

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Ciencias Clínicas

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN FASE IV, DOBLE CIEGO Y DOBLE ENMASCARADO, CON TRES GRUPOS PARALELOS PARA COMPARAR LA EFICACIA DEL USO DE HIERRO INTRAVENOSO VERSUS HIERRO ORAL Y PLACEBO, EN CIRUGÍA CARDÍACA: ANALISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR VERSUS POR PROTOCOLO

Autor

Miguel Ángel Pico Picos

Directora

Dra. Pilar Garrido Martín

Codirectores

Dr. Rafael Martínez Sanz

Dra. Patricia M^a Rodríguez Fortúnez

Dr. Cipriano Carlos Abad Vázquez

Las Palmas de Gran Canaria

2015

**DR. OCTAVIO LUIS PEREZ LUZARDO SECRETARIO
DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

CERTIFICA,

Que el Consejo de Doctores del Departamento en su sesión de fecha 3 de noviembre de 2015, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Ensayo clínico aleatorizado en fase IV, doble ciego y doble enmascarado, con tres grupos paralelos para comparar la eficacia del uso de hierro intravenoso versus hierro oral y placebo, en cirugía cardíaca: Análisis por intención de tratar versus por protocolo" presentada por el doctorando D. Miguel Ángel Pico Picos y dirigida por la Dra. Dña. Pilar Garrido Martín, Dr. D. Rafael Martínez Sanz, Dra. Doña. Patricia M^a Rodríguez Fortúnez y Dr. D. Cipriano Carlos Abad Vázquez.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 6 del Reglamento para la elaboración, defensa, tribunal y evaluación de tesis doctorales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 3 de noviembre de dos mil quince.



Anexo II

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Departamento/Instituto/Facultad **CIENCIAS CLÍNICAS**

Programa de doctorado **CANCER: BIOLOGIA Y CLÍNICA**

Título de la Tesis

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN FASE IV, DOBLE CIEGO Y DOBLE ENMASCARADO, CON TRES GRUPOS PARALELOS PARA COMPARAR LA EFICACIA DEL USO DE HIERRO INTRAVENOSO VERSUS HIERRO ORAL Y PLACEBO, EN CIRUGÍA CARDÍACA: ANALISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR VERSUS POR PROTOCOLO

Tesis Doctoral presentada por D. **MIGUEL ÁNGEL PICO PICOS**

Dirigida por la Dra. **PILAR GARRIDO MARTÍN**

Codirigida por el Dr. **RAFAEL MARTÍNEZ SANZ**

Codirigida por la Dra. **PATRICIA MARÍA RODRÍGUEZ FORTÚNEZ**

Codirigida por el Dr. **CIPRIANO CARLOS ABAD VÁZQUEZ**

La Directora

El Codirector

La Codirectora

Dra. Pilar Garrido Martín

Dr. Rafael Martínez Sanz

Dra. Patricia María Rodríguez Fortúnez

El Codirector

El Doctorando

Dr. Cipriano Carlos Abad Vázquez

D. Miguel Ángel Pico Picos

Las Palmas de Gran Canaria, a 03 de Noviembre de 2015

Agradecimientos

A mis padres, por todo el esfuerzo y sacrificio realizado durante tantos años para proporcionarme una buena formación académica. Por haberme enseñado que con humildad, respeto, trabajo, perseverancia e ilusión se puede conseguir todo lo que te propongas en la vida pero, principalmente, por todo el cariño y amor que me han dado durante todos estos años y a quienes debo todo en esta vida.

A mi hermano, por todos los buenos momentos que hemos vivido.

A mis directores de tesis, por haberme dado la oportunidad de participar en este proyecto y poder aprender de su valía profesional. En especial a Patricia, porque además de directora es, ante todo, una gran amiga. Y a Pilar, por todo el tiempo, apoyo y dedicación que me ha brindado.

A todos y cada uno de los profesores, tutores y compañeros que han contribuido en mi formación personal y profesional y que me han enseñado a levantarme después de cada tropiezo.

A mis amigos, por formar parte de mi vida y por estar presentes tanto en los buenos como en los malos momentos.

A todos los profesionales que han hecho posible este estudio y, sobre todo, a los pacientes que han participado, a los que considero principales protagonistas y parte más importante.

A Marisa, mi segunda madre, por su gran corazón.

A mi mujer, Arancha, la persona más importante de mi vida, por su apoyo incondicional, por sus consejos siempre certeros, por saber lo que necesito en cada momento.

Dedicatoria

A mi mujer, Arancha

A mis padres

Índice

Índice

	Página
I. Listado de abreviaturas	1
II. Introducción	3
1. Circulación extracorpórea (CEC).....	4
1.1. Alteraciones de la hemostasia inducida por CEC	6
1.1.1. Trombopenia	6
1.1.2. Alteraciones de la función plaquetaria	7
1.1.2.1. Activación de las plaquetas	8
1.1.2.2. Pérdida de glucoproteínas de membrana	9
1.1.2.3. Efecto de la plasmina	10
1.1.3. Alteraciones de la coagulación	10
1.1.4. Fibrinólisis y coagulopatía de consumo	11
2. Anemia en cirugía	12
3. Manejo del sangrado postquirúrgico en cirugía cardíaca	13
3.1. Manejo farmacológico del sangrado	15
3.2. Terapia transfusional	17
3.2.1. Concentrado de hematíes	17
3.2.2. Plaquetas	18
3.2.3. Plasma fresco congelado	18
3.2.4. Concentrado de factores protrombínicos	18
3.2.5. Crioprecipitados	19
4. Metabolismo del hierro: Regulación y eritropoyesis	19
4.1. Absorción del hierro	20
4.2. Transporte y almacenamiento	20
4.3. Eritropoyesis	21
4.4. Recaptación	21
4.5. Regulación	22
5. Terapia con hierro en cirugía	23
5.1. Hierro oral	24
5.2. Hierro intravenoso	25

6. Modalidades de análisis de los ECRs	27
III. Justificación del ensayo	32
IV. Objetivos e hipótesis	35
1. Objetivos	35
1.1. Objetivo principal	35
1.2. Objetivos secundarios	35
2. Hipótesis de trabajo	36
V. Material y métodos	38
1. Tipo de ensayo	38
2. Fármacos a estudio	38
2.1. Fármaco en estudio: hidroxido de hierro trivalente (III), Venofer®.....	38
2.2. Fármaco control: sulfato de hierro II (Ferrogradumet®)	39
2.3. Placebo intravenoso	39
2.4. Placebo oral	39
3. Grupos de tratamiento	40
4. Variables de valoración	41
4.1. Variable principal	41
4.2. Variables secundarias	41
4.3. Variables recogidas	41
4.3.1. Período preoperatorio	41
4.3.2. Quirófano	42
4.3.3. Unidad de cuidados intensivos	43
4.3.4. Planta (postoperatorio)	43
4.3.5. Consulta	43
5. Selección y retirada de pacientes	44
5.1. Criterios de inclusión	44
5.2. Criterios de exclusión de pacientes previos a la incorporación al ensayo...	44
5.3. Criterios previstos de retirada de pacientes del estudio	45
6. Procedimiento de aleatorización y codificación de los pacientes	46
7. Cronología del estudio	47
8. Control y manipulación de los fármacos del estudio	48
9. Evaluación del cumplimiento terapéutico	49

10. Notificación de acontecimientos adversos	49
11. Análisis estadístico	51
11.1. Estimación del tamaño muestral	51
11.2. Hipótesis del estudio.....	51
11.3. Análisis de datos	52
12. Tratamiento y archivo de los datos	52
12.1. Cumplimentación y archivado de los Cuadernos de Recogida de datos..	52
12.2. Archivadores del promotor e investigador	53
12.3. Control de calidad de los datos	54
VI. Resultados	56
1. Análisis descriptivo	58
1.1. Parámetros clínico-demográficos basales	58
1.2. Parámetros de valoración de riesgo quirúrgico	60
1.3. Parámetros analíticos basales	62
1.4. Parámetros de quirófano	65
1.5. Parámetros analíticos y de estancia en UVI	68
1.6. Parámetros al alta hospitalaria	72
1.7. Parámetros analíticos en consulta	76
2. Valoración de la corrección de la anemia postoperatoria	79
2.1. Evolución de los niveles de hemoglobina y hematocrito	79
2.2. Evolución de los parámetros reticulocitarios	83
2.3. Evolución de los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo del hierro	90
2.4. Evolución de parámetros hematológicos y bioquímicos	97
2.5. Evolución del porcentaje de pacientes no anémicos.....	103
3. Valoración del sangrado	105
4. Valoración de las transfusiones sanguíneas	105
5. Valoración de las complicaciones infecciosas y exitus	109
6. Valoración de la estancia hospitalaria postoperatoria	111
VII. Discusión	114
1. Evaluación de los niveles de hemoglobina y hematocrito	114

2. Evaluación de los parámetros reticulocitarios	116
3. Evaluación de los parámetros del metabolismo del hierro	117
4. Evaluación de los pacientes no anémicos	118
5. Evaluación de los requerimientos transfusionales	118
6. Evaluación de las complicaciones infecciosas y éxitus	120
7. Evaluación de la estancia postoperatoria	121
8. Limitaciones del ensayo	123
VIII. Conclusiones	125
IX. Bibliografía	127
X. Anexos	140
Anexo I: Consentimiento informado.....	140
Anexo II: Hoja de información para el paciente	141
Anexo III: Formulario de notificación de sospecha de reacción adversa	147
Anexo IV: Cuaderno de recogida de datos.....	153
Anexo V: Ficha técnica de Venofer®	161
Anexo VI: Ficha técnica de Ferogradumet®	170
XI. Publicaciones	178

I. Listado de abreviaturas

- **ADP:** Adenosín Difosfato
- **AEC:** Anemia de Enfermedad Crónica
- **AEE:** Agentes Estimulantes de Eritropoyesis
- **APTT:** Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
- **ATC:** *Anatomical Therapeutical Chemical*
- **BCP:** Bypass Cardiopulmonar
- **BTG:** β -Trombomodulina
- **CEC:** Circulación Extracorpórea
- **CONSORT:** *Consolidated Standards of Reporting Trials*
- **COT:** Cirugía Ortopédica y Traumática
- **CPMP:** *Committee for Proprietary Medicinal Products*
- **CRD:** Cuaderno de Recogida de Datos
- **DcytB:** Citocromo Duodenal B
- **DLP:** Dislipemia
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **DMT-1:** Transportador de Metales Divalentes
- **EC:** Ensayo Clínico
- **ECR:** Ensayo Clínico Randomizado
- **EPO:** Eritropoyetina
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **FE:** Fracción de Eyección.
- **Fe:** Hierro
- **FRI:** Fracción de Reticulocitos Inmaduros
- **FvW:** Factor de von Willebrand
- **Hb:** Hemoglobina
- **HCPI:** Proteína Transportadora de Hemo

- **HTA:** Hipertensión Arterial
- **Hto:** Hematocrito
- **IC:** Índice Cardíaco
- **IL-6:** Interleucina 6
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **IPR:** Índice de Producción Reticulocitaria
- **IR:** Insuficiencia Renal
- **IRVS:** Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas
- **ITT:** Intención de Tratar
- **ITTm:** Intención de Tratar modificado
- **iv:** Intravenoso
- **MCEC:** Microcircuitos de CEC.
- **NHC:** Número de Historia Clínica.
- **NYHA:** *New York Heart Association*
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PCP:** Presión Capilar Pulmonar
- **PCR:** Proteína C Reactiva
- **PF4:** Factor Plaquetario 4
- **PGE₁:** Prostaglandina E₁
- **PP:** Por Protocolo
- **[RBC]:** Concentrado de Hematíes
- **rhEPO:** Eritropoyetina Recombinante Humana
- **SRE:** Sistema Retículo Endotelial
- **SRIS:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- **t_{1/2}:** Vida Media
- **TAS:** Tensión Arterial Sistólica
- **TCA:** Tiempo de Coagulación Activado
- **TSA:** Transfusión Sanguínea Alogénica
- **TxB₂:** Tromboxano B₂

II. Introducción

Introducción

La cirugía cardíaca, como el resto de modalidades de cirugía mayor, provoca una disminución de los niveles de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) causando anemia en un alto porcentaje de los pacientes.

El empleo de la circulación extracorpórea, ha supuesto un gran avance en este tipo de cirugía, aunque induce un descenso más importante de estos parámetros hematológicos.

1.- CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC)

La circulación extracorpórea ó “bypass cardiopulmonar” (BCP), es un procedimiento mecánico que permite que la sangre se desvíe del corazón y pulmones hacia la máquina de CEC, la cual realiza las funciones de estos órganos de manera artificial, permitiendo la parada del corazón necesaria para la realización de los diferentes procedimientos que abarca la cirugía cardíaca.

La sangre es desviada durante el retorno venoso sanguíneo, por gravedad, desde las venas centrales hacía un reservorio en la máquina de CEC. Desde este reservorio, la sangre pasa al oxigenador, donde se produce el intercambio gaseoso y desde aquí, es dirigida a una bomba externa. La bomba impulsa la sangre oxigenada por compresión peristáltica y tangencial con la tensión equivalente a la existente en las grandes arterias, incorporándose de nuevo a la circulación general a través de la aorta, completándose el circuito y permitiendo que la sangre llegue al resto del organismo.

Por consiguiente, la CEC crea un circuito sanguíneo paralelo que permite mantener el flujo sanguíneo sistémico, la oxigenación y la ventilación mientras el corazón está en asistolia o no es capaz de generar un gasto cardíaco normal y los pulmones no pueden realizar el intercambio gaseoso debido a una perfusión inadecuada. La

anticoagulación con heparina y posterior neutralización con protamina es la práctica habitual para establecer y revertir la fluidez de la sangre.

La CEC presenta importantes diferencias respecto a la circulación natural, como son el flujo no pulsátil, el traumatismo de los componentes sanguíneos sobre las superficies artificiales del circuito y la derivación de la función pulmonar.

La CEC requiere una serie de actuaciones encaminadas a minimizar los efectos adversos que este procedimiento puede condicionar, como son:

a) La anticoagulación:

El contacto de la sangre con las superficies artificiales de la máquina de CEC, induce una “respuesta inflamatoria sistémica”(1) que conlleva una activación de la coagulación, efecto que se contrarresta en gran medida con la heparinización del circuito. Sin embargo, a pesar de esta neutralización con heparina, se producen alteraciones de la hemostasia que, en ocasiones, tienen relevancia clínica. La incidencia de complicaciones hemorrágicas postquirúrgicas continúa siendo elevada, situándose alrededor del 5% (2).

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

b) La hemodilución:

Antes del inicio de la CEC, la bomba extracorpórea requiere el cebado de los circuitos. El llenado de los mismos, se realiza con soluciones cristaloides (glucosa al 5%, solución fisiológica o Ringer lactato) o coloides (albúmina, dextrano y plasma)

que serán responsables de la hemodilución de los componentes celulares y humorales sanguíneos, reduciendo el valor del Hto del paciente hasta valores comprendidos entre el 20 y 30%. De esta forma, se consigue mitigar el riesgo de complicaciones tromboembólicas y mejorar la microcirculación. En contraposición, la hemodilución incrementa el agua extracelular y el líquido intersticial, que deberán ser eliminados tras la cirugía para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico.

c) La hipotermia:

La hipotermia, inducida es la aplicación terapéutica del frío que consiste en disminuir la temperatura corporal central por debajo de 35°C, es muy utilizada en el ámbito de la cirugía cardíaca.

La aplicación de esta técnica permite el enlentecimiento de los procesos metabólicos del organismo que va unido a una considerable disminución de las necesidades energéticas que favorecen el descenso de la frecuencia cardíaca. Además, se produce un desplazamiento de la curva de disociación de la Hb hacia la izquierda, variación en la solubilidad de los gases y pH sanguíneos, aumento de la viscosidad de la sangre y una supresión generalizada de la cascada de la coagulación y aumento del tiempo de coagulación activado (TCA) debido a los anticoagulantes utilizados y predisposición al desarrollo de arritmias. Asimismo, se requiere menor cantidad de anestésicos y reduce la respuesta antiinflamatoria que se produce después de la CEC.

1.1 Alteraciones de la hemostasia inducida por CEC

El bypass cardiopulmonar (BCP) induce una coagulopatía secundaria a hemodilución. Además, provoca una “respuesta inflamatoria sistémica” durante el contacto de la sangre y elementos celulares con el circuito extracorpóreo que conduce a una coagulopatía caracterizada por coagulación microvascular con consumo de elementos y factores de la coagulación, disfunción plaquetaria y fibrinólisis (6).

