e hidróxido de hierro (III)], correspondiente a 100 mg de hierro (III) por ampolla.

En cuanto a los excipientes, véase 6.1. Lista de excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o concentrado para solución para perfusión.

Venofér es una solución acuosa translúcida de color marrón oscura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Venofér está indicado para el tratamiento del déficit de hierro en las siguientes indicaciones:

- Intolerancia demostrada a las preparaciones de hierro por vía oral.
- En los casos en que exista necesidad clínica de suministro rápido de hierro a los depósitos de hierro.
- En enfermedad inflamatoria intestinal activa, cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces o mal tolerados.
- Falta demostrada de cumplimiento de la terapia oral de hierro por parte del paciente.

El diagnóstico del déficit de hierro debe establecerse en base a pruebas de laboratorio adecuadas (ej.: ferritina sérica, hierro plasmático, saturación de transferrina y células rojas hipocrómicas).

4.2. Posología y Forma de Administración

Adultos y Personas Ancianas: La dosis total acumulada de Venofér, equivalente al déficit total de hierro (mg), queda determinada por la concentración de hemoglobina

y por el peso del paciente. Para cada paciente debe calcularse la dosis y la pauta de dosificación de Venofer basándose en el cálculo de su déficit total de hierro.

$$\text{Déficit total de hierro [mg]} = \text{peso corporal [kg]} \times (\text{Hb objetivo - Hb real}) \text{ [g/l]} \times 0,24^* + \text{depósito de hierro [mg]}$$

Hasta 35 kg de peso corporal: Hb objetivo = 130 g/l respecto a depósito de hierro = 15 mg/kg peso corporal.

Por encima de 35 kg de peso corporal: Hb objetivo = 150 g/l respecto a depósito de hierro = 500 mg.

*** Factor = 0,0034 x 0,07 x 1000 (Contenido de hierro de la hemoglobina \cong 0,34%; Volumen de sangre \cong 7% del peso corporal; Factor 1000 = conversión de g a mg)**

La determinación de la cantidad total de Venofer requerida se establecerá mediante el cálculo anterior o de acuerdo con la siguiente tabla (basada en una Hb objetivo de 130 g/l para un peso corporal \leq 35 kg y 150 g/l para un peso corporal $>$ 35 kg):

Peso Corporal [kg]	Número total de ampollas de Venofer a administrar			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10	9
40	13,5	12	11	9,5
45	15	13	11,5	10
50	16	14	12	10,5
55	17	15	13	11
60	18	16	13,5	11,5
65	19	16,5	14,5	12
70	20	17,5	15	12,5
75	21	18,5	16	13
80	22,5	19,5	16,5	13,5

85	23,5	20,5	17	14
90	24,5	21,5	18	14,5

Para convertir Hb (mM) a Hb (g/l) multiplicar la primera por 16,1145.

Dosis: La dosis total de Venofer debe administrarse en dosis única de 100 mg de hierro (una ampolla de Venofer) como máximo tres veces por semana. Sin embargo, cuando las circunstancias clínicas exijan un suministro rápido de hierro a los depósitos del organismo, podrá aumentarse la pauta de dosificación a 200 mg de hierro como máximo tres veces por semana.

Niños: El uso de Venofer en niños no ha sido adecuadamente estudiado, y, por tanto, no se recomienda el uso de Venofer en niños.

Administración: Venofer se administrará únicamente por vía intravenosa, bien mediante inyección intravenosa lenta o bien mediante perfusión intravenosa por goteo. Sin embargo, la vía de administración preferida es la perfusión intravenosa por goteo, ya que de este modo puede reducirse el riesgo de que se produzcan episodios de hipotensión y extravasación venosa. Antes de administrar la primera dosis a un nuevo paciente, deberá administrarse una dosis de prueba de Venofer.

Al administrar Venofer deberá disponerse de un equipo para reanimación cardiopulmonar, ya que pueden producirse reacciones alérgicas o anafilactoides y episodios de hipotensión.

Venofer es una solución fuertemente alcalina y, por lo tanto, no debe administrarse jamás por vía subcutánea o intramuscular.

Perfusión intravenosa por goteo: Venofer deberá diluirse únicamente en una solución de cloruro de sodio al 0,9% (solución salina normal). Deberá diluirse una ampolla de 5 ml (100 mg de hierro) de Venofer en un máximo de 100 ml de solución salina al 0,9%. Por motivos de estabilidad no se permiten diluciones de concentraciones más bajas de Venofer. Los primeros 25 mg de hierro (es decir, 25 ml de la solución) deberán perfundirse como dosis de prueba, durante un período de 15 minutos. De no producirse ninguna reacción adversa durante dicho período, deberá administrarse el resto de la perfusión a un ritmo no superior a 50 ml en 15 minutos.

Inyección intravenosa: La administración de Venofer mediante inyección intravenosa lenta podrá llevarse a cabo a un ritmo de 1ml de solución no diluida por minuto (es decir, 5 minutos por ampolla), sin exceder 2 ampollas de Venofer

(200 mg de hierro) por inyección. Antes de administrar una inyección intravenosa lenta, deberá inyectarse con lentitud y durante un período de 1 a 2 minutos una dosis de prueba de 1 ml (20 mg de hierro). De no producirse ningún acontecimiento adverso durante los 15 minutos siguientes a la administración de la dosis de prueba, podrá seguir administrándose el resto de la inyección.

Después de una inyección intravenosa, deberá extenderse y elevarse el brazo del paciente y aplicar presión en el punto de la inyección durante un mínimo de 5 minutos, para reducir el riesgo de que se produzca una extravasación.

Inyección en un dializador: Venofer puede administrarse durante la mitad de una sesión de hemodiálisis, directamente en la línea venosa del dializador, siguiendo los procedimientos indicados para su administración intravenosa.

4.3. Contraindicaciones

La administración de Venofer se halla contraindicada en los siguientes casos:

- anemias no atribuibles a déficit de hierro,
- sobrecarga o alteraciones en la utilización de hierro,
- historia de hipersensibilidad a las preparaciones parenterales de hierro,
- pacientes con historia de asma, eczema o alergia atópica, al ser más susceptibles de experimentar reacciones alérgicas,
- historia de cirrosis o hepatitis o elevación de las transaminasas séricas tres veces por encima de los valores normales,
- infección aguda o crónica, porque la administración de hierro endovenoso puede exacerbar una infección bacteriana o vírica.
- embarazo primer trimestre.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Los preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden producir reacciones alérgicas o anafilactoides graves, que pueden ser potencialmente fatales. Por tanto, deberá disponerse de un equipo de reanimación cardiopulmonar.

En el caso de producirse alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, deberá detenerse la administración de Venofer, administrarse inmediatamente adrenalina por vía intramuscular e iniciar otras medidas de apoyo, en línea con los procedimientos establecidos en el hospital para la reanimación cardiopulmonar.

El manejo de reacciones alérgicas leves consistirá en la detención de la administración de Venofer y la administración de antihistamínicos.

Es posible que se produzcan episodios de hipotensión, si se administra la inyección con demasiada rapidez. Los pacientes que posean una baja capacidad de combinación de hierro y/o déficit de ácido fólico están especialmente en riesgo de presentar reacciones alérgicas o anafilactoides. Con frecuencia se han descrito reacciones alérgicas que incluyen artralgia cuando se excede la dosis recomendada. Deberá evitarse el derrame paravenoso de Venofer en el lugar de la inyección ya que puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular, absceso estéril y decoloración marrón de la piel.

4.5. Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Al igual que con otros preparados parenterales de hierro, no debería administrarse Venofer conjuntamente con preparados de hierro oral, puesto que se reduce su absorción oral. Debido a ello, únicamente debería iniciarse la terapia de hierro por vía oral como mínimo cinco días después de la última inyección de Venofer.

4.6. Embarazo y Lactancia

Los datos sobre un número limitado de mujeres embarazadas expuestas no indicaron efectos adversos de la sacarosa férrica en el embarazo o en la salud del feto/neonato. En la actualidad, no se dispone de estudios bien controlados con mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo del embrión o del feto, parto o desarrollo posnatal.

Sin embargo, es necesario valorar los riesgos y los beneficios.

Venofer sólo deberá utilizarse en mujeres embarazadas en quienes la ingesta oral de hierro sea ineficaz o no puedan tolerarlo, y se considere que el nivel de anemia es suficiente para que la madre o el feto corran riesgo.

Es poco probable que el hierro sacarosa no metabolizado pase a la leche materna. Por lo tanto, Venofer no debería constituir ningún riesgo para el lactante.

4.7. Efectos Sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Utilizar Maquinaria

Es improbable que Venofer influya sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones Adversas

En los estudios clínicos realizados con Venofer las reacciones adversas (ADRs) más frecuentes aparecidas en un 0,5 a 1,5% de los pacientes han sido alteraciones transitorias del gusto, hipotensión, fiebre y temblores, reacciones en el punto de

inyección y náuseas. En raras ocasiones han ocurrido reacciones anafilactoides leves. En general, las reacciones anafilactoides son potencialmente las reacciones adversas más graves (ver 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

En los ensayos clínicos se han descrito las siguientes reacciones adversas relacionadas de modo temporal con la administración de Venofer, con al menos una posible relación causal:

Alteraciones en el sistema nervioso

Frecuente: (>1/100, < 1/10): alteraciones transitorias del gusto (en particular sabor metálico).

Poco frecuente: (>1/1000, < 1/100): dolor de cabeza; mareo.

Raras: (>1/10000, < 1/1000): parestesia.

Alteraciones en el sistema cardiovascular

Poco frecuente: (>1/1000, < 1/100): hipotensión y colapso; taquicardia y palpitaciones.

Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico

Poco frecuente: (>1/1000, < 1/100): broncoespasmo, disnea.

Alteraciones en el sistema gastrointestinal

Poco frecuente: (>1/1000, < 1/100): náuseas; vómitos; dolor abdominal; diarrea.

Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuente: (>1/1000, < 1/100): prurito; urticaria; erupción cutánea, exantema, eritema.

Alteraciones musculoesqueléticas, en tejido conectivo y huesos

Poco frecuente: (>1/1000, < 1/100): calambres musculares, mialgia.

Alteraciones generales y en la zona de administración

Poco frecuente: (>1/1000, < 1/100): fiebre, temblores, rubor; dolor y opresión en el pecho. Molestias en el punto de inyección como flebitis superficial, quemazón, inflamación.

Raras: (>1/10000, < 1/1000): reacciones anafilactoides (raramente incluyen artralgia); edema periférico; fatiga, astenia; malestar.

Además, en informes espontáneos se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Casos aislados: disminución de los niveles de consciencia, sensación de aturdimiento, confusión; angioedema; e inflamación de las articulaciones.