1.1.1. Trombopenia

El descenso del número de plaquetas es habitual como consecuencia del empleo de la CEC en cirugía cardíaca. Generalmente, el recuento de plaquetas disminuye un 50% durante la primera hora del bypass manteniéndose en estos rangos, al menos, durante las primeras 48 horas tras la cirugía (2).

Durante los primeros minutos de la CEC, se produce un descenso en el número de plaquetas que puede alcanzar entre 30 y 50%, cuya causa principal sería la hemodilución, alcanzando una tercera parte de los valores basales al final de la intervención (7). Esta disminución a lo largo de toda la intervención parece ser proporcional al tiempo de CEC. La heparinización es otra de las causas de trombopenia, afectando el 30-40% de los pacientes, es de origen autoinmune y está mediada por IgG circulante que se fija a las plaquetas provocando su agrupamiento y posterior destrucción (8), aunque tiene baja repercusión clínica.

El grado en la que se produce la trombopenia tiene una causa multifactorial en la que están implicados: la duración del bypass, el tipo de bomba utilizada, el tipo de oxigenador, la solución usada para la hemodilución, la velocidad de flujo y la hipotermia durante el procedimiento (9).

Otras causas como son: la formación de trombos intravasculares y la adhesión de las plaquetas a la superficie del circuito, también tienen un papel importante. Se cree, que la pérdida de glucoproteínas de membrana que sucede por efecto de algunas proteasas durante el bypass, estimula la eliminación de las plaquetas por el sistema retículo endotelial (SRE), disminuyendo su vida media. De hecho, es bien conocido que el tratamiento *in vitro* de las plaquetas con proteasas determina un acortamiento de la vida de las mismas (10). El efecto protector de un inhibidor de las proteasas como la aprotinina confirma indirectamente esta hipótesis (11).

1.1.2. Alteraciones de la función plaquetaria

La disfunción transitoria de las plaquetas que ocurre durante la CEC, se puede considerar como la limitación más importante y frecuente de la hemostasia (12,13), y

se considera la causa más determinante de un eventual sangrado excesivo en el período perioperatorio, estando más relacionada con el sangrado postquirúrgico que durante la intervención (8).

Este proceso aparece prematuramente durante el bypass, y empeora gradualmente con la duración de la CEC. La prolongación del tiempo de hemorragia que se produce, es muy elevado en relación a la disminución del número de plaquetas y se acompaña, de una disminución progresiva de la agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (ADP) y colágeno, pudiendo alcanzarse un tiempo de hemorragia superior a los 30 minutos, a las 2 horas del inicio de la CEC (2).

A diferencia de lo que ocurre con la trombopenia, las alteraciones de la función plaquetaria se restablecen más rápidamente, con normalización del tiempo de hemorragia entre las 2 y 12 horas tras la finalización de la cirugía (2,8).

Varios autores sugieren que las alteraciones de la funcionalidad de las plaquetas en el transcurso de la CEC se deben a causas como: la activación transitoria de las plaquetas, de manera similar al “estado refractario” inducido in vitro por el ADP (14), la pérdida temporal o modificación de las glucoproteínas de membrana con función de receptores (15,16) y el efecto inhibitorio de la plasmina (17).

1.1.2.1 Activación de las plaquetas

La CEC causa un incremento progresivo de los niveles plasmáticos y urinarios de varios indicadores bioquímicos de activación plaquetaria, incluyendo el factor plaquetario 4 (PF4), la β -trombomodulina (BTG) (2) y tromboxano B₂ (TxB₂) (18), proteínas plaquetarias específicas de los gránulos α , y la recíproca depleción de su contenido plaquetario.

Las concentraciones de PF4 y BTG se normalizan paralelamente a la normalización del tiempo de hemorragia, a las 2-4 horas tras finalizar la CEC debido a que presentan una vida media (t_{1/2}) de 15 y 100 minutos respectivamente. Por el contrario, la repleción de los gránulos α plaquetarios se produce más lentamente, a pesar de la normalización de la función plaquetaria (2). Estos datos son indicativos

que la depleción de los gránulos α plaquetarios y la disfunción plaquetaria son consecuencias independientes de la CEC. Por otra parte, se evidencia la relación de causalidad entre la CEC y la activación plaquetaria, dado que la infusión de inhibidores de prostaglandinas como la prostaciclina en el oxigenador, preserva la capacidad funcional de las plaquetas (14).

Sin embargo, en otros estudios no se evidencia esta relación entre la CEC y la activación plaquetaria (15), aunque esta divergencia de resultados puede estar vinculada a los diferentes marcadores de activación plaquetaria utilizados.

1.1.2.2 Pérdida de glucoproteínas de membrana

La disfunción plaquetaria después de la CEC, también se ha atribuido a la depleción o modificación temporal de algunos componentes funcionales de la membrana de las plaquetas (9). En varios estudios se han observado cambios en las glucoproteínas de superficie de las plaquetas en circulación, que pueden causar una disminución intrínseca de las principales glucoproteínas de membrana (GPIb, GPIIb y GPIIIa), incrementándose el riesgo de sangrado o trombosis (15,16,19).

El complejo glucoproteico (GPIb-IX) formado en la superficie de la membrana plaquetaria, constituye el lugar de unión para el factor de von Willebrand (FvW). Esta unión es fundamental en el proceso de adhesión de las plaquetas al subendotelio del vaso dañado (20), y para el establecimiento de una agregación plaquetaria estable y sólida en las condiciones de flujo existente *in vivo* (21).

La integrina α IIb β 3, también denominada complejo glucoproteico GPIIb-IIIa, es el componente proteico más abundante en la superficie de las plaquetas y principal receptor del fibrinógeno, aunque también puede unirse a otras proteínas adhesivas (fibronectina, FvW y vitronectina). Esta unión entre la integrina α IIb β 3 y las proteínas adhesivas es vital para el proceso de agregación plaquetaria, y también está implicada en el proceso de adhesión y extensión (22). La CEC disminuye el número de receptores del fibrinógeno (integrina α IIb β 3) y la capacidad de unión del fibrinógeno a los mismo, efecto que se previene con la infusión de prostaglandina E1

(PGE₁) en el circuito (23), y no se altera la afinidad del fibrinógeno por su receptor (19).

Varios mecanismos, solos o en combinación, se postulan como responsables de estas anomalías. El trauma mecánico producido por las fuerzas de cizallamiento o por el contacto con las superficies artificiales del circuito y las turbulencias originadas en el interior del circuito, pueden originar una fragmentación de la membrana plaquetaria con pérdida de receptores de superficie (15). Por otra parte, la liberación de plasmina durante la CEC contribuye a la disfunción plaquetaria debido a una proteólisis de GPIb de la membrana, que está asociada con una supresión de la capacidad de las plaquetas para aglutinarse en presencia de FvW y ristocetina (24).

1.1.2.3. Efecto de la plasmina

Además de su implicación en la proteólisis de GPIb, la plasmina ejerce su inhibición sobre la función plaquetaria, al menos en parte, bloqueando la movilización del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de membrana (25).

1.1.3 Alteraciones de la coagulación

La concentración plasmática de los factores I (Fibrinógeno), II, VII, IX y X, así como el plasminógeno se encuentra disminuida de manera proporcional a la hemodilución, mientras que el factor V experimenta un descenso más acusado de lo que cabría esperar por efecto de la hemodilución, posiblemente relacionado con su interacción con plaquetas activadas u otros factores que tienen lugar durante la CEC. Entre las 12- 24 horas tras la cirugía, las concentraciones plasmáticas de todos ellos recuperan sus niveles basales. Por otra parte, la concentración del factor VIII permanece invariable (2).

Los niveles de FvW decrecen durante el bypass, efecto no relacionado con la hemodilución, pero se mantienen por encima de los valores considerados normales para el mantenimiento de la hemostasia (26), y su actividad funcional, medida como cofactor de la ristocetina, está incrementada (27). Algunos autores han demostrado que la proporción del incremento de los multímeros de FvW de alto peso molecular

durante la cirugía de revascularización, así como la rapidez de aparición en la circulación general, sugiere su liberación de los gránulos α de las plaquetas más que la síntesis de *novo* de estas proteínas. Después de la cirugía, la concentración total de FvW se incrementa por su naturaleza de reactante de fase aguda, así como la concentración de sus multímeros de bajo peso molecular (26).

1.1.4 Fibrinólisis y coagulopatía de consumo

Los factores activados de la fase de contacto (XII, XI, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular), activan el sistema fibrinolítico mediante la síntesis de plasmina y la producción de bradicinina (28). Asimismo, la fibrinólisis puede iniciarse por la liberación de sustancias activadoras del plasminógeno desde la superficie pleural, pericárdica y del periostio tras la esternotomía (29). Los efectos de la hiperfibrinólisis pueden deberse a la hemodilución con soluciones no sanguíneas o a una inadecuada heparinización.

Tanto los niveles plasmáticos de fibrinógeno, plasminógeno, antitrombina III y antiplasmina disminuyen durante el bypass, principalmente debido a hemodilución, retornando a sus valores basales a las 12-24 horas tras la cirugía (9).

Aunque la coagulopatía de consumo no es habitual, existen circunstancias como shock cardiogénico, sepsis o politraumatismo severo que pueden causarla (9).

2.- ANEMIA Y CIRUGÍA

El término anemia, fue definido globalmente por la OMS en 1968 como niveles de Hb menores a 13 g/dL en varones y menores a 12 g/dL en mujeres no gestantes, constituyendo una de las patologías más prevalentes a nivel mundial, alcanzando una prevalencia del 17 al 63% en población mayor de 65 años, y representa una entidad especialmente habitual en pacientes quirúrgicos (del 5 al 80%) (30-36).

La proporción de pacientes de edad avanzada programados para cirugía mayor está aumentando progresivamente, por lo que la anemia preoperatoria es una entidad bastante frecuente, constituyendo uno de los factores más predisponentes para recibir

transfusión sanguínea alogénica (TSA) (37,38), la cual se asocia a mayor incidencia de infección postquirúrgica, mayor estancia hospitalaria (39) y puede contribuir a un aumento de morbi-mortalidad (38,40,41).

La anemia perioperatoria en este tipo de pacientes tiene un origen multifactorial y puede ser debida a pérdidas sanguíneas, causas nutricionales, anemia de enfermedad crónica (AEC) (enfermedades inflamatorias, neoplasias), por la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la propia cirugía o por una combinación de estas (42,43). Se ha relacionado la anemia con un aumento de morbi-mortalidad postoperatoria y disminución de la calidad de vida después de una cirugía mayor. La corrección de la misma mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes (44).

La anemia postoperatoria, que está presente en más del 90% de los pacientes sometidos a cirugía mayor (44), está principalmente causada por pérdidas perioperatorias, pero puede verse agravada por una eritropoyesis ineficaz debido a una respuesta inflamatoria que provoca una disminución de la disponibilidad del hierro (Fe) almacenado en el SRE (45-47). Este proceso, induce un estado de hipoferronemia en presencia de unas adecuadas reservas de hierro, que se prolonga hasta 6 semanas tras la cirugía, comportándose de manera similar a la causada por la AEC (48,49), por lo que puede considerarse una variante aguda y transitoria de la AEC (49).

En la cirugía cardíaca, es habitual que se produzca un sangrado excesivo. Esto, unido a que en los pacientes con patología cardíaca coexisten factores predisponentes a la anemia preoperatoria, conlleva un incremento de la probabilidad de sufrir anemia postquirúrgica. Ambas situaciones están relacionadas con el incremento de eventos adversos. Además, la cirugía cardíaca desencadena una respuesta inflamatoria en muchos de estos pacientes, que sigue provocando consecuencias clínicas graves, a pesar de los avances en farmacología, tecnología de perfusión, monitorización cardiovascular y técnicas anestésico-quirúrgicas (1).

3.- MANEJO DEL SANGRADO POSTQUIRÚRGICO EN CIRUGÍA CARDÍACA.

Para tratar de minimizar el riesgo de sangrado, es necesario realizar una exhaustiva historia clínica y un examen clínico minucioso para detectar cualquier factor que pueda predisponer al sangrado, es decir, identificación preoperatoria de los pacientes de alto riesgo (edad avanzada, anemia preoperatoria, tamaño corporal pequeño, trombopenia, tratamiento con fármacos antitrombóticos preoperatorios, alteraciones de la coagulación o función plaquetaria, y comorbilidades múltiples), y tomar todas las medidas disponibles para evitar mayor sangrado (50,51).

Se debe suspender la administración de antiagregantes plaquetarios como los inhibidores del receptor P2Y₁₂ de las plaquetas (Ticlopidina, Clopidogrel) al menos 3 días antes de la cirugía y los inhibidores de los receptores de la GPIIb/IIIa (tirofiban, abciximab) se deben suspender 2-4 horas antes de la cirugía (los de acción corta) y por lo menos 12 horas antes los de acción larga (52). Los anticoagulantes cumarínicos (warfarina) deben interrumpirse 2-4 días previos a la cirugía (53). En el caso de cirugía de emergencia, debe evaluarse el beneficio-riesgo en pacientes tratados con este tipo de fármacos.

La cirugía de revascularización sin uso de CEC o con el uso de microcircuitos (MCEC) consigue una reducción significativa del sangrado y de las necesidades transfusionales (54). El empleo de técnicas menos invasivas (como la reparación endovascular de la aorta torácica), junto con reducir al mínimo la medida de la incisión en las técnicas convencionales y evitar la pérdida de sangre alrededor de las cánulas del circuito de CEC, también contribuyen a la disminución del sangrado. El uso de dispositivos de ahorro de glóbulos rojos también permite la conservación de la sangre y la disminución de transfusión de hemoderivados (51).

Los agentes hemostáticos tópicos (Surgicel[®]) ayudan a controlar la hemorragia capilar, venosa o de pequeñas arterias cuando la ligadura u otros métodos de control convencionales son ineficaces. Los selladores tópicos tipo “glues”, se pueden utilizar para ayudar en la reparación en procedimientos de alto riesgo cardíacos y aórticos

complejos, para limitar sangrado en situaciones claves (rotura de pared libre ventricular izquierda y disección aórtica), pero están asociados con complicaciones que limitan su uso en situaciones de menos riesgo. Del mismo modo, los agentes antifibrinolíticos aplicados en la herida quirúrgica después de la CEC, ayudan a limitar el volumen de drenaje torácico y las necesidades de transfusión postoperatoria (51).

El drenaje torácico es el parámetro más importante para el chequeo del sangrado postoperatorio. Se debe valorar el volumen total, el ritmo de drenaje y el aspecto. Además, se deben evaluar parámetros hemodinámicos como el gasto cardíaco y presiones de llenado y los signos clínicos como palidez, auscultación pulmonar, oliguria, mal relleno capilar, etc..., así como los parámetros analíticos y de imagen (estos últimos parámetros más tardíos) (51). Todos estos datos proporcionan la información global para decidir si se debe realizar una reintervención por sangrado excesivo.

La falta de uniformidad a la hora de definir los criterios para establecer la incidencia de sangrado excesivo es el principal problema. Se considera sangrado excesivo a (55):

- La pérdida sanguínea de más de 500 ml (8 ml/Kg) en la 1ª hora, más de 400 mL (7 ml/Kg) en la 2ª hora, más de 300 ml (6 ml/Kg) en la 3ª hora o más de 5 ml/Kg/hora durante las horas posteriores.
- Sangrado total superior a 1000 ml en las primeras 4 horas, más de 200 ml durante 3 horas consecutivas o incremento brusco del sangrado.

Algunos autores, prefieren asociar el sangrado excesivo con el consumo de hemoderivados, estableciendo un punto de corte en la transfusión de 5 unidades de hemoderivados (56) y otros relacionan esta necesidad con una cantidad de sangrado postquirúrgico superior a 1000 ml en las primeras 24 horas (57). En nuestro centro, se ha seguido el protocolo de transfusión masiva en el paciente cardioquirúrgico que define el sangrado masivo como el recambio del 50% de la volemia en 3 horas, necesidad de 3-5 concentrados de hematíes en una hora, situación de shock hemorrágico o sangrado de 4-5 mL/Kg/h o superior.

3.1. Manejo farmacológico del sangrado

Los agentes farmacológicos de uso sistémico que se utilizan para el control del sangrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se pueden englobar en 2 grandes grupos: los que ejercen una **acción procoagulante** como son la desmopresina y el factor VII activado y los que tiene **acción antifibrinolítica** como son los análogos de la lisina (ácido ϵ -aminocaproico y ácido tranexámico) y un inhibidor de las proteasas (aprotinina).