Deberá evitarse el derrame paravenoso de Venofer en el lugar de la inyección ya que puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular, absceso estéril y decoloración marrón de la piel.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir sobrecarga aguda de hierro, que puede manifestarse en forma de hemosiderosis. La sobredosis debería tratarse con medidas de apoyo y, cuando así se requiera, con un quelante del hierro.

5. Propiedades Farmacológicas

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Se llevó a cabo la evaluación de la ferrocínica de Venofer marcado con ^{59}Fe y ^{52}Fe en 5 pacientes con anemia y con insuficiencia renal crónica. El aclaramiento plasmático del Fe estuvo en un rango de 60 a 100 minutos. El ^{52}Fe se distribuyó por el hígado, bazo y medula ósea. A las dos semanas de su administración, la utilización eritrocitaria máxima del ^{59}Fe fue del 62% al 97%.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Tras la inyección intravenosa en voluntarios sanos de una dosis única de Venofer que contenía 100 mg de Fe (III), los niveles máximos de hierro (media 538 $\mu\text{mol/l}$) se obtuvieron 10 minutos después de la inyección.

El volumen de distribución del compartimento central correspondió con el volumen plasmático (3 litros, aproximadamente).

El hierro inyectado se eliminó rápidamente del plasma, siendo la semivida biológica terminal aproximadamente de 6 horas. El volumen de distribución en el estado estacionario fue de unos 8 litros, lo cual indica una baja distribución del hierro en los fluidos corporales. Dada la menor estabilidad del hierro sacarosa, respecto a la transferrina, se observó un intercambio competitivo de hierro hacia la transferrina, resultando un transporte de hierro de unos 31 mg Fe (III)/24 horas.

La eliminación renal del hierro, que se produce durante las primeras 4 horas después de la inyección, corresponde a menos del 5% del aclaramiento corporal total. Después de 24 horas, los niveles de hierro en el plasma se vieron reducidos al nivel del hierro pre-dosis, habiéndose excretado, aproximadamente, el 75% de la dosis de sacarosa.

5.3. Datos Preclínicos Sobre Seguridad

No hay datos preclínicos adicionales a la información descrita en los anteriores apartados de la ficha técnica de relevancia para el prescriptor.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Agua para inyección e hidróxido de sodio.

6.2. Incompatibilidades

Venofer deberá mezclarse únicamente con una solución de cloruro de sodio al 0,9%. No deberían utilizarse otras soluciones de dilución intravenosa y otros agentes terapéuticos debido a la posibilidad de precipitación y/o interacción. Se desconoce la compatibilidad del producto con recipientes que no sean vidrio, polietileno o cloruro de polivinilo.

6.3. Período de Validez

Período de validez de la especialidad: 3 años.

Período de validez tras la primera apertura del envase:

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente.

Período de validez tras diluir el producto en una solución de cloruro de sodio al 0,9%:

La estabilidad química y física de la solución una vez diluida es de 12 horas a temperatura ambiente (15 – 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el período de validez y las condiciones de almacenamiento de la solución hasta su uso son responsabilidad del usuario, no debiendo superar las 3 horas a temperatura ambiente a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones Especiales de Conservación

Almacenar en el embalaje original. Conservar a temperatura inferior a 25°C. No congelar.

6.5. Naturaleza y Contenido del Recipiente

Ampolla de vidrio Tipo I de 5 ml.

6.6. Instrucciones de Uso y Manipulación

Antes de su uso, debería realizarse la inspección visual de las ampollas, por si hubiera sedimentos o se hubiera producido algún daño. Solamente deberían utilizarse aquellas ampollas que carezcan de sedimentos y contengan una solución homogénea. La solución diluida debe tener un aspecto marrón y transparente.

Véase también 6.3. Período de validez.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vifor France SA123, rue Jules Guesde 92300 Levallois-Perret Francia

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.000

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN 20.06.2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO MARZO 2004

ANEXO VI: FICHA TECNICA FEROGADUMET®:

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FEROGADUMET 105 mg comprimidos de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Sulfato ferroso.....525 mg (equivalente a 105 mg de hierro elemental)

Excipientes: Aceite de ricino 1,2 mg, laca rojo cochinilla A (Ponceau 4R) (E124) 14,30 mg y colorante rojo cochinilla A (Ponceau 4R) (E124) 7,15 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimido recubierto con una capa roja lisa suave. Núcleo de color canela grisáceo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro.

4.2 Posología y forma de administración

- Anemias ferropénicas leves, estados carenciales de hierro y necesidades incrementadas de hierro:

1 comprimido recubierto una vez al día.

- Anemias ferropénicas graves, con menos de 8 a 9 g/dl de hemoglobina: 1 comprimido recubierto por la mañana y otro por la tarde, durante unas 3 semanas, y a continuación 1 comprimido recubierto diario.

El comprimido debe ser ingerido entero, sin masticar, preferentemente 1 hora antes o 3 horas después de las comidas. Si se observase intolerancia gástrica, se recomienda la ingesta después de la comida (almuerzo o cena).

Para completar las reservas de hierro del organismo debe proseguirse el tratamiento durante 3 meses después de haberse normalizado los valores de la hemoglobina.

En todo caso no debe superarse la dosis diaria de 5 mg Fe²⁺/kg de peso corporal.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sobrecarga de hierro (ej. hemocromatosis, hemosiderosis).
- Pacientes sometidos a transfusiones sanguíneas repetidas.
- Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica
- Terapia parenteral concomitante con hierro
- Pancreatitis crónica y cirrosis hepática

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La hiposideremia asociada al síndrome inflamatorio habitualmente no responde al tratamiento con hierro.

Utilizar con precaución en caso de afecciones agudas del tracto digestivo.

Es frecuente la aparición de heces de coloración verde oscura o negras cuando se toman preparados orales de hierro. Esto es debido a la presencia de hierro no absorbido y es inofensivo.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

Puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante Rojo cochinilla A (Ponceau 4R) (E-124).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

HIERRO (sales) (vía parenteral): riesgo de colapso y shock atribuido a la rápida liberación de complejos de hierro y saturación de transferrina.

TETRACICLINAS: las sales de hierro pueden interferir con la absorción digestiva de las tetraciclinas y viceversa. Por esto, estos fármacos deben ser tomados con un intervalo de 2 a 3 horas.

ANTIBIÓTICOS: en las quinolonas: las sales de hierro también interfieren con la absorción de las quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino) llevando a una disminución de las concentraciones séricas y urinarias de estos antibióticos. Las quinolonas deben administrarse 4 horas antes ó de 4 a 6 horas después de la

administración de sales de hierro. En las penicilinas: disminuye la absorción de penicilinas.

Separar la administración de estos medicamentos como mínimo 2 horas.

ANTIÁCIDOS: los productos que contienen calcio, aluminio y magnesio provocan una disminución de la absorción gastrointestinal de las sales de hierro. Debe dejarse un intervalo entre la toma de antiácidos y sales de hierro de 2 horas como mínimo.

TIROXINA: En los pacientes con tratamiento de tiroxina pueden surgir síntomas de hipotiroidismo (las sales de hierro y la tiroxina forman un complejo insoluble que lleva a la disminución de la absorción de tiroxina).

PENICILAMINA: El hierro también disminuye el efecto cuprurético de la penicilamina, probablemente por una disminución de su absorción. Por esa razón debe guardarse un espacio de 2 horas entre la administración de penicilamina y de hierro.

ANTIÁCIDOS: El uso concomitante con antiácidos reduce la absorción del hierro.

CLORANFENICOL: En los pacientes que toman cloranfenicol, la respuesta a la terapia con hierro puede verse retardada.

ÁCIDO ASCÓRBICO: El ácido ascórbico aumenta la absorción del hierro.

METILDOPA: las sales de hierro disminuyen la absorción y alteran el metabolismo de la metildopa y pueden reducir su efecto hipotensivo.

Varios alimentos y suplementos vitamínicos pueden disminuir la absorción de hierro: té, café, leche, cereales, suplementos de calcio y medicamentos que contengan bicarbonato, carbonatos, oxalatos o fosfatos.

No debe administrarse hierro junto con agentes quelantes (tales como EDTA sódico).

4.6 Embarazo y lactancia

No se han registrado problemas en las madres embarazadas o en periodo de lactancia con administración de hierro por vía oral.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ferrogradumet comprimidos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras (\geq

1/10.000 a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, acidez de estómago, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea (relacionadas con la ingesta de hierro). Heces de coloración oscura (relacionada con la excreción de hierro).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas, específicamente broncoespasmo, eritema, rash cutáneo y prurito.

En caso de observarse aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

4.9 Sobredosis

La sobredosis con ferropotina es rara en adultos pero puede ocurrir en niños. La toxicidad de ingesta masiva está relacionada con la sobredosis de hierro. Los síntomas iniciales están relacionados con el contacto irritativo del hierro con la mucosa intestinal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico, hematemesis y rectorragias. Esta situación puede evolucionar y las complicaciones posteriores son hipotensión, coma, necrosis hepatocelular e insuficiencia renal.

Para reducir la absorción está indicado un lavado gástrico con bicarbonato de sodio al 1 % y se recomienda mantener la vigilancia del paciente. En los adultos, puede utilizarse una solución de manitol o sorbitol para estimular el vaciado intestinal. La deferoxamina (mesilato) es un quelante de hierro que une los iones férricos a los grupos 3-hidroxámicos de la molécula siendo eficaz cuando se administra inmediatamente en el tratamiento de intoxicación aguda. En los casos más graves puede ser necesaria terapia de soporte ventilatorio y hemodinámico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: B03AD03 Preparados de hierro

El hierro de Ferrogradumet se encuentra bajo la forma de sulfato ferroso y debido a su formulación es liberado de una forma controlada a partir del núcleo del comprimido. El hierro se libera en su casi totalidad después de que el comprimido ha salido del estómago por lo que se produce una menor irritación gástrica.

El ión hierro es indispensable en la síntesis de la hemoglobina y mioglobina, compuestos necesarios para el transporte y utilización del oxígeno. El hierro entra también en la composición de un gran número de enzimas implicadas en la transferencia de energía, teniendo como ejemplo la citocromooxidasa, la xantinaoxidasa y la succinato deshidrogenasa.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La absorción de hierro ocurre a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, predominantemente en el duodeno y yeyuno proximal, disminuyendo progresivamente en sentido distal. Está influenciada por diversos factores: la dosis ingerida, las reservas de hierro, el ritmo de la eritropoyesis, la cantidad de hierro presente en la dieta y la forma de administración (el sulfato de hierro es la sal que presenta mejor biodisponibilidad).