La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina que estimula la liberación endógena de FvW almacenado en los cuerpos de Weibel-Pallade de las células endoteliales, aumentando los niveles del mismo y de factor VIII circulante., que conlleva una potenciación de la hemostasia primaria favoreciendo la adhesión de las plaquetas al endotelio y subendotelio. Asimismo, también se observó un incremento del Factor XII, activador del plasminógeno y del factor VII tras administración de desmopresina (58). Aunque su uso puede ser razonable para atenuar el sangrado en pacientes con disfunción plaquetaria congénita (formas leves de enfermedad de von Willebrand) (59,60), farmacológica (heparina) ó física (hipotermia) en pacientes sometidos a cirugía, reduce ligeramente el sangrado y los requerimientos transfusionales, pero sin reducir la proporción de pacientes que reciben transfusión (60).

El factor VIIa recombinante aprobado inicialmente para tratamiento del sangrado en pacientes con hemofilia, puede tener un uso prometedor en el manejo del sangrado incontrolable después de cirugía de bypass cardiopulmonar (61), pero debería ser usado sólo como último recurso debido a los eventos protrombóticos y la falta de evidencia en la reducción de la mortalidad global (62). Un metaanálisis llevado a cabo por Levi y cols. (63) mostró que el factor VIIa recombinante incrementó el riesgo de trombosis arterial pero no el tromboembolismo venoso.

Los análogos de la lisina inhiben competitivamente los sitios de unión lisina del plasminógeno, inhibiendo de esta manera la activación del plasminógeno a plasmina, y consecuentemente, la lisis de los polímeros de fibrina. Además, el ácido

tranexámico a altas dosis inhibe directamente a la plasmina (59,64). Ambos fármacos, aunque el ácido tranexámico puede ser ligeramente más efectivo que el ácido ε- aminocapróico, han mostrado eficacia en la reducción de la pérdida de sangre cuando se usan profilácticamente en cirugía cardíaca (65). Las convulsiones son el principal efecto adverso atribuido al ácido tranexámico y no se han observado eventos trombóticos después de su utilización (64).

La aprotinina es un inhibidor no específico de serín proteasas, plasmina, tripsina, calicreina, elastasa, uroquinasa y trombina. Sus efectos en la coagulación pueden ser como anticoagulante inhibiendo la vía intrínseca (actuando sobre el factor XII y la trombina) y como procoagulante por su efecto antifibrinolítico (65). Algunos autores le atribuyen propiedades antiinflamatorias (reduce la activación de leucocitos y la liberación de citocinas) después de cirugía de bypass, pero en un meta-análisis llevado a cabo por Brown y cols. no encontraron efectos mediante la medición de proteínas de fase aguda o citocinas proinflamatorias (66). Durante muchos años pareció ser el fármaco ideal para reducir las pérdidas sanguíneas y transfusiones postoperatorias sin efectos secundarios de importancia (67), pero en un estudio observacional realizado por Mangano y cols. informaron un riesgo incrementado de fallo renal y fallo cardíaco en pacientes que recibieron aprotinina (68), datos que se confirmaron en estudio de BART (69).

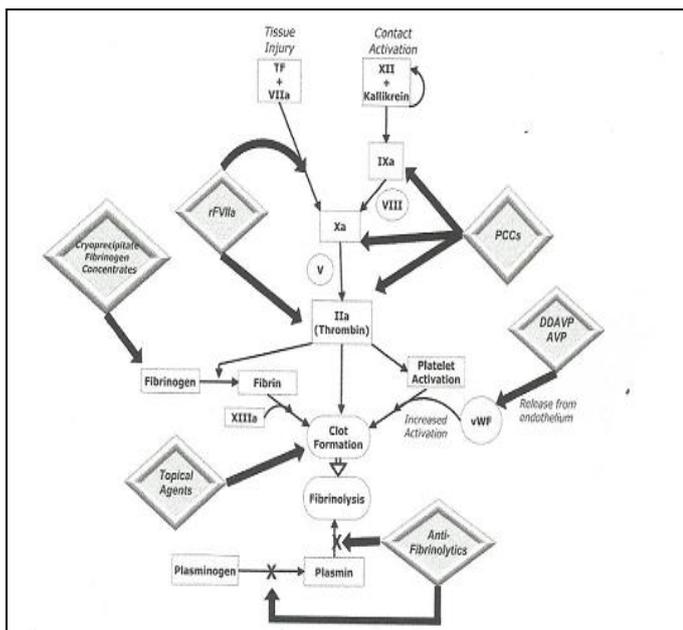


Fig 1: Lugares de acción de los fármacos implicados en el manejo del sangrado. Sniecinski RM y Levy JH. (59).

TF: Factor tisular.

rFVIIa: Factor VII recombinante.

PCCs: Concentrado de complejos protrombóticos.

AVP: Arginina vasopresina

DDAVP: Desmopresina

vWF: Factor von Willebrand

3.2. Terapia transfusional

Durante muchos años se aplicó la regla 10:30 (< 10 g/dL de Hb y $< 30\%$ de Hto) como indicador de transfusión. En los últimos años, la combinación de estrategias mecánicas y farmacológicas, junto con una política transfusional restrictiva en base al estado hemodinámico del paciente y niveles de oxigenación tisular (70), tiene un efecto sumatorio sobre la reducción del sangrado y las necesidades transfusionales. Actualmente, las guías recomiendan un punto de corte para transfusión de 6-7 g/dL de Hb en pacientes con enfermedad cardiovascular, teniendo en cuenta las características del paciente (si hay hemodilución, sangrado activo, etc...) (53,54). En el protocolo transfusional de nuestro centro, está indicada la transfusión de hematíes con niveles de Hb entre < 7 hasta < 9 g/dL en función de la edad y la presencia ó no de cardiopatía isquémica, previa reposición de la volemia con cristaloides. En caso de sangrado activo, mantener cifras entre 8-9 g/dL de Hb en pacientes sin cardiopatía isquémica ni daño neurológico y entre 9-10 g/dL en el caso de que exista al menos uno de los 2 supuestos.

La CEC, como se ha comentado en apartados anteriores, induce un estado de trombopenia y disfunción plaquetaria, que también se produce en estados de hipofibrinogenemia y Hto $< 30\%$. La guía de la asociación americana de banco de sangre (71) sugiere, con un bajo nivel de evidencia, la transfusión de plaquetas en pacientes sometidos a bypass que presentan sangrado perioperatorio con trombocitopenia y/o evidencia de disfunción plaquetaria. De igual manera, la pérdida de factores de coagulación, ya sea por hemodilución o por coagulopatía, puede hacer necesaria la administración de plasma fresco congelado, crioprecipitados o concentrados de factores de coagulación, ante mínimas alteraciones del INR.

3.2.1. Concentrado de hematíes

La finalidad de la transfusión es la de aumentar la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos, y debe realizarse previa reposición de la volemia. Una unidad de concentrado de hematíes contiene entre 160-220 mL de hematíes y 100 mL de conservante, con un hematocrito 55-65% y contenido de Hb de aproximadamente 40

gramos, suficiente para conseguir una elevación media de 1 g/dL de Hb ó 3 puntos porcentuales de Hto. Es necesario tener en cuenta las complicaciones que pueden derivarse de una transfusión masiva, sobre todo la triada acidosis, hipotermia y coagulopatía, que conlleva una alta tasa de mortalidad (72). Si es necesario, el control de la Hb puede realizarse 15 minutos después de finalizada la infusión, en caso de que el paciente esté estable y sin signos de sangrado, el control se realizará 6 horas después de la transfusión.

3.2.2. Plaquetas

La transfusión de pool de plaquetas se realiza para mejorar la hemostasia y prevenir o detener la pérdida de sangre en pacientes con trombopenia o disfunción plaquetaria. Una unidad de pool de plaquetas con un volumen entre 250-300 mL, se obtiene a partir de 4 a 6 donaciones convencionales y contiene aproximadamente 3×10^{11} plaquetas. Los concentrados de plaquetas estándar, contienen aproximadamente 6×10^{10} plaquetas en un volumen entre 20-70 mL, por lo que es necesario la infusión de 1 concentrado por cada 10 kg de peso, consiguiendo elevar la cifra de plaquetas entre 7000 y 10000 plaquetas por unidad transfundida.

3.2.3. Plasma fresco congelado

El tratamiento con plasma está indicado ante la presencia hemorragia o coagulopatía con alteración de la vía intrínseca confirmada con un ratio APTT $> 1,5$ (53,73) ya que contiene concentraciones fisiológicas de la mayoría de los factores de la coagulación. La administración de dosis 15 mL/Kg aumenta entre un 10 y un 20% la concentración de factores. Estos altos volúmenes requeridos de plasma fresco congelado para lograr un efecto hemostático, se han asociado con altas incidencias de efectos adversos como inmunomodulación con subsecuentes infecciones nosocomiales y sepsis, sobrecarga circulatoria y daño pulmonar agudo (74).

3.2.4. Concentrado de factores protrombóticos

El concentrado de factores protrombóticos contiene factores vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) y proteína C y S. Son de elección para revertir

rápidamente el efecto de los anticoagulantes orales (70), además han sido aprobados para el control del sangrado durante la cirugía (75), siendo más seguros y efectivos que el plasma fresco congelado (75,76).

3.2.5. Crioprecipitados

El crioprecipitado es un hemoderivado rico en fibrinógeno, FvW, factor XIII, factor VIII y fibronectina. Fue introducido en terapéutica en la década de los 60, inicialmente para el tratamiento de la hemofilia A y enfermedad de von Willebrand, y posteriormente en la hipofibrogenemia y en la coagulopatía de la uremia. En la actualidad, en los países desarrollados se emplea casi exclusivamente como soporte hemoterápico en la transfusión masiva del paciente politraumatizado o sometido a cirugía cardiovascular, así como en la coagulopatía de la insuficiencia hepática, trasplante hepático y coagulación intravascular diseminada (77).

4.- METABOLISMO DEL HIERRO: REGULACIÓN Y ERITROPOYESIS

El hierro es un elemento esencial para casi la totalidad de los organismos vivos, siendo los estados de oxidación férrico (Fe^{3+}) y ferroso (Fe^{2+}) las formas más comunes en el cuerpo humano (78,79). Es un mineral imprescindible para innumerables funciones biológicas como el transporte y almacenamiento de oxígeno (formando parte de la Hb y mioglobina), la producción de energía, síntesis de ADN, respiración celular y la respuesta inmune celular, entre otras (79-81). Debido a su facilidad para intercambiar electrones, el hierro libre es altamente reactivo y tóxico (81) por lo que la sobrecarga de hierro conduce a la formación radicales libres de oxígeno y peroxidación lipídica en los órganos y tejidos donde se puede depositar, que provocan daños en las proteínas, ADN y membranas celulares que pueden producir la apoptosis celular (78-81), obligando al organismo a una estrecha regulación de su homeostasis (82-84).

El contenido total de hierro de un adulto normalmente alimentado es de 3-5 g (50 mg/Kg), con una distribución heterogénea en el organismo. El hierro se encuentra esencialmente formando parte de la Hb (60-65%) y un 10% en forma de mioglobina

muscular y como constituyente de enzimas y citocromos en otros tejidos. El resto almacenado en hígado, macrófagos del SRE y médula ósea (79,80).

4.1. Absorción del hierro

La dieta normal en países occidentales contiene 15-20 mg de hierro, siendo un 10% hierro hemo (alimentos de origen animal) y un 90% hierro no-hemo (hierro inorgánico), de los cuales se absorben entre 1-2 mg diariamente para compensar las pérdidas que se producen debido a descamación de las células del epitelio intestinal, y otras causas. La absorción de hierro puede incrementarse ante una elevación de la demanda como ocurre durante el embarazo, crecimiento, menstruación y otras situaciones que provoquen una pérdida adicional de sangre (79,80). El hierro no-hemo, se encuentra principalmente en estado oxidado y necesita ser reducido por el citocromo duodenal B (DcytB) antes de ser absorbido en la porción proximal del duodeno a través de una proteína denominada transportador de metales divalentes (DMT-1) (83-85). El mecanismo de absorción intestinal del hierro hemo no está totalmente esclarecido, aunque este papel se le atribuye a una proteína transportadora de hemo (HCP1) (86,87). Una vez en el enterocito, el hierro hemo es metabolizado por una oxigenasa que libera el Fe^{2+} , entrando a formar parte de la ruta del hierro no-hemo (82,83).

4.2. Transporte y almacenamiento

En el interior del enterocito, el exceso de Fe^{2+} absorbido es almacenado unido a la ferritina eliminándose unos pocos días más tarde por el recambio normal de las células del epitelio intestinal, y el resto es exportado a través de la membrana basolateral por la ferroportina 1 y oxidado a Fe^{3+} por la hefaestina antes de unirse a la transferrina en la circulación (80,88,89). La transferrina es una β -globulina de síntesis hepática que presenta dos sitios de unión para el Fe^{3+} , cuya principal función es unirse al hierro para mantenerlo en forma soluble y distribuirlo a los tejidos (principalmente a la médula ósea para la eritropoyesis y al hígado para su almacenamiento como ferritina y hemosiderina) y limitar la formación de radicales tóxicos (78,79). En condiciones normales, solamente una tercera parte de la

transferrina está saturada con hierro (3-4 mg), lo que permite una respuesta efectiva del organismo ante incrementos agudos de la absorción de hierro. El hierro unido a la transferrina es transportado y liberado en los tejidos de forma continua, en un proceso cíclico, constituyendo un pool dinámico de gran importancia para la eritropoyesis (78,80).

4.3. Eritropoyesis

La eritropoyesis es el proceso mediante el cual se produce la formación de los eritrocitos a partir de la proliferación y diferenciación de las células madre eritropoyéticas. Este proceso tiene lugar en la médula ósea con una duración de 5-7 días y finaliza con la liberación de los reticulocitos a la circulación, que se convierten en eritrocitos maduros tras 24 horas. La eritropoyesis está regulada de forma muy precisa por citocinas y cofactores, siendo la eritropoyetina (EPO) sintetizada en el riñón en respuesta a la hipoxia, su principal estímulo. Para que la eritropoyesis sea eficaz necesita además, un aporte adecuado de otras sustancias como vitamina B₁₂, ácido fólico y, principalmente, hierro (36,90).

La velocidad a la que el hierro puede ser movilizado de los lugares de almacenamiento es uno de los factores limitantes de la eritropoyesis. Así, en los casos en los que el ritmo de la eritropoyesis se incrementa (intervenciones en las que se prevé una pérdida importante de sangre, o en sangrados postquirúrgicos), será necesaria la administración de suplementos hierro, puesto que se requieren unos 150-200 mg de hierro almacenado para aumentar la Hb circulante 1gr/dL (91).

4.4. Recaptación

El principal consumidor de hierro son los precursores eritroides de la médula ósea, que precisan entre 20-30 mg de hierro diariamente para la formación de 200-300 billones de nuevos hematíes. Este hierro se obtiene, en su mayor parte, del reciclaje interno. Los eritrocitos maduros, al final de su vida en la circulación, son captados y fagocitados por los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea, donde la hemooxigenasa cataboliza el grupo hemo liberándose el hierro que es almacenado en forma de ferritina y hemosiderina (78,79,81,90). Por otra parte, los macrófagos son

capaces de capturar la Hb liberada tras la ruptura de eritrocitos en la circulación. Esta Hb es captada por la haptoglobina, y el complejo Hb-haptoglobina es fijado y endocitado por el receptor CD-163 de la superficie de los macrófagos (92). El hierro (Fe^{3+}) es liberado por los macrófagos a la circulación, a través de la ferroportina 1, donde se une a la transferrina, siendo el complejo Fe^{3+} -transferrina (Holo-transferrina) internalizado en las células, por endocitosis mediada por el receptor de transferrina 1 (TfR1) de la membrana celular (78,79,81,83).

4.5. Regulación

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro intracelular en forma soluble y no tóxica, por lo que representa una reserva de este elemento para la síntesis de los compuestos que lo precisan. Una pequeña cantidad de la ferritina es liberada por las células a la circulación sanguínea, correlacionándose en la mayoría de los casos con los depósitos de hierro en el organismo, excepto en estados inflamatorios donde la elevación de su concentración plasmática no será un indicador fiable de los depósitos de hierro, debido a su condición de reactante de fase aguda (81,83,93).