En individuos sanos, se absorbe aproximadamente el 5-15 % del hierro de la dieta, mientras que en individuos con deficiencia de hierro puede ser absorbido cerca del 60 % de la dosis de hierro administrada. No obstante, la absorción de hierro puede reducirse cuando se administra junto a algunos alimentos o ciertos fármacos.

Cuando las reservas de hierro son abundantes, la cantidad absorbida de hierro también se reduce. Una persona sana es capaz de controlar la absorción GI del hierro, incluso cuando se administra en dosis elevadas, hecho que no ocurre con los individuos con el genotipo de hemocromatosis.

Cuando el hierro es administrado por vía oral, pasa a través de las células de la mucosa gastrointestinal a la sangre, siendo inmediatamente ligado a la transferrina. La transferrina, una globulina- β 1 glicoproteína, transporta el hierro hacia la médula ósea donde se incorpora a la hemoglobina, durante la hematopoyesis.

El metabolismo del hierro ocurre aparentemente en un sistema cerrado. Apenas una pequeñísima parte del hierro es excretada, siendo la mayoría del hierro liberado por destrucción de la hemoglobina reutilizada por el organismo. En los individuos sanos, la excreción diaria de hierro es aproximadamente de 0,5 a 2 mg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Copolímero metilacrilato metilmetacrilato, Polietilenglicol 8000 (Macrogol 8000), Estearato de magnesio, Povidona, Aceite de ricino, Hidroxipropilmetil celulosa 2910, Polietilenglicol 400 (Macrogol 400), Etilcelulosa, Laca y colorante rojo cochinilla A (Ponceau 4R) (E124), Dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

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 envase

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos de color rojo.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teofarma Srl

Via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene

Pavia – Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

48.330

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

10 de julio de 1969

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO Agosto 2010

X. Publicaciones

Artículo Original

Pilar Garrido-Martín, Mohamed Ibrahim Nassar-Mansur, Ramiro de la Llana-Ducros, Tirso M^a Virgos-Aller, Patricia María Rodríguez-Fortúnez, Rosa Ávalos-Pinto, Alejandro Jimenez-Sosa, Rafael Martínez-Sanz. THE EFFECT OF INTRAVENOUS AND ORAL IRON ADMINISTRATION ON PERIOPERATIVE ANEMIA AND TRANSFUSION REQUIREMENTS IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE CARDIAC SURGERY: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *Interact CardioVasc and Thorac Surg.* 2012; 0, 1-6.

The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial

Pilar Garrido-Martin^{a,b}, Mohamed Ibrahim Nassar-Mansur^a, Ramiro de la Llana-Ducrés^a,
Tirso M^a Virgos-Aller^a, Patricia María Rodríguez Fortuñez^a, Rosa Ávalos-Pinto^a,
Alejandro Jiménez-Sosa^a and Rafael Martínez-Sanz^{a,d}

^a Department of Cardiovascular Surgery, Hospital Universitario de Canarias, University of La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^b Department of Pharmacy, Hospital Universitario de Canarias, University of La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^c Mixed Research Unit HUC-ULL, Hospital Universitario de Canarias, University of La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^d Department of Surgery of La Laguna University, Hospital Universitario de Canarias, University of La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

* Corresponding author. Department of Cardiovascular Surgery, Hospital Universitario de Canarias, Ofc s/n, La Cuesta, La Laguna 38320, Santa Cruz de Tenerife, Spain. Tel: +34-922-315413; e-mail: doctorgarrido@gmail.com (P. Garrido-Martin).

Received 2 April 2012; received in revised form 4 July 2012; accepted 8 July 2012

Abstract

OBJECTIVES: Anaemia is a frequent complication after cardiopulmonary bypass surgery. Iron therapy has been variably employed by medical centres over the years. In our study we test to test the clinical effectiveness of intravenous and oral iron supplementation in correcting anaemia, and its impact on blood transfusion requirements, in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery.

METHODS: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with three parallel groups of patients. Group I (n = 54): intravenous iron(III)-hydroxide sucrose complex, three doses of 100 mg/24 h during pre- and postoperative hospitalization and 1 pill/24 h of oral placebo in the same period and during 1 month after discharge. Group II (n = 53): oral ferrous fumarate iron 1 pill/24 h pre- and postoperatively and during 1 month after discharge, and intravenous placebo while hospitalized. Group III (n = 52): oral and intravenous placebo pre- and postoperatively, following the same protocol. Data were collected preoperatively, at theatre, at intensive care unit admission, before hospital discharge and 1 month later.

RESULTS: (1) Baseline clinical and demographic characteristics and surgical procedures were similar in the three groups; (2) no inter-group differences were found in haemoglobin and haematocrit during the postoperative period; (3) the intravenous iron group showed higher serum ferritin levels at hospital discharge (1321 ± 495 ng/ml; $P < 0.001$) and 1 month later (610 ± 387 ; $P < 0.001$) compared with the other groups and (4) we did not observe statistical differences in blood transfusion requirements between the three groups.

CONCLUSIONS: The use of intravenous or oral iron supplementation proved ineffective in correcting anaemia after cardiopulmonary bypass and did not reduce blood transfusion requirements. [Current Controlled Trials number: NCT01078818 (oral and intravenous iron in patients postoperative cardiovascular surgery under EC)].

Keywords: Cardiac surgery • Intravenous iron supplement • Anaemia • Transfusions • Ineffective treatments

INTRODUCTION

Anaemia is a common postoperative disorder in cardiac surgery patients after cardiopulmonary bypass (CPB) [1–3]. Blood transfusion with red blood cells, which should be avoided whenever possible, is associated with complications [4]. Many strategies have been developed to minimize the need for blood transfusion, but transfusion requirements remain high (15–85%) [4, 5].

Iron therapy has been variably employed by medical centres over the years, and this study redirects efforts to different pathways. Iron therapy is commonly used to reinforce the iron

reserve to prevent anaemia after bleeding, but in cardiovascular surgery its use is controversial.

Iron supplementation is used to correct chronic anaemia in patients with renal failure and also in those with acute anaemia after surgical interventions [6, 7].

Iron plays an essential role in erythropoiesis and haemoglobin (Hb) synthesis [7]. In this regard, 150 mg of stored iron is required to increase circulating Hb levels by 1 g/dl [8].

The route of iron administration and also the type of iron preparation vary considerably. The effectiveness of oral iron supplementation is often limited by its gastrointestinal side effects (10–40%) and also by its low absorption rate (10–15%) [8–10].

Recently, some authors have suggested a role for intravenous iron in correcting anaemia after orthopaedic and oncological surgery, and in renal and obstetric patients [10–12], but this remains controversial in cardiac surgery [13, 14].

Parenteral iron supplementation offers excellent bioavailability and is usually well tolerated [9]. Intravenous iron gluconate, iron dextrane and iron sucrose (saccharate) have been associated with infrequent side effects such as hypotension, epigastric pain, arthralgia, metallic taste, nausea, vomiting and pruritus [10, 15]. Anaphylactic reactions have been reported after the administration of intravenous iron dextrane [15]. Venofer® (iron(III)-hydroxide sucrose) is a new intravenous preparation with very few reported side effects [10, 11, 16].

The main objective of this study was to compare the safety and efficacy of two strategies of intravenous and oral iron supplementation vs placebo to correct postoperative anaemia in cardiac surgery patients undergoing CPB. A secondary objective was to compare differences in blood transfusion needs between patients receiving intravenous and oral iron vs placebo in the postoperative period.

MATERIALS AND METHODS

The study was approved by our University Hospital Ethics Committee and conducted according to the Helsinki Declaration. We report this trial in accordance with the CONSORT statement.

Patients and study design

This was a 24-month prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, observational clinical trial in cardiac surgery patients undergoing CPB. Written informed consent was obtained from all the patients preoperatively.

Intent-to-treat patients were randomly assigned to one of three groups: Group I patients were treated pre- and postoperatively with intravenous iron(III)-hydroxide sucrose complex (Venofer®, Uriach Lab.). Group II patients were treated pre- and postoperatively with oral ferrous fumarate. Group III patients were treated pre- and postoperatively with oral and intravenous placebo. Randomization was performed by the Hospital Research Unit using a computer-generated random numbers list.

Dosage

Group I patients were treated with intravenous iron (III)-hydroxide sucrose complex (Venofer®, Uriach Lab.) received three doses of 100 mg of intravenous iron/24 h during pre- and postoperative hospitalization, and 1 pill/24 h of oral placebo during the same period and during 1 month after discharge. Group II patients were treated with ferrous fumarate iron (105 mg of iron) 1 pill/24 h orally pre- and postoperatively and during 1 month after discharge, and intravenous placebo while hospitalized, following the same protocol. Group III patients were treated with oral and intravenous placebo pre- and postoperatively following the same protocol.

Intravenous iron was diluted in 200 ml of isotonic saline solution and injected slowly over 1 h using a syringe pump. The

intravenous placebo consisted of 200 ml of isotonic saline solution and was injected in the same way.

All medication, including placebo, was prepared by the Department of Pharmacy and assigned to patients according to the random numbers list, so neither the medical staff nor the patients knew what treatment was being used. All intravenous solutions were presented in disguised form.

Inclusion criteria were: patients older than 18 years of age, elective cardiac surgery under extracorporeal circulation (EC), without previous anaemia, susceptible to treatment, without preoperative blood transfusion, able to complete all study visits per protocol and providing written informed consent. Exclusion criteria were: elective cardiac surgery patients without EC, treatment with fibrinolytic therapy 48 h before CPB surgery, history of impaired renal function (creatinine clearance <50 ml/min), previous surgery for active endocarditis, redo-surgery patients, pregnant or lactating, signs of active gastrointestinal bleeding, vitamin B12 deficit, ferropenic anaemia, clinical history of asthma or allergy, active infection, included in another clinical study, hepatic disease, history of allergy to iron, unlikely to adhere to protocol follow-up, unable to comply with the study protocol.

Criteria for red blood cell transfusion

Low output syndrome associated with Hb level <8 g/dl in coronary patients or <7 g/dl in valve surgery patients.

Data collection

Baseline analytical data, and information on demographic variables, comorbid conditions and operative risks were collected preoperatively. Hb (g/dl) and haematocrit levels (%) were collected: (1) preoperatively, (2) at operation room, (3) at ICU admission, (4) at ICU discharge, (5) at postoperative hospital discharge and (6) at 1 month after hospital discharge. Reticulocyte counts (RCs) expressed as a percentage of the total erythrocyte count and serum ferritin concentrations (ng/ml) were obtained at Day 1 of enrollment and postoperatively, approximately at Day 10 and day 30 after hospital discharge.

Statistical analysis

Sample size. The study design included an intermediate analysis with an exploratory study sample size of 20 patients per group that allowed us to determine the approximate magnitude of the effect of iron supplementation on Hb levels. Finally, we analysed 54 patients in Group I, 53 in Group II and 52 in Group III.

Data analysis. Quantitative variables are reported as means and standard deviations. Qualitative variables are expressed as frequencies and percentages.

Proportions were compared with the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. The assumption of normality was tested with the Kolmogorov-Smirnov test.

The comparisons of Hb levels and RCs between groups were carried out with the ANOVA test. The comparisons of serum ferritin levels and transfusion requirements between groups were carried out with the Kruskal-Wallis test. We used median values

with inter-quartile ranges (25th–5th percentiles) for red blood cell transfusion analysis.

All *P*-values <0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS software version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and LogXact v. 4.1 (Cytel Co., MA, USA).

RESULTS

Between May 2007 and May 2009, 210 patients were assessed for eligibility. Finally, 159 consenting patients were included and completed the protocol. The final sample consisted of 136 (73%) men and 43 (27%) women, mean age 65 ± 11 years old. Figure 1 shows the consort flow chart.

The three groups showed no significant differences in demographic or clinical characteristics, baseline laboratory data or operative risks (Table 1 for details).

No side effects were noted in the groups that received iron supplementation.

Table 2 shows repeated measures of Hb, immature reticulocyte fraction (IRF), RC and serum ferritin levels at different time intervals at 1, 10 and 30 days after discharge. Hb levels through the postoperative period were similar in the three groups. Within groups, serum ferritin levels increased at Day 10 compared with Day 1, but then decreased at discharge (Table 2).

A significant increase in IRF was observed in Group I compared with Groups II and III. In all groups, RC increased initially in the postoperative period and then decreased, returning to baseline values by Day 30 after discharge; there were no

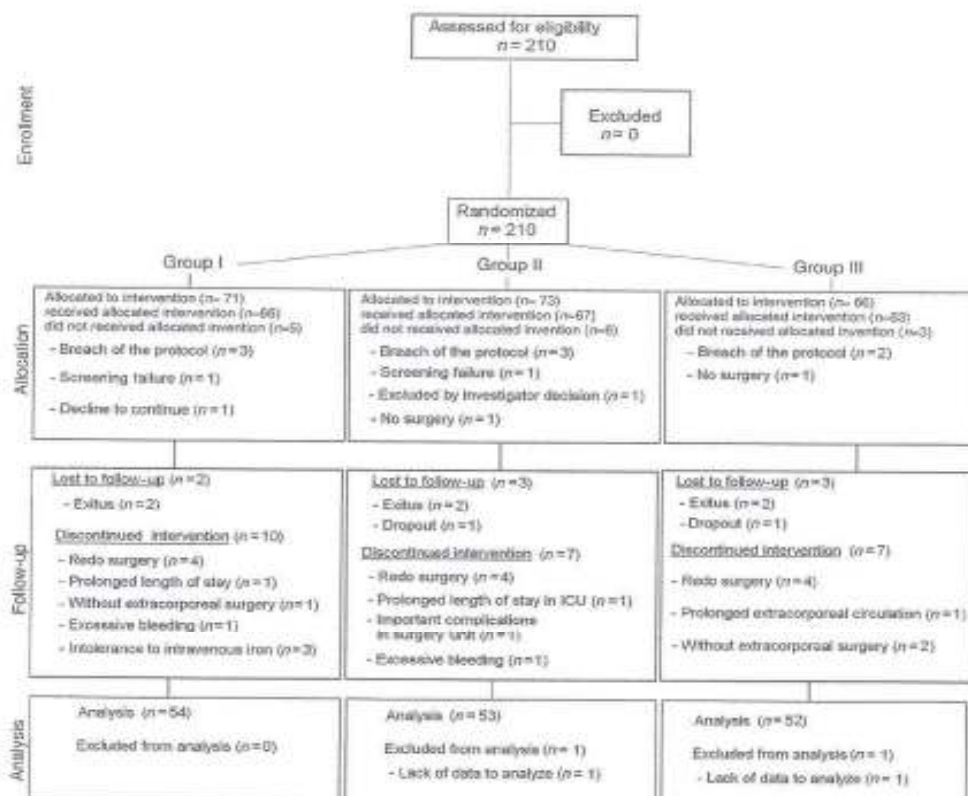


Figure 1: Consort flow chart of the study.

significant differences between the three groups at discharge (Table 2).

Regarding transfusion requirements, we found no differences between groups in the mean number of blood units transfused or the number of patients transfused (Table 3). Nevertheless, Group I patients under 75-year old needed fewer blood units per patient in the ICU (0.48 ± 1.07) compared with Group III patients of the same age group 1.15 ± 1.86 ($P = 0.003$).

No differences were found between the three groups in requirement for the transfusion ($P = 0.70$; Table 3).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients in each study group.

	Group I (n = 54)	Group II (n = 53)	Group III (n = 52)	P-value
Age (years)	65 ± 11	65 ± 10	65 ± 12	0.87
Sex (male/female)	38/16	38/15	40/12	0.73
EuroSCORE	7.0 ± 4.8	6.6 ± 3.07	7.2 ± 4.83	0.99
NYHA grades—no. (%)				
I	2 (3.74)	1 (1.9)	4 (7.7)	0.28
II	22 (40.7)	16 (30.8)	26 (50)	
III	29 (44.4)	29 (55.8)	18 (34.6)	
IV	6 (11.1)	6 (11.3)	4 (7.7)	
Surgical procedure—no. (%)				0.33
Coronary	19 (35.2)	21 (39.6)	28 (53.8)	
Valvular	29 (53.7)	25 (47.2)	18 (34.6)	
Mixed	6 (11.1)	7 (13.2)	6 (11.5)	
24-h postoperative bleeding (ml)	665 ± 534	604 ± 455	609 ± 310	0.54

NYHA: New York Heart Association.

Finally, no difference were found in Hb between groups at discharge analysing separately patients with ($P = 0.96$) and without blood transfusion ($P = 0.71$).

DISCUSSION

The main findings of the present study were that the administration of oral or intravenous iron did not significantly increase Hb levels, from the preoperative period to 1 month post-discharge. Nor did it reduce blood transfusion requirements.

This means that early postoperative treatment with intravenous iron does not appear to accelerate early recovery from postoperative anaemia after cardiac surgery. These findings are consistent with those of previously published studies [13, 16–18].

We found no important adverse effects or benefit in Group III (oral iron), in accordance with other studies [19]. However, Sowade et al. [20] showed that intravenous erythropoietin (EPO) in combination with oral FE^{2+} given 14 days before surgery increases Hb in patients undergoing cardiac surgery. This was probably due to the concomitant treatment regime administered long enough before surgery to exert a beneficial effect. However, the cost of EPO, and the difficulty of implementing this regime makes it complicated to justify in our routine practice. Intravenous iron has been successfully used to treat acute anaemia in postpartum and orthopaedic surgery [13], but not in cardiac surgery [13, 17, 21]. Intravenous iron sucrose has also been shown to safely increase Hb in patients with chronic heart failure [22].

We did not find adverse effects in the group receiving intravenous iron supplementation, or increased infection rate, indicating that it is a safe therapy for use in the postoperative setting. This finding confirms those of other studies [23].

Initially, intravenous iron increases ferritin, but this increase is transitory, as previously reported. The subsequent significant decrease is explained by the iron consumption necessary for

Table 2: Haematological parameters at different postoperative periods per study group.

	Group I (n = 54)	Group II (n = 53)	Group III (n = 52)	P-value
Haemoglobin (g/dl)				
Baseline	14.0 ± 1.63	13.7 ± 1.46	14 ± 1.35	0.62
Entry operating room	12.7 ± 1.64	12.6 ± 1.70	12.8 ± 1.29	0.82
Exit operating room	10.5 ± 1.39	10.7 ± 1.41	10.5 ± 1.56	0.22
ICU admission	10.6 ± 1.53	10.6 ± 1.57	10.5 ± 1.50	0.74
ICU discharge	10.0 ± 1.23	10.0 ± 1.01	10.2 ± 1.34	0.59
At hospital discharge	11.1 ± 1.52	11.0 ± 1.28	11.0 ± 1.44	0.96
One month after discharge	12.7 ± 1.40	12.4 ± 1.27	12.3 ± 1.15	0.32
Immature reticulocyte fraction				
Preoperative (Day 1)	0.34 ± 0.68	0.35 ± 0.70	0.33 ± 0.67	0.63
At discharge (around Day 10)	0.48 ± 0.10	0.43 ± 0.08	0.44 ± 0.07	0.04
One month after discharge	0.37 ± 0.05	0.37 ± 0.05	0.36 ± 0.06	0.81
Reticulocyte count percentage				
Preoperative (Day 1)	1.4 ± 0.60	1.5 ± 0.93	1.4 ± 0.59	0.87
At discharge (around Day 10)	1.8 ± 0.75	1.7 ± 0.71	1.5 ± 0.44	0.059
One month after discharge	1.4 ± 0.58	1.2 ± 0.45	1.2 ± 0.53	0.26
Serum ferritin (ng/ml)				
Preoperative (Day 1)	276 ± 186*	229 ± 211*	169 ± 127*	0.02
At discharge (around Day 10)	1321 ± 495**	541 ± 471**	485 ± 331**	<0.001
One month after discharge	670 ± 367	212 ± 147	319 ± 222	<0.001

*Comparison (within groups) between Day 1 and Day 10. $P < 0.110$.

**Comparison (within groups) between Day 10 vs. at discharge. $P < 0.001$.

Table 3. Transfusion requirements (RBC units/percentage) per study group and number of patients transfused (percentage)

	Group I (n = 54)	Group II (n = 53)	Group III (n = 52)	P-value
Transfusions ^a (blood units per patient)				0.84
In the operating room	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.18
In the ICU	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.56
In the cardiac ward	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.38
Global blood transfusions (units/patient)-no. (%)				0.7
0	34 (63)	26 (49.1)	26 (50.0)	
1	11 (20.4)	16 (30.0)	16 (30.6)	
2	5 (9.3)	4 (7.5)	7 (13.5)	
3	2 (3.7)	3 (5.7)	2 (3.8)	
4	2 (3.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	
5	0 (0)	1 (1.9)	1 (1.9)	
Number of patients transfused-no. (%)	20 (37)	27 (51)	26 (50)	0.18
In the operating room	8 (14.8)	6 (11.3)	6 (11.5)	
In the ICU	14 (26)	23 (43.4)	21 (40.4)	
In the cardiac ward	3 (5.6)	5 (9.4)	6 (11.5)	

RBC, red blood cells.

^aBlood transfusions are expressed with the median (percentile 25th-75th).

erythropoiesis. In patients without iron supplementation, ferritin was lower than in those with supplementation. This is explained by the well-known state of functional iron deficiency induced by accelerated erythropoiesis associated with acute anaemia [7, 10].