La hepcidina es una hormona peptídica, de síntesis principalmente hepática, que tiene un papel clave en la regulación de la homeostasis del hierro (79,80,94-96). Se une a la ferroportina 1, bloquea su acción y favorece su internalización y degradación lisosomal (97). Consecuentemente, inhibe la absorción de hierro a nivel intestinal y su liberación desde los lugares de almacenamiento, provocando el secuestro del hierro en el SRE. Ambas acciones contribuyen a disminuir la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis (78,97,98). En estados inflamatorios y cuando las reservas de hierro están saturadas, existe un incremento en su expresión, siendo esta una de las causas de la anemia por inflamación ó AEC. Es por ello que se considera la hepcidina un reactante de fase aguda de clase II (97,99). Por otra parte, su expresión se encuentra inhibida ante situaciones donde se requiere un aporte extraordinario de hierro como son la anemia y la hipoxia (99).

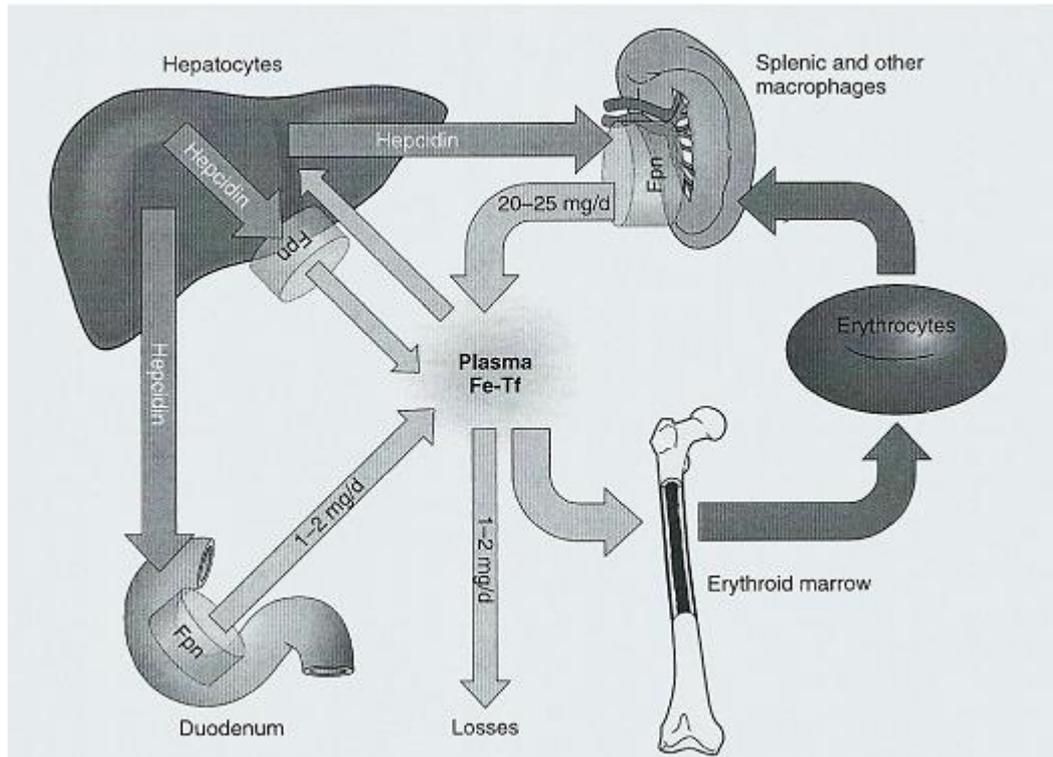


Fig 2: Metabolismo del hierro y regulación por la Hepcidina. Ganz T. (83). Fpn: Ferroportina

5.- TERAPIA CON HIERRO EN CIRUGÍA

La anemia es una entidad frecuente en pacientes candidatos a cirugía mayor frecuentemente y está asociada a enfermedades de base. Se ha relacionado de manera directa, por muchos autores, con un incremento de la morbi-mortalidad y estancia hospitalaria, mayores necesidades transfusionales y complicaciones postquirúrgicas. Por todos estos motivos, es necesario diagnosticarla correcta y anticipadamente y establecer la terapia adecuada para corregirla, siendo la administración de hierro, tanto oral como intravenoso (iv), una de las pautas de tratamiento más habituales.

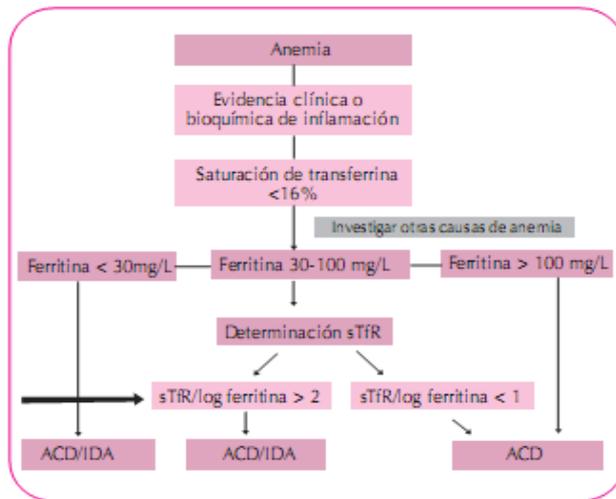


Fig 3: Diagnóstico diferencial ACD vs IDA. Weiss G, Goodnough LT. (100)
 ACD: anemia de enfermedad crónica
 IDA: Anemia por déficit de hierro

5.1. Hierro oral

En pacientes con cáncer colorrectal programados para cirugía que presentan deficiencia de hierro con o sin anemia, el tratamiento con hierro oral durante al menos 2 semanas previo a la cirugía, resultó eficaz en la corrección de las reservas de hierro y de la anemia y en la disminución de las necesidades de hemoderivados tanto intraoperatorias como postoperatorias (101-103). En estos tres estudios (dos estudios de cohortes observacionales y un ensayo clínico randomizado), se observan incrementos en los niveles de Hb entre 1,2 y 1,7 g/dL antes de la cirugía, respecto a los pacientes del grupo control. De igual manera, se observa un descenso en los requerimientos transfusionales entre el 18 y 34% en los pacientes tratados con hierro oral.

En el campo de la cirugía ortopédica y traumatológica (COT), en un ensayo clínico randomizado (ECR) llevado a cabo por Andrews y cols. a finales del siglo XX, se demostró que la administración preoperatoria de hierro oral previene el descenso postquirúrgico de los niveles de Hb (104). En otro estudio observacional (105), se observó que asociando la ferroterapia oral con una política transfusional restrictiva, se conseguía una reducción de los requerimientos transfusionales. Por el contrario, las actuales evidencias apoyadas en varios ECRs confirman que la terapia con hierro oral ha demostrado ser ineficaz en COT, así como en otros tipos de cirugía mayor, incluida la cirugía cardíaca (106-113).

5.2. Hierro intravenoso

El hierro intravenoso se ha posicionado como una clara alternativa a la terapia oral por su eficacia y seguridad en el manejo de la anemia perioperatoria, teniendo en cuenta importantes factores como la intolerancia al tratamiento oral que presentan muchos pacientes (que puede conllevar una baja adherencia al tratamiento), contraindicaciones a la terapia oral (enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de malabsorción, AEC), intervención quirúrgica próxima en el tiempo, previsión de importante pérdida de sangre, existencia de anemia severa ó sangrado activo y el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) (114-116).

Una revisión sistemática llevada a cabo por Litton y cols. (117), donde se incluye un amplio rango de especialidades clínicas (nefrología, oncología, hematología, cardiología y digestivo) y quirúrgicas (cirugía general, traumatología y ortopedia, ginecología y obstetricia), concluye que la terapia con hierro intravenoso es efectiva en la reducción de los requerimientos transfusionales (con gran homogeneidad entre estudios) y en la elevación de los niveles de Hb (con significativa heterogeneidad entre estudios), sobre todo cuando se realiza una terapia combinada con eritropoyetina recombinante humana (rhEPO). Cabe destacar, que los pacientes que presentaban unos menores niveles basales de ferritina, mostraron mejores efectos terapéuticos tras la administración del hierro intravenoso. Así mismo, se ha demostrado que la terapia con hierro intravenoso produce una respuesta eritropoyética más rápida y prolongada que el hierro oral (31,118).

Un estudio prospectivo (119) llevado a cabo en pacientes programados para cirugía de cáncer de colon, ginecológica y ortopédico-traumatológica, demostró que la administración preoperatoria de hierro intravenoso aumenta significativamente los niveles de Hb, siendo este incremento mayor en el grupo de pacientes de ginecología, al tener una mayor prevalencia de anemia ferropénica respecto a los otros grupos, donde la prevalencia de AEC y mixta es mayor. En casos de AEC y mixta la terapia combinada con rhEPO resultó ser más eficaz.

En el campo de la COT, varios estudios coinciden en que la administración de 2-3 dosis hierro intravenoso preoperatorio disminuyen los requerimientos transfusionales, número de unidades transfundidas y el ratio de infección postquirúrgica (120-123), así como la mortalidad a 30 días (120-122). Aunque en uno de ellos, no se observó diferencias ni en la mortalidad a 30 días ni en la estancia hospitalaria (123). Por el contrario, en un ECR llevado a cabo por Karkouti y cols. (124), el tratamiento con hierro intravenoso con ó sin administración concomitante de rhEPO, no parece acelerar la recuperación de la anemia postquirúrgica, aunque sí que juega un papel crucial en la corrección de la anemia periperatoria y facilita la donación de sangre autóloga preoperatoria. Además, se observó un aumento significativo del recuento de reticulocitos y de la concentración de ferritina sérica a los 7 días tras cirugía con la terapia combinada.

Varios autores (125-127), consideran la terapia con hierro intravenoso como una terapia efectiva, rápida y segura en el tratamiento de la anemia ferropénica durante el embarazo y en el postparto, favoreciendo una rápida recuperación de los niveles de Hb y el restablecimiento de los depósitos de hierro frente a la terapia oral.

Un metaanálisis realizado por Hallet y cols., muestra una tendencia a la disminución del porcentaje de pacientes que requieren transfusiones de concentrados de hematíes tras la administración perioperatoria de hierro intravenoso en cirugía de cáncer colorrectal (128). Otro estudio (96), ha demostrado una rápida corrección del déficit de hierro y la anemia por déficit de hierro en pacientes sometidos a cirugía bariátrica tras la administración intravenosa de hierro, al eludir la alteración de la absorción intestinal de hierro debido al estado inflamatorio crónico causado por la obesidad mórbida.

Las guías publicadas por la Sociedad Americana de Cirugía Torácica (SACT) y la Sociedad Americana de Anestesiólogos Cardiovasculares (SAAC), recomiendan la administración de hierro intravenoso junto con rhEPO previo a la cirugía en pacientes anémicos con el objetivo de reducir las transfusiones sanguíneas (54).

Un estudio prospectivo (129), demostró que la administración preoperatoria de hierro asociado a rhEPO en pacientes anémicos, consiguió un aumento de los niveles de Hb de 1,5 g/dL en el momento previo a la cirugía, se redujo la proporción de pacientes que requirieron transfusiones, así como el número de unidades transfundidas en los pacientes que las precisaron y se observó una disminución de los eventos adversos postoperatorios (mortalidad, fallo renal, fallo cardíaco, infección severa) y de la estancia hospitalaria. Por el contrario, en otros estudios incluyendo un ECR la administración postoperatoria de hierro intravenoso sólo o combinado con rhEPO, no fue efectiva en la reducción de las necesidades transfusionales (130), ni en la corrección de la anemia tras la cirugía (130,131), de la misma manera que sucede en un estudio controlado (132) llevado a cabo en cirugía cardíaca pediátrica, aunque en este si se observó un incremento de los depósitos de hierro y del recuento de reticulocitos respecto al grupo placebo.

En el campo de la cirugía cardíaca, las actuales evidencias muestran una gran discrepancia entre autores en relación a los efectos beneficiosos perioperatorios del hierro intravenoso en la corrección de la anemia postquirúrgica y en la reducción de los requerimientos transfusionales, sólo o en combinación con rhEPO. La mayoría de los grupos de cirugía cardíaca optan por no administrar suplementos de hierro en el periodo preoperatorio de manera profiláctica a los pacientes pendientes de intervención quirúrgica que no presentan anemia o déficit de hierro. Por este motivo, en nuestro ensayo se protocolizó la administración preoperatoria y postoperatoria de hierro oral, hierro intravenoso, comparándolas con un grupo placebo.

6.- MODALIDADES DE ANÁLISIS DE LOS ECRs.

En un ECR con metodología óptima, todos los pacientes aleatorizados deberían recibir la intervención a la que fueron asignados, ser adherentes al protocolo y tener un seguimiento periódico completo hasta la finalización del estudio. Sin embargo, no todos los pacientes asignados a recibir una intervención, realmente la reciben (ya sea un tratamiento activo o placebo) y no siempre el seguimiento de los pacientes es completo (133).

El empleo de diferentes estrategias en el análisis de los datos, nos permite obtener una información más completa de los resultados del ensayo clínico (EC). Por un lado, el principio de intención de tratar (ITT), en el cual se analizan la totalidad de pacientes incluidos en el EC y por otro, el análisis por protocolo (PP), en el cual se analizan sólo los pacientes que han sido adherentes al ensayo y han completado el seguimiento establecido en el mismo (134).

La expresión “análisis por intención de tratar” para ensayos clínicos randomizados aparece por primera vez en la literatura en 1961 (135), aunque el concepto parece ser previo. El principio de intención de tratar es una forma de análisis que englobaría a todos los pacientes que han sido aleatorizados de acuerdo al grupo al cual fueron asignados originalmente (136), ignorando si han completado o no el estudio, han cambiado de brazo de tratamiento a lo largo del mismo, lo han abandonado o incluso si no han recibido ninguna dosis de tratamiento o cualquier circunstancia que ocurra durante el ensayo que impida la adherencia al protocolo, por lo que habitualmente se dice que los pacientes “una vez randomizados, siempre analizados” (137-142).

Las principales ventajas de este método son que se mantiene el objetivo logrado con la randomización, disminuye la probabilidad de sesgar los resultados y admite la existencia de falta de adherencia al tratamiento, por lo que se ha recomendado su utilización en ensayos de no equivalencia (143-147), mientras que el análisis PP se ha sugerido para ensayos de equivalencia (147). Existe evidencia de que los pacientes menos adherentes a las terapias, aunque ésta sea un placebo, tienden a tener peor pronóstico que los que sí se adhieren a ellas. De hecho, el motivo de abandono puede estar relacionado con el pronóstico de los pacientes (148), por lo que si se excluyen, se estaría analizando a los pacientes con mejor pronóstico y la eficacia clínica podría estar sobreestimada cuando no se realiza el análisis por ITT (149).

El análisis por ITT ha sido fuertemente recomendado como el método para analizar los datos de los ECs por los grupos, organizaciones y autoridades expertos en metodología de ensayos, incluyendo el *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (150), la *Cochrane Collaboration*, la *US Food and Drug Administration* (FDA) (151), el *Nordic Council on Medicine* en Europa (152) y la

American Statistical Associations Group (153), aunque no existe un consenso universal para considerarlo como el análisis principal. De hecho, el *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) justifica la necesidad de realizar tanto el análisis por ITT como PP, amparándose en el hecho de que si se obtienen resultados similares y se llega a las mismas conclusiones en ambos análisis, los resultados del ensayo ganan en seguridad y fiabilidad (154). El objetivo del principio de ITT es preservar el equilibrio entre los grupos participantes en el EC logrado a través de la randomización, y así minimizar los sesgos. Este tipo de análisis está pensado para proporcionar una estimación práctica del efecto de la política de tratamiento (efectividad) más que una estimación explicativa del efecto del método del tratamiento (eficacia) (155,156), y se asemeja más a la realidad que encontraremos en el posterior uso clínico rutinario.

El principio de ITT está mejor conceptualizado como una estrategia global del EC y no simplemente como una estrategia de análisis. Un compromiso para ITT tiene implicaciones en el diseño del estudio, recogida de datos, procedimientos de seguimiento, entrenamiento del personal investigador y otros aspectos del estudio. Los investigadores deben buscar la manera de recoger todos los datos durante el periodo de seguimiento de todos los pacientes que fueron randomizados (157).

A pesar de que la mayoría de grupos y organizaciones apoyan y recomiendan el análisis por ITT, hay autores que discrepan en la conveniencia de incluir en este tipo de análisis a los pacientes que incumplen el protocolo del estudio, argumentando que permitir la inclusión de estos pacientes podría favorecer una cierta relajación al criterio de rigurosidad del cumplimiento del protocolo (158). Por otra parte, sostienen que la inclusión de pacientes que no recibieron tratamiento podría sesgar la eficacia del fármaco a estudio (159). Además esta modalidad análisis es susceptible a aceptar la hipótesis nula siendo ésta, falsa (falso negativo o erro tipo II) (156,160).

Por estas razones se acuñó el término de análisis por ITT modificado (ITTm), que se define como un subgrupo de la población de ITT de la cual se excluyen de manera justificada algunos sujetos que habían sido randomizados como por ejemplo,

pacientes que fueron considerados no seleccionables después de haber sido aleatorizados o pacientes que no recibieron ninguna dosis de tratamiento (159).

El análisis PP o análisis de casos válidos, es una forma alternativa de analizar los resultados de un ECR que, en un primer momento, puede parecer más correcto ya que incluiría a los pacientes que han sido aleatorizados, han recibido el tratamiento asignado según lo especificado en el protocolo y seguidos periódicamente hasta el final del ensayo. No obstante, como las pérdidas de pacientes no suelen ser fruto del azar, su exclusión del análisis puede generar sesgos, sobre todo cuando estas pérdidas se producen en las fases iniciales del seguimiento o en mayor número en uno de los grupos de tratamiento (161).

El aspecto más importante a considerar en la evaluación de los ECs es el problema de los datos ausentes. Existen diferentes opciones para realizar el tratamiento de los datos cuando se produce esta circunstancia: 1) utilizar solamente los datos reales obtenidos a lo largo del seguimiento de los pacientes, lo que se denomina “*visit-wise analysis*”, 2) realizar una extrapolación de los valores de la última visita realizada durante el seguimiento “*last value carried forward*”, 3) interpolación de los valores, siempre que se disponga de datos anteriores y posteriores, 4) realizar el cálculo de los valores según un modelo estadístico, 5) comparar los resultados de diferentes análisis suponiendo que los datos ausentes representan fracasos o éxitos terapéuticos (161).

Basándonos en lo anteriormente descrito, el objetivo de la presente tesis doctoral se basa en realizar y comparar estos tres tipos de análisis en nuestro EC. El análisis por ITT, por ser el análisis habitual y recomendado por los grupos y organizaciones de expertos en metodología de ECs (150-153), su variante por ITTm y el análisis PP tal y como recomienda el *Committee for Proprietary Medicinal Products* (154) para poder constatar, si todas las estrategias de análisis confluyen en las mismas conclusiones, la seguridad y fiabilidad del EC.

III. Justificación

Justificación

La anemia aguda postoperatoria que generalmente se produce tras la cirugía cardíaca está principalmente causada por pérdidas sanguíneas perioperatorias, situación que en muchas ocasiones obliga a la administración de hemoderivados para su corrección. Ambas situaciones, la anemia y el uso de hemoderivados, se asocian con un incremento de los índices de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

La anemia postquirúrgica en cirugía cardíaca continúa siendo un problema hoy en día y la terapia con hierro es una de las estrategias más utilizadas para revertirla.

La utilización del hierro (oral o intravenoso) en cirugía cardíaca es controvertida. Algunos autores apoyan que la administración intravenosa en el postoperatorio, sólo o en combinación con AEE, es efectivo para corregir la anemia postquirúrgica y reducir el uso de hemoderivados otros, sin embargo, no han observado estos efectos beneficiosos. La mayoría de los grupos de cirugía cardíaca optan por no administrar suplementos de hierro a los pacientes programados para cirugía que no presentan anemia o déficit de hierro. Por el contrario, otros grupos, lo administran de manera empírica como tratamiento profiláctico.

En nuestro centro, antes de realizar este EC, se administraba terapia con hierro sistemáticamente a todos los pacientes que iban a ser intervenidos, de manera programada, por el Servicio de Cirugía Cardíaca. El cirujano, en función de las características de cada paciente y su grado de anemia, iniciaba la terapia con hierro oral o intravenoso.

Por esta razón, en nuestro ensayo protocolizamos la actuación pre y postoperatoria con ambos tratamientos y la comparamos con placebo, para poder evaluar los resultados obtenidos y así comprobar la eficacia terapéutica real de ambas estrategias en la prevención de la anemia postoperatoria y en la disminución del consumo de hemoderivados.

Hemos considerado realizar las diferentes modalidades de análisis de los EC para intentar obtener la información más adecuada y completa procedente de los datos de nuestro ensayo.

- Análisis por ITT (engloba a todos los pacientes que han sido aleatorizados): Permite preservar el equilibrio entre los grupos participantes en el EC logrado con la randomización, disminuye la probabilidad de sesgos, asemejándose más a lo que sucede en la práctica clínica habitual. Este análisis está recomendado por la mayoría de grupos y organizaciones de expertos en metodología de ECs (CONSORT, *Cochrane Collaboration*, FDA, *Nordic Council on Medicine* en Europa, *American Statistical Associations Group* y el *Committee for Proprietary Medicinal Products*).
- Análisis por ITTm: Es una variante del análisis por ITT que excluye a los pacientes considerados no seleccionables después de haber sido aleatorizados y a los pacientes que no recibieron ninguna dosis de tratamiento. Esta modificación surge a consecuencia de las discrepancias entre autores respecto al análisis por ITT puro.
- Análisis PP o análisis de casos válidos: Incluye a los pacientes randomizados que fueron adherentes al protocolo y seguidos periódicamente hasta el final del ensayo. El *Committee for Proprietary Medicinal Products* recomienda este análisis junto al análisis por ITT.

La justificación para realizar las diferentes modalidades de análisis se apoya en las recomendaciones de los grupos y organizaciones de expertos en metodología de EC, que consideran que el análisis por ITT, y su variante ITTm, es esencial en la valoración de las supuestas desviaciones del protocolo que se puedan producir y mejora la calidad de resultados de los ECs. Además, el *Committee for Proprietary Medicinal Products* recomienda también la realización del análisis PP, para certificar la seguridad y fiabilidad de la metodología empleada, así como proporcionar un valor añadido a los resultados del ensayo, en el caso de que las tres modalidades de análisis nos conduzcan a las mismas conclusiones.

IV. Objetivos e hipótesis

Objetivos e hipótesis

1.- OBJETIVOS

Analizar y comparar resultados mediante el uso de los análisis por ITT , ITTm y PP, los siguientes objetivos:

1.1. Objetivo principal

El objetivo principal de nuestro estudio, es medir la eficacia de la administración intravenosa del compuesto de hierro trivalente hidróxido-sacarosa frente a la administración oral de sulfato de hierro, comparados con placebo, en la corrección de la anemia postoperatoria en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. Para ello evaluaremos los valores de hemoglobina y hematocrito en diferentes períodos a lo largo del ensayo (ingreso, entrada y salida de quirófano, entrada y salida de UVI, alta hospitalaria, al mes de seguimiento en consulta).

1.2. Objetivos secundarios

Comparar si existen diferencias entre la administración intravenosa del compuesto de hierro III hidróxido-sacarosa y la administración oral de sulfato de hierro II, comparados con placebo, en los siguientes aspectos:

- ❖ Necesidad de transfusiones de hemoderivados en los períodos intraoperatorio y postoperatorio de la cirugía cardíaca programada con CEC.
- ❖ Estancia hospitalaria postquirúrgica (UVI y planta) de los pacientes a estudio.
- ❖ Recuperación de la anemia postoperatoria mediante la evaluación de otros parámetros hematológicos (diferentes a la Hb y Hto) y bioquímicos en el seguimiento ambulatorio de los pacientes.

2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

- ❖ **Hipótesis 1:** El tratamiento preoperatorio y postoperatorio con hierro intravenoso acorta el tiempo de recuperación de la anemia postoperatoria en cirugía cardíaca.
- ❖ **Hipótesis 2:** El tratamiento preoperatorio y postoperatorio con hierro intravenoso, disminuye la necesidad de transfusiones durante el postoperatorio en cirugía cardíaca.
- ❖ **Hipótesis 3:** El tratamiento preoperatorio y postoperatorio con hierro intravenoso acorta la estancia postquirúrgica en cirugía cardíaca.

V. Material y métodos

Material y métodos

1.- TIPO DE ENSAYO

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

2.- FÁRMACOS A ESTUDIO

2.1. Fármaco en estudio: Hidroxido de hierro trivalente (III), Venofer®

Hierro sacarosa 100 mg, presentación en ampollas con 100 mg de hierro (III) para perfusión intravenosa. Código ATC (*Anatomical Therapeutical Chemical*): B03AC02. Cada ampolla contiene 5 mL con una concentración de 20 mg/mL de hierro (III), formulado como hierro sacarosa. La forma farmacéutica de presentación es en solución inyectable o concentrada para solución para perfusión. El aspecto es el de una solución acuosa translúcida de color marrón oscuro.

En la ficha técnica se describe la posología en función del peso corporal y nivel de hemoglobina del paciente. En este estudio, para poder protocolizar de forma aleatoria y ciega la administración del tratamiento, nos basamos en 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 Bellvitge y del Hospital de Nuestra Señora de Covadonga) y de acuerdo a la ficha técnica del producto (Laboratorio fabricante: J. Uriach y Compañía S.A. Grupo Uriach. Barcelona).

- ***Modo de administración:***

La administración de Venofer® se realizará una vez el paciente haya ingresado para la cirugía programada. La pauta de tratamiento será:

- Fase preoperatoria: En los 5-10 días previos a la intervención quirúrgica se administrará una dosis de 100 mg/24 horas (3 dosis).

- Fase postoperatoria: Transcurridas 24 horas de la cirugía (2º día postoperatorio), una dosis de 100 mg/24 horas (3 dosis).

Se administrará un vial de 100 mg diluidos en 200 mL de suero fisiológico, con un tiempo de infusión de 90 minutos, sin emplear ninguna otra solución o agente terapéutico. Los primeros 50 mL de la solución se pasarán a un ritmo más lento, aproximadamente en 30 minutos, período considerado como prueba de seguridad, para poder detectar reacciones anafilácticas o hipotensiones.

La detección de cualquier incidencia observada durante el tratamiento se comunicaba inmediatamente a la persona responsable del EC y se anotaba en la ficha del paciente.

2.2. Fármaco control: sulfato de hierro II (Ferrogradumet®)

Ferrogradumet® (Laboratorio fabricante: Abbott científica), se presenta en forma de comprimidos de sulfato ferroso de liberación prolongada, que contiene 325 mg de sulfato de hierro II (equivalente a 105 mg de hierro elemental). Código ATC: B03AA07. Se eligió Ferrogradumet® por presentar la forma farmacéutica que más contenido hierro tiene del mercado y por su característica de liberación gradual del principio activo.

- Modo de administración:

La administración se realizará después de la comida principal y la posología será de un comprimido cada 24 horas.

2.3. Placebo intravenoso:

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

2.4. Placebo oral:

Comprimidos de lactosa elaborados por los Laboratorios J. Uriach y Compañía S.A. (Grupo Uriach. Barcelona)

3.- GRUPOS DE TRATAMIENTO

Los pacientes incluidos en el estudio se asignaron aleatoriamente en la randomización en proporción 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento

- **Grupo I:**

- Período preoperatorio:

La pauta de tratamiento tras el ingreso en planta era de 100 mg de hierro sacarosa III iv/24 h (3 dosis) y placebo oral 1 comp/24 h.

- Período postoperatorio:

La pauta de tratamiento se iniciaba el 2º día del postoperatorio (en UVI o en planta). Se administraba 100 mg de hierro sacarosa III iv/24 h (3 dosis) y placebo oral 1 comp/24 h, que se mantenía hasta un mes tras el alta hospitalaria.

- **Grupo II:**

- Período preoperatorio:

La pauta de tratamiento tras el ingreso del paciente en planta era de 1 comprimido de Ferrogradumet® vía oral cada 24 horas y 200 cc de suero fisiológico (placebo) iv/24 h (3 dosis).

- Período postoperatorio:

El 2º día tras la cirugía se pautaba (en UVI o en planta) la administración de sulfato ferroso 1 comp/24 h vía oral mantenido hasta un mes después del alta hospitalaria y 200 cc de suero fisiológico (placebo) iv/24 h (3 dosis).

- **Grupo III:**

- Período preoperatorio:

La pauta al ingreso en planta se estableció en 200 cc de suero fisiológico (placebo) iv/24 h (3 dosis) y 1 comprimido placebo /24 h vía oral.

- Período postoperatorio:

Se iniciaba el 2º día del postoperatorio (en UVI o planta) la administración de 200 cc de suero fisiológico (placebo) iv / 24h (3 dosis) y 1 comprimido de placebo / 24 h vía oral que se continuaba hasta un mes tras el alta hospitalaria del paciente.

4.- VARIABLES DE VALORACIÓN

4.1. Variable principal:

Se ha considerado como variable principal de valoración la variación de los niveles de Hb/Hto en diferentes períodos del episodio de ingreso (ingreso, entrada y salida de quirófano, entrada y salida de UVI, alta hospitalaria, al mes de seguimiento en consulta) para evaluar la corrección de la anemia postoperatoria.

4.2. Variables secundarias:

- ❖ La cantidad de hemoderivados que se les han administrado a los pacientes durante el período postoperatorio.
- ❖ El número de días de estancia hospitalaria postoperatoria.
- ❖ Valoración de la corrección de la anemia postquirúrgica mediante la evaluación de otros parámetros hematológicos (diferentes a la Hb y Hto) y bioquímicos en el seguimiento ambulatorio de los pacientes.

4.3. Variables recogidas:

Se recogieron los datos disponibles de todos los pacientes que fueron excluidos del estudio por cumplir cualquiera de los criterios previstos de retirada, para poder realizar el análisis por IT.

4.3.1. Período preoperatorio

Al ingreso del paciente en la unidad de cirugía cardíaca se recogieron datos de filiación de los pacientes (nombre y apellidos, número de historia clínica (NHC), número de episodio clínico, fecha de nacimiento, fecha de ingreso, edad y sexo), factores de riesgo cardiovascular (presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes

mellitus (DM), hábitos tabáquicos, dislipemia (DLP) e índice de masa corporal (IMC)).

Además se registraron datos acerca del tipo de cardiopatía (coronaria, valvular, mixta u otras), grado funcional en la que se encontraban los pacientes de acuerdo con la escala NYHA (*New York Heart Association*), función miocárdica (mediante medición del porcentaje de la fracción de eyección (FE)) y presencia o no de alteraciones de la contractilidad.

De igual manera, se anotó la presencia de patologías de base que pudiesen tener los pacientes como enfermedad pulmonar (EPOC, hipertensión pulmonar), insuficiencia renal (IR) (justificada con valores de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL), hepatopatía, enfermedad hematológica y otras patologías que pudiesen resultar de interés, así como los antecedentes de atopia.

Teniendo en cuenta todos estos parámetros, se calculó la estimación del riesgo quirúrgico según la escala PARSONNET.

Se realizó una analítica preoperatoria basal de parámetros hematológicos (Hb, Hto, leucocitos, plaquetas, reticulocitos, fracción de reticulocitos inmaduros (FRI) e índice de producción reticulocitaria (IPR)), parámetros de coagulación (tiempo de protrombina y fibrinógeno) y parámetros bioquímicos (Fe, ferritina, transferrina, creatinina, proteína C reactiva (PCR), ácido fólico y vitamina B₁₂).

4.3.2. Quirófano

Se recogieron datos relativos a la intervención quirúrgica como fecha de la intervención, tipo de cirugía realizada (recambio valvular, revascularización coronaria, mixta, reintervenciones y otras), tiempo (min) de CEC y clampaje aórtico, temperatura de CEC, volumen (mL) sanguíneo recuperado, unidades y tipo de hemoderivados (concentrados de hematíes, plasma fresco congelado, pool de plaquetas) en caso de que se hubiesen precisado, e incidencias durante la cirugía como la incidencia de sangrado excesivo (impresión del cirujano) y el empleo de aminas.

Se anotaron valores de Hb y Hto al inicio de la cirugía (antes de entrar de CEC) y después de la misma (justo a la salida del paciente de quirófano).

4.3.3. Unidad de cuidados intensivos

Se registraron datos de parámetros analíticos al ingreso y alta de la unidad (Hb, Hto, leucocitos, plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno y creatinina), así como unidades de derivados sanguíneos (concentrados de hematíes, plasma, plaquetas) trasfundidas en caso de que hubiese sido necesario su empleo, de acuerdo a la “Guía del manejo postoperatorio de sangrado del Servicio de Cirugía Cardíaca - Unidad de Cuidados Intensivos” del Hospital Universitario de Canarias.