The significant elevation in IRF observed in patients receiving intravenous iron compared with those who received placebo and oral supplementation reflects the erythropoiesis process [20].

As reported by other authors, we observed a rapid increase in the RBCs as from the first day after the injection of intravenous iron, which peaked on Day 5; parenteral iron may act by treating functional iron deficiency and/or by increasing endogenous EPO synthesis [18, 24, 25].

We did not find differences between groups in the number of transfused patients or the number of blood units required per patient, as reported elsewhere [22]. As a result of these findings, iron supplementation no longer forms part of the postoperative treatment plan in our CPB patients.

Study limitations

As a limitation, the interval between iron administration and surgery was only 5-6 days, which may influence the magnitude of the effect of iron supplementation. But frequently, that waiting time is the bigger one to delay the main cardiothoracic procedures. In addition, assessment at 30 days may be premature from the point of view of long-term patient recovery, but our particular concern is early recovery from anaemia and reduced transfusion

requirements. A 30-day period of iron (intravenous or specially oral treatment) supplementation could conceivably show more positive results. A new design may include a long preoperative period of receiving iron treatment.

There were more patients undergoing valve procedures than coronary procedures in the two treatment groups, where theoretically there could be more damage to red cells.

With respect to the power of this study, the sample size and the Hb levels at 1 month after discharge (shown in Table 2), to reach a power of 80% with a 95% confidence level (one-tailed), 247 patients per group would be needed to demonstrate a difference between Groups I and II; 128 patients per group to demonstrate a difference between Groups I and III and 2043 patients per group to demonstrate a difference between Groups II and III.

CONCLUSION

This study showed that postoperative intravenous iron administration offers excellent bioavailability as shown by significantly increased IRF and serum ferritin. However, it failed to show any beneficial effects on the correction of anaemia after cardiac surgery.

We found no reduction in blood transfusion requirements between the three groups.

The findings of the present study are consistent with those of other authors who found no evidence for the effectiveness of iron supplementation to correct anaemia after cardiac surgery. Although the findings of this study were negative, it presents important data that may help in the search for new and effective strategies to avoid anaemia and transfusions after open heart surgery.

Randomized studies with longer iron treatment time and/or larger doses before surgery, given by different pathways, are required to confirm the results of this study.

Conflict of interest: none declared.

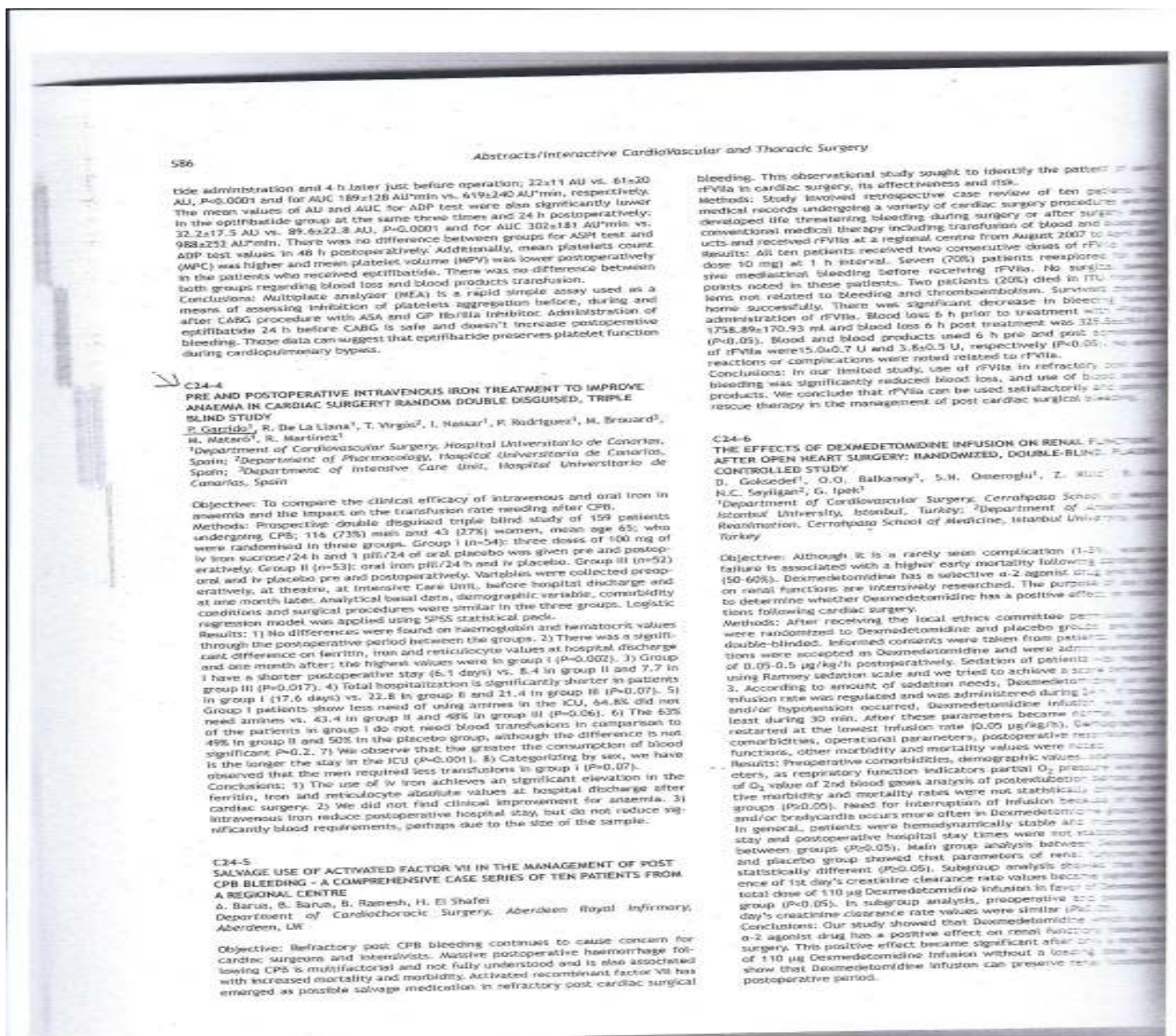
REFERENCES

- Butler J, Becker G, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:533-9.
- Huyzen RJ, van Geven W, Wei F, Stellingmaer P, Boonstra PW, Gu Y, et al. In vitro effect of hemodilution on activated clotting time and high-dose thrombin time during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;62:533-7.
- Boyle E, Vetter E, Spies B. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the procoagulant response. *Ann Thorac Surg* 1996;62:549-1557.
- Loel Noval S, Rincon-Ferrari MD, Garcia Canal A, Herrero Avilés A, Camacho Larena P, Garrido-Montoro J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001;119:1461-8.
- Reddy SM, Talwar S, Velupatham O, Pong Chande P, Mallik V, Jha RJ, et al. Multi-modality blood conservation strategy in open-heart surgery: an audit. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;9:480-3.
- Goldberg M. Erythropoiesis, erythropoietin and iron metabolism in elective surgery: preoperative strategies for avoiding allogenic blood exposure. *Am J Surg* 1995;170:537-43.
- Silverberg DS, Laina A, Peter G, Kaplan E, Lovi BA, Frank N, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;27:234-8.
- Rohling BG, Ziemerman AP, Breyman C. Intravenous versus oral iron supplementation for preoperative stimulation of haemoglobin synthesis

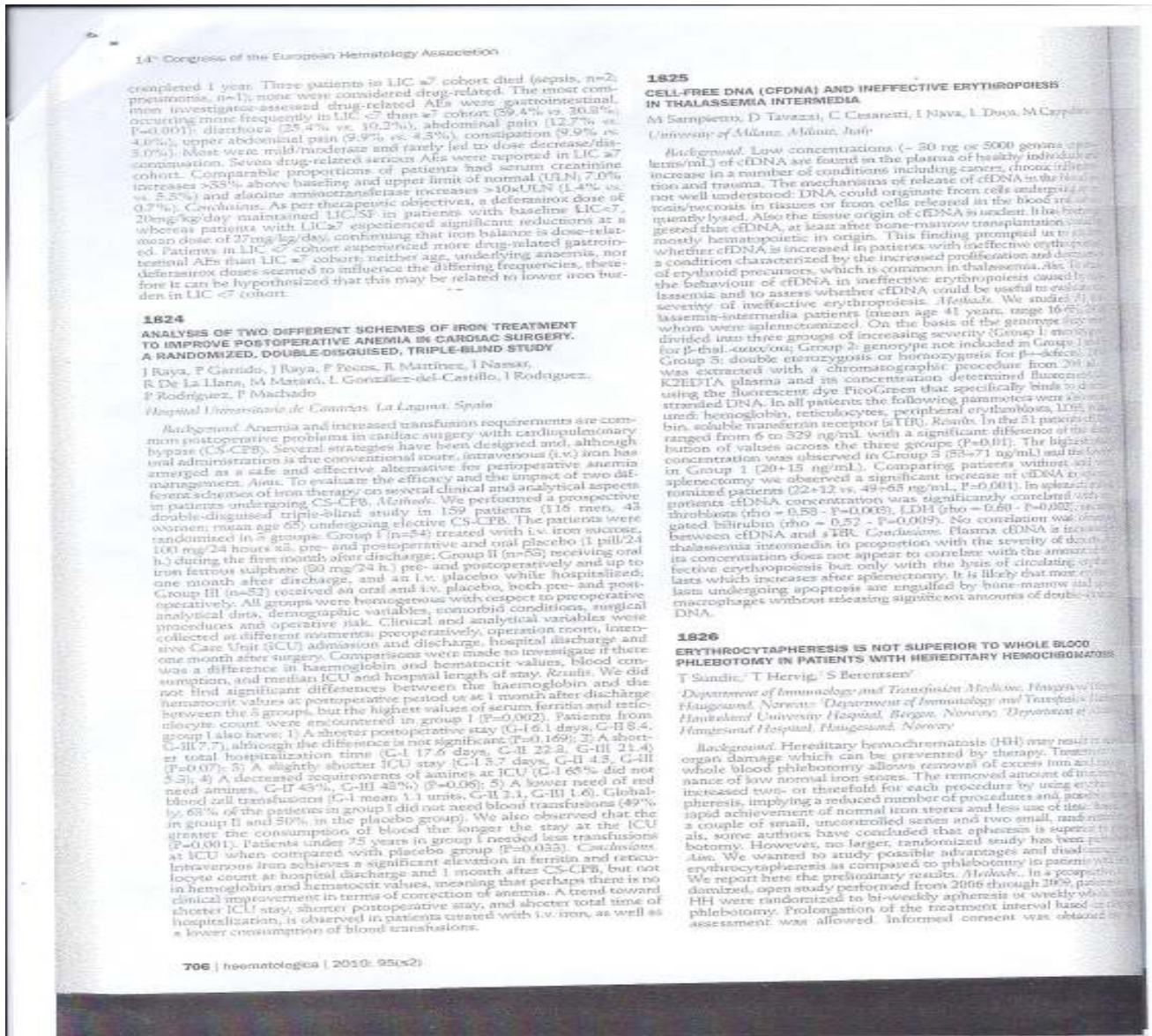
- using recombinant human erythropoietin. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:497-500.
- [9] Schäfer RM, Schoeller L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:9-12.
- [10] Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S61-6.
- [11] Berni P. Perioperative intravenous iron therapy: Transfusion alternatives. *Transfus Med* 1999;4:35-8.
- [12] Berniere J, Dehulst JP. Le fer intraveineux dans le traitement des anémies postopératoires dans la chirurgie du rachis de l'adulte et de l'adolescent. *Rev Chir Orthopod* 1998;84:319-22.
- [13] Küher A, Leske J, Moser R, Rumpold-Seldinger G, Tudor IC, Snyder Ramos SA et al. Impact of postoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007;116:471-5.
- [14] Berni P, Muñoz M, García-Escá JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Postoperative anemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100:599-604.
- [15] Gupta A. Pathogenesis of anaphylactoid reactions to intravenous iron. *Am J Kidney Dis* 2000;35:360-3.
- [16] Berni P, Muñoz M, García Escá JA, Thomas D, Maniatis A, Linden V. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100:599-604.
- [17] Alayash-Jobara SN, Bekhty GS, Achouh PE, Vezgi AG, Haddad FA, Hayek GM et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:69-63.
- [18] Karakasi K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quarr I, You TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anaesth* 2006;53:11-9.
- [19] Crosby L, Palanski WA, Cotington E, Crook B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Heart Lung* 1994;23:493-5.
- [20] Sawicki D, Messinger D, Franke W, Semadeni B, Feigsta P, Wank H. The evaluation of efficacy of oral iron supplementation during treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Haematol* 1998;60:252-9.
- [21] Muñoz M, Leif-Nielsen B. Intravenous iron in cardiac surgery. *Scand J Hematol* 2006;43(suppl 6):86-9.
- [22] Bolger AP, Bartlett FR, Pennoors HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:225-7.
- [23] Torres S, Kuo YH, Morik K, Nelson R, Holtz JB, Davis JM. Intravenous iron following cardiac surgery does not increase the infection rate. *Surg Infect* 2004;7:61-6.
- [24] Alton N. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:664-8.
- [25] Huk S, Durandy Y. Post-haemodilution anaemia in paediatric cardiac surgery: benefit of intravenous iron therapy. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:262-5.