Se tomó nota del tiempo de estancia en la unidad, necesidad del uso de aminos o factor VII, fracaso renal (creatinina > 1,5 mg/dL o anuria), neumonía, infarto perioperatorio, sepsis de cualquier localización, infección de herida quirúrgica, sangrado (mL) en las primeras 24 horas postcirugía y sangrado total, aparición de reacciones adversas al tratamiento del estudio y otros datos de interés como síndrome de bajo gasto cardíaco (índice cardíaco (IC) < 2,2 L/min/m² y presión capilar pulmonar (PCP) < 18 mm de Hg), shock cardiogénico (IC < 2,2 L/min/m², PCP > 18 mm de Hg, tensión arterial sistólica (TAS) < 90 mm de Hg o descenso de la misma > 40 mm de Hg respecto de la basal) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (Temperatura > 38°C, IC > 2,2 L/min/m², índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) <1600 dinas·sg·m²/cm⁵ y PCP < 18 mm de Hg).

4.3.4. Planta (postoperatorio)

Se recogieron datos de fecha de alta, tiempo de estancia en planta postoperatoria y las unidades de hemoderivados que el paciente pudiese haber necesitado.

Se realizó una analítica justo antes del alta hospitalaria del paciente con parámetros hematológicos (Hb,Hto, leucocitos, plaquetas, reticulocitos, FRI e IPR), parámetros de coagulación (tiempo de protrombina y fibrinógeno) y parámetros bioquímicos (Fe, ferritina, transferrina, creatinina y PCR).

4.3.5. Consulta

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les valoró en la consulta de cirugía cardíaca más o menos un mes después del alta hospitalaria, donde se anotó cualquier incidencia o dato de interés como pueden ser posibles infecciones que pudiese haber afectado al paciente, así como los resultados de los parámetros analíticos realizados

en los días previos a la consulta que incluían Hb, Hto, leucocitos, plaquetas, reticulocitos, FRI, IPR, actividad de protrombina, fibrinógeno, creatinina, PCR, Fe, ferritina y transferrina.

5. SELECCIÓN Y RETIRADA DE PACIENTES

La población que fue incluida en nuestro estudio, son pacientes que ingresan en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario de Canarias para ser sometidos a cirugía cardíaca electiva bajo CEC, que cumpliesen con los criterios de selección establecidos.

5.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes que voluntariamente acepten participar en el ensayo y firmen el consentimiento informado.
2. Edad superior a los 18 años.
3. Tratarse de una cirugía electiva.
4. Pacientes sin origen claro de una anemia susceptible de tratamiento.
5. Pacientes sin necesidad de transfusión sanguínea.
6. Pacientes con Hb > 13 g/dL en hombres y Hb > 12 g/dL en mujeres

5.2. Criterios de exclusión de pacientes previos a la incorporación al ensayo

1. Pacientes sometidos a cirugía cardíaca 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 > 1,5 mg/dL o > 132,6 $\mu\text{mol/L}$.
5. Pacientes que sean intervenidos de endocarditis activa.
6. Pacientes que sean reoperados.
7. Pacientes embarazadas.
8. Pacientes con antecedentes de ulcus gástrico o hemorragia digestiva.

9. Pacientes con deficiencia basal de Fe (ferritina < 15 µg/L).
10. Pacientes con enfermedad hematológica.
11. Pacientes con déficit de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico.
12. Pacientes con anemia no atribuible a déficit de Fe.
13. Pacientes con sobrecarga o alteraciones en la utilización del hierro.
14. Pacientes con historia de asma grave, eczema o cualquier otra atopía grave, al ser más susceptibles de padecer reacciones alérgicas.
15. Pacientes con hematuria franca.
16. Pacientes con historia de cirrosis, hepatitis o elevación de transaminasas séricas superior a 3 veces los valores de referencia porque puede condicionar la existencia de un trastorno de la coagulación.
17. Pacientes con infección aguda o crónica, ya que la administración de Fe endovenoso puede exacerbar una infección bacteriana o vírica.
18. Pacientes alérgicos o que presenten alguna hipersensibilidad al Fe, excipiente o diluyente.
19. Pacientes alérgicos a la lactosa.
20. Pacientes que se encuentren participando en otro estudio experimental.

5.3. Criterios previstos de retirada de pacientes del estudio

1. Pacientes sometidos a cirugía cuyos tiempos de CEC superen los 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 su causa.
4. Pacientes que en el postoperatorio desarrollen sangrado de origen no cardíaco (ejemplo: hemorragia digestiva) 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 superior a 20 días.
7. Pacientes que decidan salir del estudio voluntariamente o que el investigador, promotor o agencia reguladora decida excluirlo por causa totalmente justificada.

Los pacientes excluidos del ensayo continuaron en seguimiento por su médico investigador.

6. PROCEDIMIENTO DE ALEATORIZACIÓN Y CODIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Cada uno de los pacientes incluidos en el ensayo fue asignado aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento mediante el empleo de una tabla de excel de números aleatorizados, confeccionada informáticamente por el estadístico de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias.

Cada paciente fue identificado con un código alfa-numérico que se le asignaba en el momento de la aleatorización: P-001 hasta el P-210, de manera correlativa a los 210 pacientes que fueron finalmente incluidos en el ensayo. Cada paciente conservó el mismo código que le fue asignado aunque fuese excluido del estudio.

El Servicio de Farmacia de nuestro hospital fue el encargado de custodiar la tabla de aleatorización de los pacientes, que se utilizaba para asignar a cada paciente un brazo de tratamiento respetando el doble ciego del EC.

En la visita de selección de pacientes y una vez comprobado que el paciente cumplía los criterios de selección estipulados para formar parte del EC, se procedía a presentarle el estudio explicándole minuciosamente y con total claridad el desarrollo del mismo. Una vez el paciente firmaba el consentimiento informado, el investigador le asignaba un código alfa-numérico e informaba al servicio de farmacia para su randomización y asignación del tratamiento.

7. CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO

Se recogieron datos de filiación, demográficos, analíticos, consumo de hemoderivados y clínicos de interés en diferentes momentos del estudio, desde el ingreso hasta la visita de seguimiento en consultas externas tras el alta hospitalaria,

de cada de uno de los pacientes incluidos en el ensayo, que se resumen en la siguiente tabla:

Visita Datos	Selección- Randomización	Quirófano	UVI	Planta Postoperatorio	Consulta externa
Datos de filiación	X				
Criterios inclusión	X				
Criterios exclusión	X				
Cons. informado	X				
Aleatorización	X				
Datos demográficos	X				
A. personales	X				
Tipo de cardiopatía y grado funcional	X				
Datos analíticos	X	X	X	X	X
Datos de la cirugía		X			
Complicaciones postoperatorias			X	X	
Datos de sangrado		X	X	X	
Nº hemoderivados		X	X	X	
Infecciones			X	X	X

8. CONTROL Y MANIPULACIÓN DE LOS FÁRMACOS DEL ESTUDIO

El control y custodia de los fármacos del estudio estuvo a cargo del Servicio de Farmacia de nuestro centro hospitalario. Su dispensación fue realizada por un farmacéutico de dicho servicio, designado para tal fin, el cual constaba correctamente identificado en el registro de delegación de responsabilidades del ensayo, o por una persona cualificada en caso de ausencia del farmacéutico, siempre bajo la supervisión directa del investigador.

Cada vez que se realizaba la dispensación de la medicación, quedaba registrada en una hoja de control de dispensación de fármacos. En esta hoja se hacía constar información acerca del código alfa-numérico asignado al paciente, grupo de tratamiento asignado, fecha de dispensación del fármaco, número de lote, fecha de devolución de la medicación y registro de contabilidad de la misma.

La preparación de la medicación en la sueroterapia se formuló según los procedimientos normalizados de trabajo del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias.

Toda la medicación utilizada en el ensayo fue identificada según la normativa vigente y manteniendo el carácter ciego de la misma. La medicación formulada en sueroterapia se protegía con un envoltorio o bolsa azul identificada con una etiqueta donde constaba el código del ensayo, el código del paciente, fecha de preparación de la medicación y grupo de tratamiento asignado a ese paciente. De esta manera, se conseguía mantener el carácter ciego del tratamiento.

El ciego del placebo oral se realizó con comprimidos de lactosa que fueron elaborados por el laboratorio colaborador del ensayo. Laboratorios J Uriach y Compañía S.A. Grupo Uriach. Barcelona.

La temperatura de conservación de los fármacos del ensayo era revisada diariamente por la persona responsable asignada para ello.

El farmacéutico responsable de los ensayos clínicos, se mantuvo convenientemente informado, en todo momento, sobre el transcurrir del estudio.

9. EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

En el momento de valorar la inclusión del paciente en el EC, durante la visita de selección, el médico investigador informaba y explicaba al paciente la importancia de cumplir el tratamiento asignado y seguir adecuadamente todos los procedimientos del protocolo. Además se le comunicaba que debía guardar todos los envases/envoltorios del tratamiento que se le suministrase y al finalizar el estudio, cuando el paciente acudiese a la visita de seguimiento final en consultas externas, tenía que entregar toda la medicación que no hubiese utilizado, así como los envases vacíos y los parcialmente utilizados, en el Servicio de Farmacia para poder valorar correctamente el cumplimiento terapéutico.

El farmacéutico del Servicio de Farmacia designado, evaluaba el cumplimiento terapéutico cotejando la medicación y envoltorios vacíos entregados por el paciente con la cantidad de fármaco que le había sido suministrada al inicio. En caso de que hubiese alguna discrepancia, le preguntaba al paciente.

Se consideraba que el paciente era cumplidor del tratamiento si existía un desfase de menos de un 20% respecto a la cantidad de fármaco que le había sido recetada, es decir, debía haber consumido no menos del 80% y no más del 120% del tratamiento que se le había pautado. En caso contrario, era excluido del estudio. Este margen se aplicaba exclusivamente al tratamiento oral.

La falta de cumplimiento con el régimen de dosificación de la medicación intravenosa no se consideraba criterio de exclusión, sino que se contemplaba a la hora de analizar los resultados del estudio, siempre previa consulta con la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias.

10. NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

En el contexto de los ensayos clínicos es habitual diferenciar entre **acontecimiento adverso**, para designar cualquier experiencia indeseable, ya sea debida a la condición patológica estudiada o a una enfermedad intercurrente, que suceda durante el EC y altere el bienestar del paciente, se considere o no relacionada con el tratamiento en

estudio y **reacción adversa**, cuando se ha demostrado la relación causal con el medicamento del estudio.

Los acontecimientos adversos se dividieron en dos categorías: graves y no graves, que determinaban el procedimiento a seguir para la notificación y documentación de dichos acontecimientos.

➤ **Acontecimientos adversos graves**

Se engloba en el término de acontecimiento adverso grave:

- Aquel que cause la muerte o amenace la vida del paciente.
- Aquel que provoque una discapacidad permanente en el paciente.
- Aquel que requiera o prolongue la hospitalización del paciente.
- Aquel que suponga cáncer, anomalías congénitas o sea consecuencia de una sobredosis.

➤ **Acontecimientos adversos no graves**

Se engloban en este término aquellos acontecimientos adversos que no cumpla las características definidas para los acontecimientos adversos graves.

El promotor del EC notificó las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas en el plazo máximo de 15 días (o de 7 días si se trata de reacciones que pongan en riesgo la vida o causen la muerte del paciente) 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, mediante el formulario normalizado para tal fin: anexo D, según lo estipulado en las Normas de Buena Práctica Clínica de Ensayos Clínicos.

Aparte de la notificación a los estamentos correspondientes, toda la información referente a la seguridad del tratamiento en estudio fue incluida de forma tabulada en el cuaderno de recogida de datos (CRD) y en el informe final del ensayo.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

11.1. Estimación del tamaño muestral

La determinación del tamaño muestral, se estimó realizando un análisis estadístico intermedio tras incluir 60 pacientes (20 de cada grupo) como muestra exploratoria, conforme a lo que manifiesta el protocolo del ensayo, que permitió estimar, en 210, el número de pacientes necesarios para alcanzar una potencia estadística del 80% y un error tipo I del 5% entre los promedios de Hb de los grupos del ensayo.

11.2. Hipótesis del estudio

A partir del objetivo de este EC, que es el de conocer la eficacia de la administración de hierro sacarosa iv en la corrección de la anemia postoperatoria de los paciente sometidos a cirugía cardíaca programada bajo CEC, frente a la administración oral de sulfato de hierro y placebo, mediante la evolución de los niveles de Hb/Hto en diferentes momentos del estudio, se establecen las siguientes hipótesis alternativas:

- a) La administración de hierro sacarosa iv, permite un menor consumo de derivados sanguíneos
- b) La administración de hierro sacarosa iv, deriva en una menor estancia hospitalaria postoperatoria.

Para estimar la razón de ventaja, siendo la variable respuesta la mejoría de Hb y Hto en los pacientes que reciben tratamiento iv (Venofer[®]), frente a los pacientes que reciben tratamiento oral (Ferogradumet[®]) a las dosis estipuladas, se realizó un análisis de la varianza según la técnica de inferencia exacta propuesta por Metha y Patel.

En los modelos, las variables respuesta fueron los niveles de Hb y Hto tras el inicio del tratamiento. La variable principal independiente fue el grupo de tratamiento y las variables a controlar fueron la edad, IMC, presencia de (HTA, DM y DLP) tabaquismo, tipo de cardiopatía de base (coronaria, valvular, mixta y otras), historia

previa de enfermedad (infarto de miocardio o angina previa y grado funcional (NYHA)), afectación de la función miocárdica (cuantificada mediante la FE), riesgo quirúrgico (escala PARSONNET), y presencia de comorbilidades (enfermedad pulmonar, IR, afectación hepática, alergias).

11.3. Análisis de datos

Las variables numéricas continuas se expresaron mediante medias y desviaciones estándar y las variables categóricas se expresaron con frecuencias y porcentajes.

La comparación entre grupos de las variables cuantitativas se realizó mediante pruebas de contrastes paramétricas o no paramétricas, según procediera: t de Student, ANOVA, prueba de Kruskal-Wallis, prueba de Mann-Whitney y Wilcoxon. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Los estudios de correlaciones entre variables no paramétricas se realizaon mediante el contraste de correlación de Sperman.

Los análisis estadísticos fueron realizados por profesionales estadísticos pertenecientes a la Unidad de Investigación de nuestro hospital, mediante el programa SPSS v 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

12. TRATAMIENTO Y ARCHIVO DE LOS DATOS

Todo lo referente a los datos del EC (recogida, tratamiento, archivo y custodia), se protocolizó siguiendo la normativa contemplada en el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

12.1. Cumplimentación y archivado de los Cuadernos de Recogida de Datos

Los CRDs son los documentos donde se recogió todo la información necesaria a lo largo de todo el estudio. Estos documentos fueron proporcionados por el promotor-

investigador principal del EC y se utilizaron para comunicar de manera oficial toda la información acerca del EC a las Autoridades Sanitarias competentes.

La cumplimentación de estos CRDs se realizó con letra totalmente legible y caracteres en tinta negra o azul. Cuando fue necesario realizar la corrección de algún dato, se procedió tachando con una línea el dato erróneo y anotando al lado el dato nuevo correcto, quedando registrada la persona que realizó la modificación mediante la inscripción de las iniciales del nombre de la persona, la fecha de la modificación y la justificación de dicha rectificación al lado del dato corregido.

Además se anotaron todas las desviaciones clínicamente significativas respecto a los valores de normalidad y cualquier dato de laboratorio considerado anormal por el investigador fue repetido para descartar que hubiese sido un error de laboratorio.

Los CRDs originales se encuentran en posesión del equipo investigador.

12.2. Archivadores del promotor e investigador

Toda la correspondencia relacionada con el ensayo clínico se almacena en archivadores adecuados en un armario bajo llave situado en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario de Canarias, y será custodiada por el investigador principal durante al menos 15 años tras la finalización o suspensión del EC, como queda recogido en la legislación vigente. El Consentimiento Informado firmado por el paciente se archivó junto con el CRD con los datos de ese paciente en archivo del investigador.

Las historias clínicas de los pacientes participantes en el EC y demás datos fuente se guardarán el tiempo máximo permitido por el hospital ó institución donde se llevó a cabo el estudio.

Si por cualquier circunstancia el investigador abandona el ensayo, se jubila o cambia de centro hospitalario, deberá transferirse la responsabilidad de la custodia de la documentación relativa al EC, a otra persona que acepte voluntariamente dicha responsabilidad. Dicho cambio, se notificará y acordará con el promotor-investigador principal del estudio.

12.3. Control de calidad de los datos

La información recogida en los CRDs tiene trazabilidad en los registros originales oficiales o documentos fuente (historia clínica, registro de farmacia, registro de transfusiones, registros de quirófano, etc...)

Se realizó una monitorización del archivo del investigador y del 10% de los pacientes participantes en el EC al cierre del período de inclusión de los pacientes, con el fin de asegurar una correcta calidad de los datos y organización del archivo.

VI. Resultados

Resultados

Se seleccionaron los 210 pacientes (Mayo de 2007- Junio de 2009) que se habían calculado como tamaño muestral necesario para alcanzar una potencia estadística del 80% y un error tipo I del 5% entre los promedios de Hb de los grupos del ensayo.

Se realizó el análisis por ITT incluyendo a los 210 pacientes que fueron aleatorizados a tres grupos paralelos: grupo I (72 pacientes), grupo II (73 pacientes) y grupo III (65 pacientes).

En el análisis por ITTm se excluyeron a 10 pacientes que no recibieron ninguna dosis del fármaco a estudio por diferentes motivos: suspensión del protocolo por falta de tiempo antes de la cirugía (3 pacientes), retirada del consentimiento (3 pacientes), fallo de selección (1 paciente), excluido por el investigador (1 paciente), alta voluntaria (1 pacientes) y no se opera (1 pacientes), quedando para el análisis 200 pacientes repartidos en los tres grupos de la siguiente manera: grupo I (68 pacientes), grupo II (69 pacientes) y grupo III (63 pacientes).

El análisis por PP se realizó con los 159 pacientes que cumplieron estrictamente el protocolo hasta la finalización del ensayo. En este análisis, además de los 10 pacientes excluidos por no haber recibido ninguna dosis del tratamiento, se excluyeron otros 41 pacientes por las siguientes razones: reoperación (12 pacientes), fallecimiento (9 pacientes), cirugía sin CEC (4 pacientes), no recibir las dosis de hierro correctamente (3 pacientes), tiempo de CEC excesivo (2 pacientes), tiempo prolongado en UVI (2 pacientes), intolerancia al hierro iv (2 pacientes), sangrado excesivo (2 pacientes), multicomplejaciones postoperatorias (1 paciente), cirugía de urgencia (1 paciente), fallo de selección (1 paciente), alta voluntaria (1 paciente), no se opera (1 paciente). Los pacientes candidatos para este análisis quedaron encuadrados en los tres grupos paralelos como detallamos a continuación: grupo I (53 pacientes), grupo II (54 pacientes) y grupo III (52 pacientes).

Todos los detalles de la selección de los pacientes, randomización, exclusiones del estudio y configuración de los grupos con los pacientes incluidos para análisis se resumen en el diagrama CONSORT (figura 4).

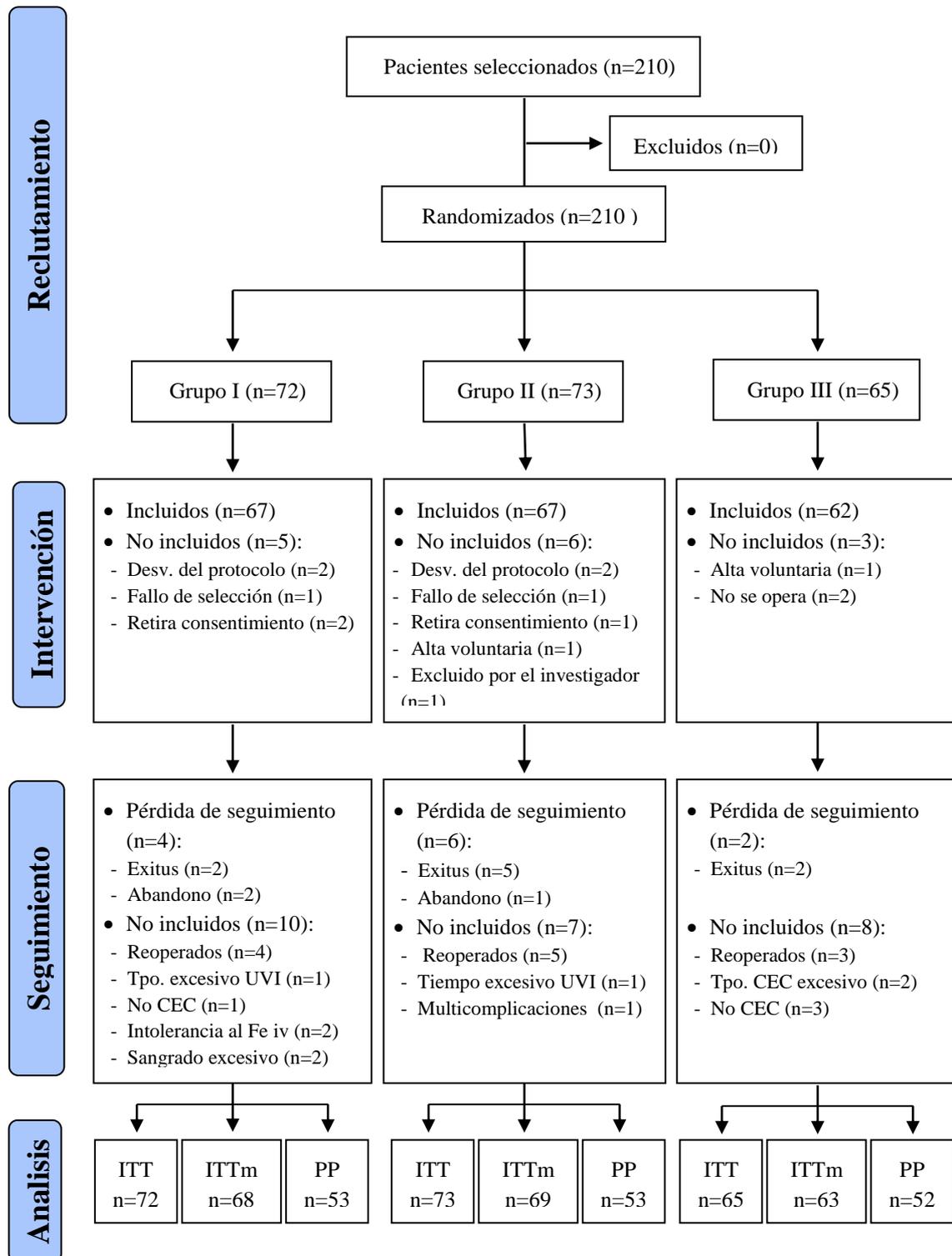


Figura 4: Diagrama CONSORT

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.1. Parámetros clínico-demográficos basales

Los grupos poblacionales a estudio por las tres modalidades de análisis (ITT, ITTm y PP) estaban formados en su mayor parte por varones, representando el 67,6%, 68,0% y 73% respectivamente, frente a un 32,4%, 32,0% y 27,0% de mujeres. La edad media global era de 66 ± 11 años en las modalidades de análisis por ITT e ITTm y de 65 ± 11 años en los pacientes PP.

Las características clínicas basales más prevalentes entre los pacientes que formaron parte de nuestro grupo poblacional a estudio se correspondieron con cuatro de los principales factores de riesgo vascular. De estos la HTA fue el más prevalente afectando a 2/3 partes de los pacientes, seguido de la dislipemia (DLP) presente en más de la mitad de los pacientes, la diabetes (DM) ocupó el tercer lugar afectando a más de un 40% de la población a estudio y, finalmente, el hábito tabáquico compartido por uno de cada 5 pacientes. Además la media del índice de masa corporal (IMC) en estos pacientes fue ligeramente superior a 29, correspondiente a un grado de pre-obesidad según criterios de la OMS.

Los tres grupos de estudio, en las tres modalidades de análisis, no mostraron diferencias significativas respecto a las características clínicas y demográficas basales (tabla1), considerándose grupos poblacionales homogéneos y, por consiguiente, comparables entre sí. Este hecho, avala la calidad del proceso de aleatorización llevado a cabo para la conformación de los tres brazos de tratamiento del ensayo.

Tabla 1: Características clínicas y demográficas basales

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			p		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Sexo: n (%)												
• Mujeres	23 (31,9)	22 (31,4)	16 (30,2)	26 (35,6)	24 (34,3)	15 (27,8)	19 (29,2)	19 (30,2)	12 (23,1)	0,72	0,87	0,71
• Hombres	49 (68,1)	48 (68,6)	37 (69,8)	47 (64,4)	46 (65,7)	39 (72,2)	46 (70,8)	44 (69,8)	40 (76,9)			
Edad (años)	65 ± 12	65 ± 12	64 ± 11	67 ± 10	67 ± 9	66 ± 10	65 ± 12	65 ± 12	65 ± 12	0,84	0,84	0,81
HTA: n (%)	50 (69,4)	48 (68,6)	34 (64,2)	49 (67,1)	47 (67,1)	33 (61,1)	45 (69,2)	43 (68,3)	34 (65,4)	0,95	0,98	0,90
DM: n (%)	31 (43,1)	31 (44,3)	23 (43,4)	27 (37,5)	26 (37,7)	19 (35,2)	29 (44,6)	29 (46,0)	26 (50,0)	0,67	0,59	0,30
Tabaquismo: n (%)	15 (20,8)	15 (21,4)	12 (22,6)	12 (16,7)	11 (15,9)	9 (16,7)	14 (21,5)	14 (22,2)	11 (21,2)	0,73	0,61	0,72
IMC	29,2 ± 5,13	29,1 ± 5,14	29,1 ± 5,36	29,6 ± 4,76	29,8 ± 4,80	29,7 ± 4,48	28,6 ± 3,83	28,6 ± 3,86	28,6 ± 3,99	0,51	0,38	0,48
Dislipemia: n (%)	37 (51,4)	36 (51,4)	29 (54,7)	42 (58,3)	39 (56,5)	30 (55,6)	39 (60,0)	39 (61,9)	33 (63,5)	0,55	0,48	0,61
Enf. pulmonar: n(%)	6 (8,3%)	6 (8,6)	3 (5,7)	10 (14,1)	10 (14,7)	4 (7,5)	7 (10,8)	7 (11,1)	2 (3,8)	0,55	0,52	0,72
I. Renal: n(%)	2 (2,8%)	2 (2,9)	0 (0,0)	2 (2,8%)	2 (2,9)	2 (3,7)	4 (6,2)	3 (4,8)	3 (5,8)	0,50	0,79	0,23
Hepatopatía: n (%)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,63	0,63	*
E. Hematológica: n(%)	2 (2,8)	2 (2,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,37	0,15	0,37
Antecedentes de atopía: n(%)	14 (19,4)	13 (18,6)	8 (15,1)	11 (15,3)	10 (14,5)	7 (13,0)	13 (20,0)	13 (20,6)	11 (21,2)	0,73	0,64	0,50

1.2. Parámetros de valoración de riesgo quirúrgico

Las características de evaluación de riesgo quirúrgico de los pacientes incluidos en los tres grupos a estudio para las tres modalidades de análisis realizados, se exponen en la tabla 2.

La mayoría de los pacientes en los tres grupos de tratamiento están incluidos en la clase funcional II y III de la NYHA (alrededor del 80% de los pacientes) (Fig 5a). Las patologías más frecuentes fueron la coronaria y la valvular representando más del 80% de los pacientes con patología cardíaca en nuestro estudio, con una relación prácticamente 1:1 entre estos dos tipos de enfermedad. Aproximadamente 1 de cada 10 pacientes padecía una dolencia mixta (valvular y coronaria) (Fig 5b).

No se observaron diferencias significativas en estos parámetros, con la excepción del tipo de cardiopatía que sí muestra diferencias significativas, entre los tres grupos de tratamiento que se analizaron por los principios de ITT e ITTm, aunque esta diferencia no implica diferencias en la estimación del riesgo quirúrgico según la Escala de Parsonnet.

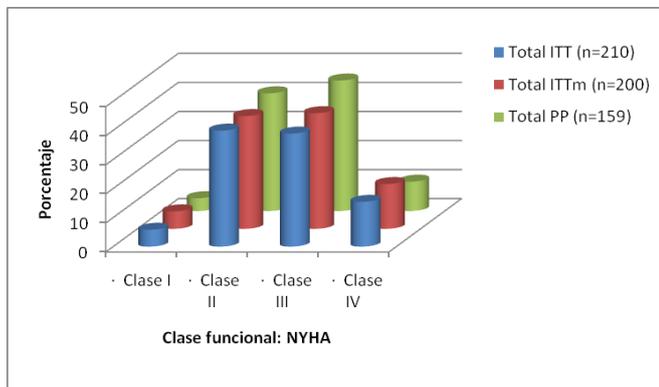


Fig 5a: Distribución de los pacientes en base a la clase funcional.

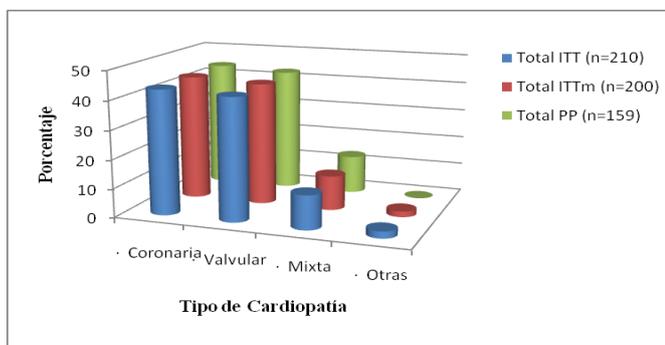


Fig 5b: Distribución de los pacientes en función del tipo de cardiopatía.

Tabla 2: Parámetros de evaluación de riesgo quirúrgico

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			p		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTmod	PP
Parsonet (Riesgo Quirúrgico)	7,6 ± 5,10	7,6 ± 5,15	6,9 ± 4,71	6,7 ± 2,97	6,7 ± 3,02	6,7 ± 3,24	7,4 ± 5,34	7,4 ± 5,38	7,2 ± 4,82	0,79	0,68	0,98
FE (%)	61,6 ± 11,80	62,0 ± 11,36	62,9 ± 10,89	61,9 ± 13,05	61,8 ± 13,30	63,3 ± 13,96	61,1 ± 10,68	61,3 ± 10,63	61,2 ± 10,69	0,83	0,90	0,41
NYHA: n(%) (Clase funcional)												
• Clase I	4 (5,6)	4 (5,9)	2 (3,8)	2 (2,8)	2 (2,9)	1 (1,9)	6 (9,2)	6 (9,5)	4 (7,7)	0,35	0,21	0,24
• Clase II	29 (40,8)	27 (39,7)	22 (41,5)	24 (33,3)	21 (30,9)	16 (30,2)	30 (46,2)	29 (46,0)	26 (50,0)			
• Clase III	26 (36,6)	25 (36,8)	23 (43,4)	33 (45,8)	33 (48,5)	30 (56,6)	22 (33,8)	22 (34,9)	18 (34,6)			
• Clase IV	12 (16,9)	12 (17,6)	6 (11,3)	13 (18,1)	12 (17,6)	6 (11,3)	7 (10,8)	6 (9,5)	4 (7,7)			
Alt. contratilidad: n (%)	17 (25,0)	16 (24,6)	11 (21,6)	15 (21,1)	14 (20,9)	11 (20,8)	19 (30,2)	17 (27,9)	13 (25,5)	0,49	0,74	0,83
Cardiopatía: n (%)												
• Coronaria	30 (41,7)	28 (41,2)	21 (39,6)	27 (37,0)	25 (36,2)	21 (38,9)	34 (52,3)	34 (54,0)	28 (53,8)	0,02	0,02	0,05
• Valvular	34 (47,2)	33 (48,5)	29 (54,7)	36 (49,3)	34 (49,3)	24 (44,4)	19 (29,2)	18 (28,6)	15 (28,8)			
• Mixta	4 (5,6)	4 (5,9)	3 (5,7)	10 (13,7)	10 (14,5)	9 (16,7)	11 (16,9)	10 (15,9)	9 (17,3)			
• Otras	4 (5,6)	3 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (1,6)	0 (0,0)			

1.3. Parámetros analíticos basales

Los resultados analíticos basales reflejan los valores obtenidos una vez el paciente ha ingresado en la planta, antes de iniciar el tratamiento asignado a cada grupo (tablas 3.1 y 3.2).

Todos los parámetros se encuentran dentro de los rangos de normalidad y no se observan diferencias significativas entre los tres grupos en ninguna de las modalidades de análisis que se han llevado a cabo, confirmando la homogeneidad de los tres grupos paralelos de tratamiento en cuanto a los valores basales de las variables a estudio.