Publicaciones en congresos

1. P. Garrido, R de la Llana, T Virgós, I Nassar, P Rodríguez, M Brouard, M Mataró, R Martínez. Pre and Postoperative intravenous iron treatment to improve anaemia in cardiac surgery? Random double disguised, double blind study. En: 6th Congress of Update in Cardiology and cardiovascular Surgery-Heart and Health Foundation of Turkey (HHFT). Izmir, Turkey; Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2010. p. S86.



2. J Raya, P Garrido, P Pecos, R Martínez, I Nassar, R de la Llana, M Mataró, L González-Castillo, I. Rodríguez, P. Rodríguez, P. Machado. Analysis of two different schemes of iron treatment to improve postoperative anaemia in cardiac surgery. A randomized, double-disguised, double blind study. En: 14th Congress of the European Hematology Association. Barcelona: Official Organ of the European Hematology Association; 2010.p. 706.



completed 1 year. Three patients in LIC ≥ 7 cohort died (sepsis, $n=2$; pneumonia, $n=1$); none were considered drug-related. The most common investigator-assessed drug-related AEs were gastrointestinal, most frequently in LIC < 7 cohort (59.4% vs. 30.3%), occurring more frequently in LIC < 7 cohort (30.2%), abdominal pain (12.7% vs. $P < 0.001$), diarrhoea (2% vs. 4%), abdominal pain (12.7% vs. 4.0%), upper abdominal pain (9.9% vs. 4.5%), constipation (9.9% vs. 3.0%). Most were mild/moderate and rarely led to dose decrease/discontinuation. Seven drug-related serious AEs were reported in LIC ≥ 7 cohort. Comparable proportions of patients had serum creatinine increases $> 50\%$ above baseline and upper limit of normal (ULN) (7.0% vs. 5.5%) and alanine aminotransferase increases $> 10 \times \text{ULN}$ (1.4% vs. 0.7%). **Conclusions:** As per therapeutic objectives, a dermatologic dose of 20 mg/kg/day maintained LIC ≥ 7 in patients with baseline LIC < 7 . 20 mg/kg/day maintained LIC ≥ 7 experienced significant reductions at a weekly dose of 27 mg/kg/day, confirming that iron balance is dose-related. Patients in LIC < 7 cohort experienced more drug-related anaemia, not transfusion doses seemed to influence the differing frequencies, therefore it can be hypothesized that this may be related to lower iron burden in LIC < 7 cohort.

1824
ANALYSIS OF TWO DIFFERENT SCHEMES OF IRON TREATMENT TO IMPROVE POSTOPERATIVE ANEMIA IN CARDIAC SURGERY. A RANDOMIZED, DOUBLE DISGUISED, TRIPLE-BLIND STUDY

J Raya, P Garrido, J Raya, P Pecos, R Martínez, I Nassar, R De La Llana, M Mataró, L González-del-Castillo, I Rodríguez, P Rodríguez, P Machado

Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain

Background: Anaemia and increased transfusion requirements are common postoperative problems in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CS-CPB). Several strategies have been designed and, although oral administration is the conventional route, intravenous (i.v.) iron has emerged as a safe and effective alternative for postoperative anaemia management. **Aims:** To evaluate the efficacy and the impact of two different schemes of iron therapy on several clinical and analytical aspects in patients undergoing CS-CPB. **Methods:** We performed a prospective, double-disguised, triple-blind study in 159 patients (116 men, 43 women; mean age 65) undergoing elective CS-CPB. The patients were randomized in 3 groups: Group I ($n=54$) treated with i.v. iron sucrose, 100 mg/24 hours x8, pre- and postoperative and oral placebo (1 pill/24 h) during the first month after discharge; Group II ($n=52$) receiving oral iron heptasulfate (20 mg/24 h) pre- and postoperative and up to one month after discharge, and an i.v. placebo while hospitalized; Group III ($n=53$) received an oral and i.v. placebo, both pre- and postoperative. All groups were homogeneous with respect to preoperative analytical data, demographic variables, comorbid conditions, surgical procedures and operative risk. Clinical and analytical variables were prospectively and objectively collected at preoperative, operation room, intensive Care Unit (ICU) admission and discharge, hospital discharge and one month after surgery. Comparisons were made to investigate if there was a difference in haemoglobin and hematocrit values, blood consumption, and median ICU and hospital length of stay. **Results:** We did not find significant differences between the haemoglobin and the hematocrit values at postoperative period or at 1 month after discharge between the 3 groups, but the highest values of serum ferritin and reticulocyte count were encountered in group I ($P=0.002$). Patients from group I also have: 1) A shorter postoperative stay (G-I 6.1 days, G-II 8.4, G-III 7.7), although the difference is not significant ($P=0.169$); 2) A shorter total hospitalization time (G-I 17.6 days, G-II 22.8, G-III 21.4) ($P=0.07$); 3) A slightly shorter ICU stay (G-I 3.7 days, G-II 4.5, G-III 3.2); 4) A decreased requirements of amines at ICU (G-I 65% did not need amines, G-II 45%, G-III 42%) ($P=0.06$); 5) A lower need of red blood cell transfusions (G-I mean 1.1 units, G-II 2.1, G-III 1.6). Globally, 68% of the patients in the placebo group. We also observed that the in group II and 59% in the placebo group. We also observed that the patients in group I did not need blood transfusions (49% vs. $P < 0.001$). Patients under 75 years in group I needed less transfusions at ICU when compared with placebo group ($P=0.025$). **Conclusions:** Intravenous iron solutions a significant elevation in ferritin and reticulocyte count at hospital discharge and 1 month after CS-CPB, but not in hemoglobin and hematocrit values, meaning that perhaps there is no clinical improvement in terms of correction of anaemia. A trend toward shorter ICU stay, shorter postoperative stay, and shorter total time of hospitalization, is observed in patients treated with i.v. iron, as well as a lower consumption of blood transfusions.

1825
CELL-FREE DNA (cfDNA) AND INEFFECTIVE ERYTHROPOIESIS IN THALASSEMIA INTERMEDIA

M Saripetto, D Tavazzi, C Cesarotti, I Nava, I Doria, M Cappelli, University of Milan, Milan, Italy

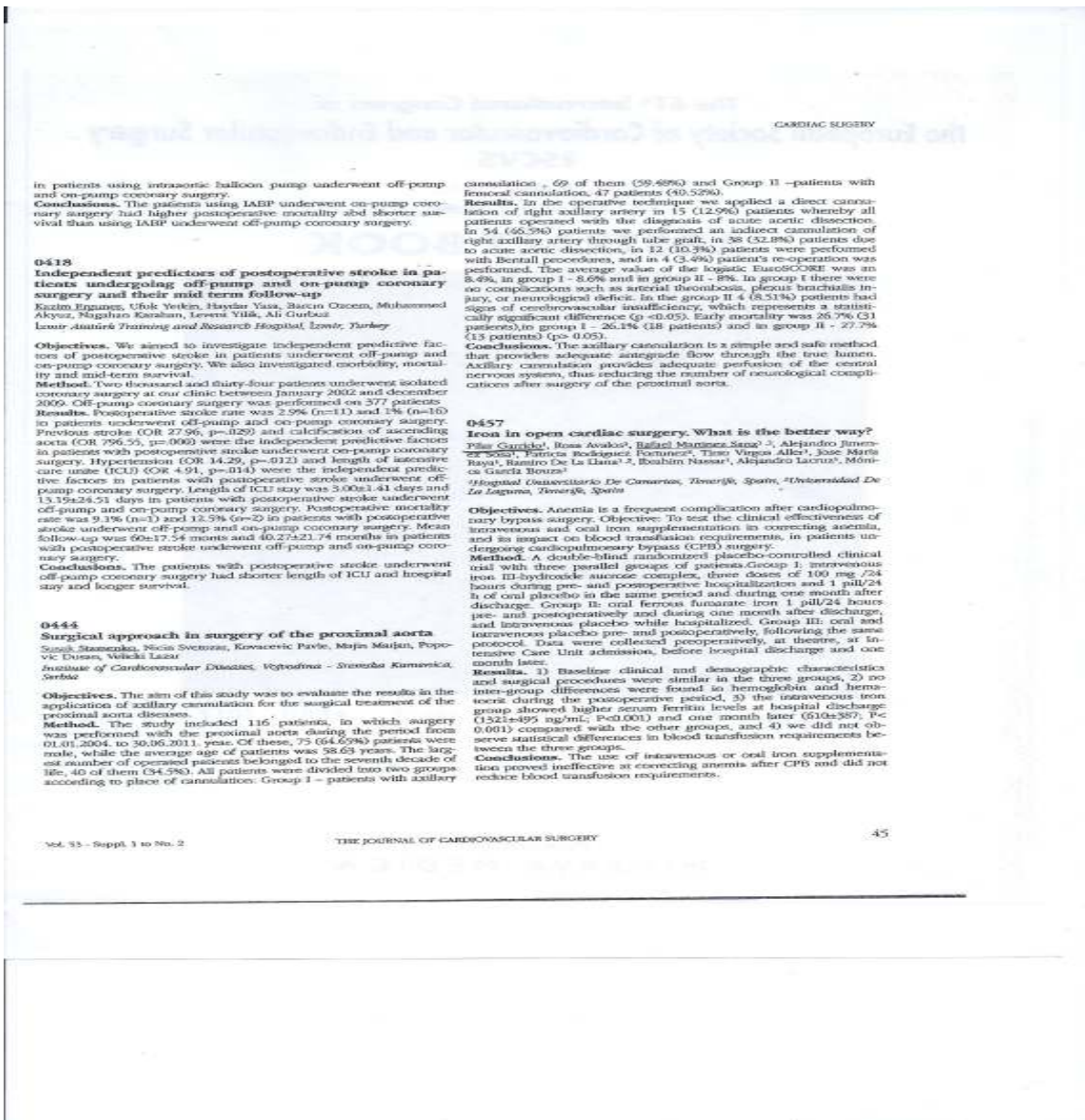
Background: Low concentrations (< 30 ng or 5000 genome equivalents/ml) of cfDNA are found in the plasma of healthy individuals, increase in a number of conditions including cancer, chronic inflammation and trauma. The mechanisms of release of cfDNA in the blood are not well understood: DNA could originate from cells undergoing necrosis/necrosis in tissues or from cells released in the blood and subsequently lysed. Also the tissue origin of cfDNA is unclear. It has been mostly hematopoietic in origin. This finding prompted us to evaluate whether cfDNA is increased in patients with ineffective erythropoiesis, a condition characterized by the increased proliferation and death of erythroid precursors, which is common in thalassemia. **Aim:** To evaluate the behaviour of cfDNA in ineffective erythropoiesis caused by thalassemia and to assess whether cfDNA could be useful to evaluate the severity of ineffective erythropoiesis. **Methods:** We studied 51 thalassemia-intermedia patients (mean age 41 years, range 16-75), 23 of whom were splenectomized. On the basis of the genotype severity we divided into three groups of increasing severity (Group I: mild genotype for β -thal- $\alpha\alpha/\alpha\alpha$; Group 2: genotype not included in Group 1 and Group 3: double heterozygous for β -thal- $\alpha\alpha$). In Group 1 and Group 2, K562/TA plasma and its concentration determined fluorescence using the fluorescent dye FicoGreen that specifically binds to double stranded DNA. In all patients the following parameters were determined: hemoglobin, reticulocytes, peripheral erythroblasts, LDH, transferrin receptor (sTfR). **Results:** In the 51 patients, cfDNA concentration ranged from 6 to 329 ng/ml with a significant difference of the distribution of values across the three groups ($P < 0.01$). The highest concentration was observed in Group 3 (53-77 ng/ml) and the lowest in Group 1 (20-15 ng/ml). Comparing patients without splenectomy we observed a significant increase of cfDNA in splenectomized patients (22-12 vs. 49-68 ng/ml, $P=0.041$). In splenectomized patients cfDNA concentration was significantly correlated with reticuloblasts ($\rho = 0.53$, $P=0.003$), LDH ($\rho = 0.69$, $P=0.002$), transferrin receptor ($\rho = 0.52$, $P=0.009$). No correlation was observed between cfDNA and sTfR. **Conclusions:** Plasma cfDNA is increased in thalassemia intermedia in proportion with the severity of ineffective erythropoiesis but only with the lysis of circulating erythroblasts which increases after splenectomy. It is likely that most erythroblasts undergoing apoptosis are engulfed by bone-marrow and macrophages without releasing significant amounts of double-stranded DNA.

1826
ERYTHROCYTAPHERESIS IS NOT SUPERIOR TO WHOLE BLOOD PLEBOTOMY IN PATIENTS WITH HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS

T Sandvik, T Herwig, S Berentsen, Department of Immunology and Transfusion Medicine, Høgskolelaboratoriet, Høgskolen, Norway; Department of Immunology and Transfusion Medicine, Høgskolen, Norway; Department of Immunology and Transfusion Medicine, Høgskolen, Norway; Department of Immunology and Transfusion Medicine, Høgskolen, Norway

Background: Hereditary hemochromatosis (HH) may result in organ damage which can be prevented by therapy. Treatment with whole blood phlebotomy allows removal of excess iron and maintenance of low normal iron stores. The removed amount of iron is increased two- or threefold for each procedure by using erythrocytapheresis, implying a reduced number of procedures and, probably, rapid achievement of normal iron stores and less use of time. **Aims:** To compare erythrocytapheresis as compared to phlebotomy in patients with HH. **Methods:** We report here the preliminary results. **Results:** In a prospective, randomized, open study performed from 2006 through 2009, patients with HH were randomized to bi-weekly apheresis or weekly whole blood phlebotomy. Prolongation of the treatment interval based on clinical assessment was allowed. Informed consent was obtained from

3. Pilar Garrido, Rosa Avalos, Rafael Martínez Sanz, Alejandro Jimenez Sosa, Patricia Rodríguez Fortúnez, Tirso Virgós Aller, Jose María Raya, Ramiro de la Llana, Ibrahim Nassar, Alejandro Lacruz, Mónica García Bouza. Iron in open cardiac surgery. What is the better way?. En: 61st International Congress of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery (ESCVS). Dubrovnik (Croatia). Official Organ of the European Society of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery; 2012.p. 45.



in patients using intracoronary balloon pump underwent off-pump and on-pump coronary surgery.
Conclusions. The patients using IABP underwent on-pump coronary surgery had higher postoperative mortality and shorter survival than using IABP underwent off-pump coronary surgery.

04518
Independent predictors of postoperative stroke in patients undergoing off-pump and on-pump coronary surgery and their mid term follow-up

Kazim Ergonen, Ufuk Yekim, Haydar Yasa, Ilacim Ozcan, Muhamed Akyc, Nigihan Karahan, Levent Yildiz, Ali Ciftci, Lezir Altunak Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Objectives. We aimed to investigate independent predictive factors of postoperative stroke in patients underwent off-pump and on-pump coronary surgery. We also investigated morbidity and mid-term survival.

Method. Two thousand and thirty-four patients underwent isolated coronary surgery at our clinic between January 2002 and December 2009. Off-pump coronary surgery was performed on 377 patients.
Results. Postoperative stroke rate was 2.9% (n=11) and 1% (n=16) in patients underwent off-pump and on-pump coronary surgery. Previous stroke (OR 27.96, p=.029) and calcification of ascending aorta (OR 7.96, p=.006) were the independent predictive factors in patients with postoperative stroke underwent on-pump coronary surgery. Hypertension (OR 14.29, p=.012) and length of intensive care unit (ICU) (OR 4.91, p=.014) were the independent predictive factors in patients with postoperative stroke underwent off-pump coronary surgery. Length of ICU stay was 3.00±1.81 days and 13.19±28.51 days in patients with postoperative stroke underwent off-pump and on-pump coronary surgery. Postoperative mortality rate was 9.1% (n=1) and 12.5% (n=2) in patients with postoperative stroke underwent off-pump and on-pump coronary surgery. Mean follow-up was 90±77.54 months and 40.27±21.74 months in patients with postoperative stroke underwent off-pump and on-pump coronary surgery.
Conclusions. The patients with postoperative stroke underwent off-pump coronary surgery had shorter lengths of ICU and hospital stay and longer survival.

0444
Surgical approach in surgery of the proximal aorta

Sreck Stamatovic, Nicas Svetozar, Kovacevic Pavle, Maja Marjan, Popovic Dusan, Velicki Laza Institute of Cardiovascular Diseases, Vojvodina - Svetozar Karamirski, Serbia

Objectives. The aim of this study was to evaluate the results in the application of axillary cannulation for the surgical treatment of the proximal aorta diseases.

Method. The study included 116 patients, in which surgery was performed with the proximal aorta during the period from 01.01.2004. to 30.06.2011. year. Of these, 73 (64.69%) patients were male, while the average age of patients was 58.63 years. The largest number of operated patients belonged to the seventh decade of life, 40 of them (34.58%). All patients were divided into two groups according to place of cannulation: Group I - patients with axillary

cannulation - 69 of them (59.48%) and Group II - patients with femoral cannulation, 47 patients (40.52%).

Results. In the operative technique we applied a direct cannulation of right axillary artery in 15 (12.9%) patients whereby all patients operated with the diagnosis of acute aortic dissection. In 54 (46.5%) patients we performed an indirect cannulation of right axillary artery through tube graft, in 38 (32.8%) patients due to acute aortic dissection, in 12 (10.3%) patients were performed with Bentall procedures, and in 4 (3.4%) patients re-operation was performed. The average value of the logistic EuroSCORE II was an 8.4%, in group I - 8.6% and in group II - 8%. In group I there were no complications such as arterial thrombosis, plecus brachialis injury, or neurological deficit. In the group II 4 (8.51%) patients had signs of cerebrovascular insufficiency, which represents a statistically significant difference (p<0.05). Early mortality was 26.7% (31 patients), in group I - 26.1% (18 patients) and in group II - 27.7% (13 patients) (p>0.05).

Conclusions. The axillary cannulation is a simple and safe method that provides adequate antegrade flow through the true lumen. Axillary cannulation provides adequate perfusion of the central nervous system, thus reducing the number of neurological complications after surgery of the proximal aorta.

0457
Iron in open cardiac surgery. What is the better way?

Pilar Garrido, Rosa Avalos, Rafael Martínez Sanz, Alejandro Jimenez Sosa, Patricia Rodríguez Fortúnez, Tirso Virgós Aller, Jose María Raya, Ramiro De La Llana, Ibrahim Nassar, Alejandro Lacruz, Mónica García Bouza

Hospital Universitario De Canarias, Tenerife, Spain, Universidad De La Laguna, Tenerife, Spain

Objectives. Anemia is a frequent complication after cardiopulmonary bypass surgery. Objective: To test the clinical effectiveness of intravenous and oral iron supplementation in correcting anemia, and its impact on blood transfusion requirements, in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) surgery.

Method. A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial with three parallel groups of patients. Group I: intravenous iron III-hydroxide sucrose complex, three doses of 100 mg /24 hours during pre- and postoperative hospitalization and 1 pill/24 hours of oral placebo in the same period and during one month after discharge. Group II: oral ferrous fumarate iron 1 pill/24 hours pre- and postoperatively and during one month after discharge, and intravenous placebo while hospitalized. Group III: oral and intravenous placebo pre- and postoperatively, following the same protocol. Data were collected prospectively, at theatre, at Intensive Care Unit admission, before hospital discharge and one month later.

Results. 1) Baseline clinical and demographic characteristics and surgical procedures were similar in the three groups, 2) no inter-group differences were found in hemoglobin and hematocrit during the postoperative period, 3) the intravenous iron group showed higher serum ferritin levels at hospital discharge (1321±495 ng/ml; P<0.001) and one month later (610±387; P<0.001) compared with the other groups, and 4) we did not observe statistical differences in blood transfusion requirements between the three groups.

Conclusions. The use of intravenous or oral iron supplementation proved ineffective at correcting anemia after CPB and did not reduce blood transfusion requirements.

Otras publicaciones

El presente ensayo ha sido registrado con el Current Controlled Trials number: **NCT01078818** y publicado en la web de dicho portal [Oral and intravenous iron in patients ostoperative cardiovascular surgery under extracorporeal circulation.].

Oral and Intravenous Iron in Patients Postoperative Cardiovascular Surgery Under Ext... Page 1 of 4

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Total record 1 of 3 for: pilar garrido
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Oral and Intravenous Iron in Patients Postoperative Cardiovascular Surgery Under Extracorporeal Circulation

This study has been completed.

Sponsor:
Fundación Canaria Rafael Clavijo para la Investigación Biomédica

Information provided by:
Fundación Canaria Rafael Clavijo para la Investigación Biomédica

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01078818

First received: March 1, 2010
Last updated: March 2, 2010
Last verified: May 2007
[History of Changes](#)

[Full Text View](#) | [Tabular View](#) | [No Study Results Posted](#) | [Disclaimer](#) | [How to Read a Study Record](#)

Purpose

Anaemia is a common postoperative problem of cardiovascular surgery after cardiopulmonary bypass (CPB). Because of this the need for hemoderived blood transfusions is high. The purpose of this study was to compare the clinical efficacy of intravenous and oral iron in anaemia and the impact of the iron on the transfusion rate in postoperative cardiovascular surgery under extracorporeal circulation.

Condition	Intervention	Phase
Anaemia	Drug: IV trivalent saccharose hydroxide ferrous Drug: Oral ferrous fumarate Drug: Oral and intravenous Placebo	Phase 4

Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized
Endpoint Classification: Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)
Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Phase IV, Unicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Comparaty Study of Intravenous and Oral Iron vs Placebo in Patient Under Extracorporeal Circulation in Cardiovascular Surgery

Resource links provided by NLM:

MedlinePlus related topics: Anemia | Blood Transfusion and Donation | Iron

Drug information available for: Folic acid | Ferrous Fumarate | Iron sucrose

U.S. FDA Resources

Further study details as provided by Fundación Canaria Rafael Clavijo para la Investigación Biomédica:

Primary Outcome Measures:

- Haemoglobin and Hematocrit values [Time Frame: 2 years] [Designated as safety issue: Yes]
The objective was to compare the clinical efficacy of intravenous and oral iron in anaemia and the impact on the transfusion rate needing in Cardiovascular surgery under cardiopulmonary bypass

Secondary Outcome Measures:

- need for hemoderived blood transfusions, postoperative stay and hospital costs [Time Frame: 2 years] [Designated as safety issue: No]
The objective was to compare the clinical efficacy of intravenous and oral iron in anaemia and the impact on the transfusion rate needing in Cardiovascular surgery under cardiopulmonary bypass

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01078818?term=pilar+garrido&rank=1> 06/10/2012

Enrollment: 159
 Study Start Date: May 2007
 Study Completion Date: May 2009
 Primary Completion Date: May 2009 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
Experimental: IV trivalent saccharose hydroxide ferrous	Drug: IV trivalent saccharose hydroxide ferrous Preoperative Period 5-10 days 200 mg Iron iv (Venofer®) in 200cc physiologic solution /24-48h x 3 doses + 1 oral placebo /24h Postoperative Period 1-3weeks 200 mg Iron iv (Venofer®) in 200cc physiologic solution/24-48h x 3 doses + 1 oral placebo /24h One month Follow-up 1 month 1 oral placebo /24h Other Name: Venofer
Active Comparator: Oral ferrous fumarate	Drug: Oral ferrous fumarate 200cc physiologic solution iv placebo /24-48h x 3 doses + 1 oral iron tablet/24h (Ferrogradumet®) Postoperative Period: 200cc physiologic solution iv placebo /24-48h x 3 doses + 1 oral iron tablet/24h (Ferrogradumet®) One month Follow-up: 1 oral iron tablet/24h Ferrogradumet Other Name: Oral ferrous fumarate
Placebo Comparator: Oral and intravenous Placebo	Drug: Oral and intravenous Placebo Preoperative Period: 1 oral placebo/24h Postoperative Period: 200cc physiologic solution iv placebo /24-48h x 3 doses + 1 oral placebo/24h One month Follow-up: 1 oral placebo/24h Other Name: Oral and intravenous Placebo

Detailed Description:

Prospective double dummy triple blind study of 159 patients undergoing CPB; randomised in 3 groups treated with iron intravenously (iv) (group I), with iron orally (group II) controlled with placebo (group III). Patients from group I were treated with iv iron sucrose , three doses of 100 mg of iv iron every 24 hours during postoperative hospitalization and 1 pill/24 h of oral placebo during the first month after discharge. Group II was programmed to receive 1 iron pill orally every 24 hours pre and postoperatively and up to one month after discharge and a placebo while hospitalized. Group III was programmed to receive an oral and iv placebo pre and postoperatively.

Variables were collected preoperatively, at operation room and at Intensive Care Unit admission and discharge, at postoperative floor discharge and at one month after surgical discharge.

Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 75 Years
 Gender Eligible for Study: Both
 Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Men and women ≥ 18 years of age
- Patients subject to elective cardiac surgery under extracorporeal circulation
- Patients without previous anaemia, susceptible of treatment
- Patients without need of blood transfusion preoperative
- Patients providing written informed consent
- Patients who are able to complete all study visits per protocol

Exclusion Criteria:

- Patients subject to elective cardiac surgery, but without extracorporeal circulation
- Patients who were treated with fibrinolytic therapy 48 hours before the surgery
- Patients with history of impaired renal function, (e.g., calculated creatinine clearance <50 mL/min/1.73 m2)
- Patients operated of active endocarditis
- Redo-surgery patients
- Women who are pregnant or lactating
- Patients with clinical of digestive bleeding
- Patients with vitamin B12 deficit
- Patients with ferropenic anaemia
- Patients with clinical history of asthma or allergy
- Patients with active infection

- Patients who are included in another clinical study
- Patients with hepatic disease
- Patients with history of allergy to iron
- Patients unlikely to adhere to protocol follow-up

► **Contacts and Locations**

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT01078818

Locations

Spain

Hospital Universitario de Canarias
Tenerife, Santa Cruz de Tenerife, Spain, 38320

Sponsors and Collaborators

Fundación Canaria Rafael Clavijo para la Investigación Biomédica

Investigators

Study Director: **Pilar Garrido, MD** Hospital Universitario de Canarias

► **More Information**

Publications:

Rauzer JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. *Ann Intern Med.* 1975 Oct;83(4):519-27. Review.

Huayan RJ, van Oerssen W, Wei F, Stellingwerf P, Boonstra PW, Gu YJ. In vitro effect of hemodilution on activated clotting time and high-dose thrombin time during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998 Aug;62(2):533-7.

Kirklin JW. Open-heart surgery at the Mayo Clinic. The 20th anniversary. *Mayo Clin Proc.* 1990 May;65(5):339-41. No abstract available.

Chenoweth DE, Cooper SW, Hugel TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med.* 1991 Feb 28;324(9):497-503.

Rauzer J, Rauzer GM, Wladyski R. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):882-9. Review.

Fisher G, Gallimore MJ, Heller W, Hoffmeister HE. Aprotinin in cardiopulmonary bypass—effects on the Hageman factor (FXIII)—Kallikrein system and blood loss. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1992 Feb;3(1):98-104.

Boyle EM Jr, Lille ST, Albano E, Clawes AW, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: atherosclerosis. *Ann Thorac Surg.* 1997 Mar;63(3):895-94. Review.

[No authors listed] Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med.* 1987 Jul 23;317(4):249-51. No abstract available.

Bracey JW, Radovanovic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, Radovanovic B, McAllister HA Jr, Cockey DA. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion.* 1998 Oct;38(10):1070-7.

Fahrbach S, Kowalek EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron sucrose, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial.* 2000 Nov; Dec;13(6):353-4. Review.

Rohling RG, Zimmermann AP, Breymann C. Intravenous versus oral iron supplementation for preoperative stimulation of hemoglobin synthesis using recombinant human erythropoietin. *J Hematother Stem Cell Res.* 2000 Aug;9(4):497-500.

Modi-Jebars SN, Sletsky GS, Achouh PE, Yazig AG, Hickel FX, Heyek GM, Antaki MC, Jebars VA. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Feb;18(1):9-13.

Goodnough LT, Blikoe B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood.* 2000 Aug 1;96(3):823-33. Review.

Andrés MC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1995 Dec 23;341(26):1995-95. Review. No abstract available. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Feb 3;342(5):364.

Responsible Party: Pilar Garrido Martín MD, Fundación Canaria Rafael Clavijo para la Investigación Biomédica
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01078818 [History of Changes](#)
Other Study ID Numbers: Tratamiento con hierro/2007
Study First Received: March 1, 2010
Last Updated: March 2, 2010
Health Authority: Spain, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Keywords provided by Fundación Canaria Rafael Clavijo para la Investigación Biomédica:

Cardiac surgery
Extracorporeal circulation
Anemia
Intravenous iron
Oral iron

Additional relevant MeSH terms:

Anemia
Hematologic Diseases
Ferrous fumarate
Iron
Trace Elements

Micronutrients
Growth Substances
Physiological Effects of Drugs
Pharmacologic Actions

ClinicalTrials.gov processed this record on October 04, 2012