Tabla 3.1: Parámetros hematológicos basales

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			P		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hemoglobina (g/dL)	14,0 ± 1,62	13,9 ± 1,62	14,0 ± 1,65	13,6 ± 1,56	13,6 ± 1,57	13,8 ± 1,45	13,8 ± 1,44	13,8 ± 1,46	14,0 ± 1,35	0,34	0,40	0,49
Hematocrito (%)	41,6 ± 4,82	41,5 ± 4,80	41,4 ± 4,76	40,4 ± 4,53	40,4 ± 4,55	40,9 ± 4,15	41,3 ± 4,29	41,4 ± 4,35	41,8 ± 4,03	0,28	0,31	0,47
Reticulocitos (cel/μL)	79736 ± 30186	80247 ± 30250	83152 ± 31538	81912 ± 39108	82427 ± 39703	81798 ± 42147	77526 ± 31332	78466 ± 31375	78646 ± 30677	0,96	0,98	0,66
FRI (%)	0,34 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,33 ± 0,07	0,33 ± 0,07	0,34 ± 0,07	0,31	0,40	0,60
I. Reticulocitario	1,4 ± 0,57	1,4 ± 0,57	1,4 ± 0,61	1,4 ± 0,85	1,4 ± 0,86	1,5 ± 0,93	1,3 ± 0,61	1,4 ± 0,61	1,4 ± 0,60	0,95	0,98	0,89
Leucocitos (*10³/μL)	7,1 ± 2,33	7,0 ± 2,34	7,2 ± 2,47	7,8 ± 3,07	7,8 ± 3,12	7,7 ± 3,12	7,4 ± 1,74	7,5 ± 1,74	7,5 ± 1,72	0,24	0,18	0,38
Plaquetas (*10³/μL)	232 ± 61,1	232 ± 61,5	236 ± 52,3	248 ± 81,7	247 ± 82,4	250 ± 84,2	238 ± 76,0	241 ± 75,1	240 ± 80,5	0,65	0,71	0,89
Protrombina Actividad (%)	101 ± 17,4	101 ± 17,5	99 ± 17,7	94 ± 22,1	93 ± 22,4	93 ± 23,5	98 ± 18,7	99 ± 18,8	99 ± 17,8	0,09	0,06	0,21
Fibrinógeno (ng/mL)	400 ± 74,4	397 ± 70,3	391 ± 59,5	417 ± 65,8	415 ± 64,6	414 ± 69,8	419 ± 89,3	421 ± 89,8	419 ± 94,1	0,35	0,33	0,28

Tabla 3.2: Parámetros bioquímicos basales

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			p		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hierro (µg/dL)	97,3 ± 43,22	98,2 ± 44,10	88,3 ± 45,33	90,4 ± 60,29	89,7 ± 61,53	84,3 ± 66,00	78,4 ± 31,95	77,8 ± 32,37	77,4 ± 32,36	0,08	0,06	0,51
Transferrina (mg/dL)	258 ± 39,4	259 ± 39,9	260 ± 38,7	267 ± 36,3	266 ± 36,7	267 ± 37,8	262 ± 42,7	262 ± 42,4	265 ± 42,1	0,41	0,55	0,67
Ferritina (ng/mL)	200 ± 148,8	195 ± 148,5	193 ± 164,2	226 ± 218,3	233 ± 221,3	230 ± 211,4	166 ± 118,3	164 ± 119,9	169 ± 126,9	0,69	0,63	0,70
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,26	0,9 ± 0,26	0,9 ± 0,23	0,9 ± 0,26	0,9 ± 0,26	0,9 ± 0,28	1,0 ± 0,31	0,9 ± 0,29	0,9 ± 0,30	0,35	0,68	0,67
Ac. Fólico (ng/mL)	7,0 ± 3,67	7,0 ± 3,72	6,7 ± 3,49	6,7 ± 3,31	6,7 ± 3,30	6,4 ± 3,33	6,8 ± 3,42	6,9 ± 3,45	7,0 ± 3,59	0,95	0,97	0,62
Vit. B12 (pg/mL)	369 ± 156,7	366 ± 155,6	364 ± 150,5	400 ± 265,0	402 ± 267,3	406 ± 297,0	405 ± 209,6	406 ± 212,8	393 ± 215,0	0,77	0,75	0,96

~ 64 ~

1.4. Parámetros de quirófano

Las determinaciones analíticas a la entrada de quirófano se realizaron justo antes de comenzar la cirugía y los valores obtenidos a la salida de quirófano se tomaron justo después de la misma. Se produjo un descenso de los valores de Hb y Hto durante el proceso quirúrgico de aproximadamente 2,1 g/dL y un 6% respectivamente, en los tres tipos de análisis. No se observaron diferencias significativas en estos parámetros entre los tres grupos del ensayo.

Los tipos de cirugía más frecuentes fueron la coronaria y la valvular, englobando el 85% de las cirugías realizadas. Tampoco se observaron diferencias significativas entre grupos.

El tiempo medio de duración de la CEC rondó los 85 minutos, muy por debajo del límite propuesto como criterio de retirada de los pacientes del estudio que era de 180 minutos y el tiempo medio de clampaje fue de unos 55 minutos. Mientras que los volúmenes sanguíneos medios recuperados durante la cirugía oscilaron entre 689 y 739 mL dependiendo del tipo de análisis realizado, siendo en los pacientes del Grupo II donde se recuperó un volumen menor de sangre. No hubo diferencias en estos parámetros entre los grupos en ninguno de los tipos de análisis realizados.

En cuanto a las transfusiones de hemoderivados, entre un 12% y un 17 %, un 0,6% y un 3,5% y entre un 1,3% y un 3,5% de los pacientes recibieron concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y/o pool de plaquetas, respectivamente durante la cirugía. Aunque no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en los respectivos tipos de análisis.

Todos estos resultados se exponen a continuación en las tablas 4.1 y 4.2.

Tabla 4.1: Datos analíticos en quirófano

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			p		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hb entrada Quirófano (g/dL)	12,6 ± 1,62	12,6 ± 1,64	12,6 ± 1,65	12,5 ± 1,74	12,5 ± 1,76	12,7 ± 1,71	12,7 ± 1,33	12,7 ± 1,34	12,8 ± 1,30	0,87	0,89	0,79
Hb salida Quirófano (g/dL)	10,4 ± 1,46	10,4 ± 1,48	10,5 ± 1,41	10,5 ± 1,47	10,5 ± 1,48	10,7 ± 1,41	10,4 ± 1,60	10,4 ± 1,61	10,5 ± 1,54	0,88	0,77	0,75
Hto entrada quirófano (%)	38,4 ± 5,37	38,4 ± 5,40	38,5 ± 5,60	38,2 ± 5,12	38,2 ± 5,18	38,5 ± 5,00	38,7 ± 3,88	38,7 ± 3,92	39,0 ± 3,79	0,84	0,87	0,82
Hto salida quirófano (%)	32,2 ± 4,54	32,3 ± 4,59	32,7 ± 4,27	32,4 ± 4,42	32,5 ± 4,47	33,0 ± 4,34	32,0 ± 4,81	32,0 ± 4,85	32,4 ± 4,64	0,88	0,79	0,77

Tabla 4.2: Parámetros relacionados con la cirugía.

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			p		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Cirugía: n (%)												
• Coronaria	32 (44,4)	29 (42,6)	21 (39,6)	26 (36,1)	24 (35,6)	21 (38,9)	33 (51,6)	33 (52,4)	27 (51,9)	0,06	0,06	0,41
• Valvular	28 (38,9)	28 (41,2)	25 (47,2)	38 (52,8)	36 (52,9)	25 (46,3)	20 (31,3)	19 (30,2)	16 (30,8)			
• Mixta	4 (5,6)	4 (5,9)	3 (5,7)	6 (8,3)	6 (8,8)	6 (11,1)	8 (12,5)	8 (12,7)	7 (13,5)			
• Otras	8 (11,1)	7 (10,3)	4 (7,5)	2 (2,8)	2 (2,9)	2 (3,7)	3 (4,7)	3 (4,8)	2 (3,8)			
Tpo de CEC (min)	88,0 ± 36,14	87,5 ± 36,55	82,5 ± 31,63	87,2 ± 26,24	87,3 ± 26,79	88,0 ± 27,35	88,2 ± 32,08	88,4 ± 32,29	83,4 ± 24,37	0,78	0,65	0,33
Tpo clampaje (min)	55,8 ± 28,76	55,5 ± 29,05	52,0 ± 23,29	55,5 ± 19,55	55,4 ± 19,84	56,2 ± 21,07	55,3 ± 22,60	55,2 ± 22,80	53,1 ± 19,93	0,81	0,77	0,54
Vol. Recuperador (mL)	793 ± 709,2	799 ± 719,3	682 ± 183,9	675 ± 228,0	683 ± 229,4	677 ± 202,5	742 ± 281,9	736 ± 280,7	711 ± 213,4	0,31	0,52	0,73
Transfusiones [RBC]: n (%)	13 (18,3)	13 (19,4)	7 (13,5)	13 (10,1)	12 (17,6)	6 (11,1)	9 (14,1)	9 (14,3)	6 (11,5)	0,56	0,55	0,85
Transfusiones Plasma: n (%)	3 (4,2)	3 (4,4)	1 (1,9)	3 (4,2)	3 (4,4)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	0,66	0,66	0,37
Transfusiones PLQ: n (%)	3 (4,2)	3 (4,4)	1 (1,9)	3 (4,2)	3 (4,4)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,47	0,46	0,61
Inotrópicos: n (%)	31 (43,1)	30 (43,5)	21 (39,6)	37 (51,4)	34 (50,0)	24 (44,4)	27 (42,2)	27 (42,9)	20 (38,5)	0,48	0,57	0,80

1.5. Parámetros analíticos y de estancia en UVI

En las tablas 5.1 y 5.2 se exponen los datos analíticos al ingreso y al alta de la Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI) tras la cirugía. Se objetivó una ligera anemia de los pacientes al ingreso en UVI que se mantuvo durante toda la estancia en la Unidad, observándose un ligero descenso de aproximadamente 0,5 g/dL en los niveles de Hb en el momento del traslado de los pacientes a planta hospitalaria. Los niveles de Hto tuvieron un comportamiento especular con la Hb. Además, los pacientes presentaban una ligera trombopenia al ingreso que se corrigió durante la estancia en la Unidad, llegando a valores de normalidad en el momento del alta de UVI. También mostraron alteraciones de la coagulación con porcentajes de actividad de protrombina alrededor del 65% que mejoraron, aunque sin llegar a normalizarse, en el momento del traslado de los pacientes a planta hospitalaria. Por el contrario, los pacientes ingresaron con cifras medias de fibrinógeno dentro de los límites normales sufriendo un ascenso brusco en el momento del alta. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en los tres tipos de análisis realizados, exceptuando en los niveles de fibrinógeno al alta de UVI donde sí se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en las tres modalidades de análisis.

En cuanto a los datos clínicos se refiere (tabla 5.3), no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en el sangrado, tanto en las primeras 24 horas como el sangrado total, ni en comorbilidades como fracaso renal, neumonía, infarto perioperatorio y sepsis. Sí se observaron diferencias significativas entre los tres grupos del ensayo en el porcentaje de pacientes que recibieron aminas (sólo en el análisis PP). No se contabilizó ningún caso de infección de herida quirúrgica durante la estancia en la Unidad. El porcentaje medio de pacientes que recibieron hemoderivados varió entre el 36,5% y 45,7% (concentrados de hematíes), el 7,5% y 15,9% (plasma fresco congelado) y el 6,3% y 13,1% (pool de plaquetas), en el análisis PP e ITT respectivamente, sin observarse diferencias significativas entre los tres grupos en cada modalidad de análisis. Finalmente, la estancia media en la Unidad osciló entre los $4,5 \pm 4,77$ días obtenidos en el análisis PP y los $6,3 \pm 9,65$ días del análisis por ITT.

Tabla 5.1: Parámetros analíticos de ingreso en UVI

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			P		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hemoglobina (g/dL)	10,5 ± 1,65	10,5 ± 1,67	10,8 ± 1,54	10,5 ± 1,52	10,5 ± 1,54	10,6 ± 1,56	10,5 ± 1,52	10,5 ± 1,53	10,6 ± 1,51	0,98	0,95	0,69
Hematocrito (%)	30,3 ± 4,74	30,3 ± 4,81	31,2 ± 4,48	30,4 ± 4,38	30,5 ± 4,44	30,6 ± 4,36	30,5 ± 4,35	30,5 ± 4,37	30,7 ± 4,24	0,96	0,94	0,83
Leucocitos (*10³/μL)	10,9 ± 4,14	10,8 ± 4,17	10,9 ± 4,17	11,5 ± 4,68	11,5 ± 4,75	11,4 ± 4,07	10,5 ± 3,58	10,6 ± 3,61	10,2 ± 3,10	0,59	0,53	0,40
Plaquetas (*10³/μL)	116 ± 44,1	116 ± 44,6	121 ± 44,5	124 ± 46,4	125 ± 47,3	128 ± 49,8	123 ± 58,9	123 ± 59,3	122 ± 58,4	0,53	0,56	0,56
Actividad Protrombina (%)	64,9 ± 13,22	64,9 ± 13,25	67,4 ± 12,04	63,8 ± 13,29	63,3 ± 13,39	65,4 ± 12,66	65,9 ± 15,70	66,0 ± 15,81	66,2 ± 13,24	0,59	0,43	0,72
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,28	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,28	0,9 ± 0,32	0,9 ± 0,33	0,9 ± 0,34	0,37	0,54	0,68
Fibrinógeno (ng/mL)	290 ± 107,8	291 ± 109,0	307 ± 111,1	304 ± 94,6	306 ± 95,5	317 ± 89,2	298 ± 104,8	300 ± 104,6	299 ± 99,6	0,45	0,43	0,28

Tabla 5.2: Parámetros analíticos al alta de UVI

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			P		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hemoglobina (g/dL)	10,0 ± 1,24	9,9 ± 1,25	10,0 ± 1,24	10,1 ± 1,01	10,1 ± 1,02	10,0 ± 1,03	10,1 ± 1,39	10,1 ± 1,39	10,2 ± 1,34	0,32	0,31	0,43
Hematocrito (%)	29,0 ± 3,55	28,9 ± 3,56	29,1 ± 3,62	29,3 ± 3,08	29,4 ± 3,14	29,1 ± 3,20	29,3 ± 4,12	29,3 ± 4,15	29,7 ± 3,99	0,41	0,39	0,63
Leucocitos (*10³/μL)	9,8 ± 3,74	9,7 ± 3,77	9,8 ± 3,06	10,8 ± 4,33	10,8 ± 4,34	10,3 ± 3,33	10,1 ± 3,61	10,2 ± 3,63	10,2 ± 3,05	0,31	0,23	0,69
Plaquetas (*10³/μL)	164 ± 109,6	164 ± 111,1	154 ± 100,6	165 ± 86,9	165 ± 88,7	159 ± 77,2	180 ± 100,6	181 ± 101,0	173 ± 97,1	0,37	0,32	0,39
Actividad Protrombina (%)	73,9 ± 20,16	73,6 ± 20,40	74,2 ± 19,96	72,8 ± 19,12	72,6 ± 19,28	75,1 ± 18,23	78,2 ± 17,46	78,3 ± 17,56	79,9 ± 16,28	0,30	0,24	0,28
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,29	0,9 ± 0,29	0,9 ± 0,23	0,9 ± 0,34	0,9 ± 0,35	0,9 ± 0,29	1,0 ± 0,45	1,0 ± 0,45	1,0 ± 0,44	0,78	0,80	0,83
Fibrinógeno (ng/mL)	647 ± 148,7	648 ± 151,0	670 ± 142,0	611 ± 149,2	605 ± 149,2	617 ± 142,5	574 ± 152,9	576 ± 153,5	588 ± 148,7	0,02	0,03	0,02

~ 70 ~

Tabla 5.3: Parámetros clínicos de estancia en UVI

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			P		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Aminas: n (%)	35 (48,6)	32 (47,1)	18 (34,0)	48 (66,7)	45 (66,2)	31 (57,4)	35 (54,7)	35 (55,6)	27 (51,9)	0,09	0,10	0,04
Sangrado 24 h (mL)	776 ± 739,5	786 ± 746,9	670 ± 537,6	719 ± 598,9	740 ± 603,7	679 ± 451,8	711 ± 525,1	707 ± 603,7	621 ± 300,5	0,58	0,70	0,55
Sangrado Total (mL)	1384 ± 1475,3	1392 ± 1495,8	1128 ± 1082,2	1751 ± 2109,1	1801 ± 2141,7	1271 ± 925,0	1507 ± 1858,6	1511 ± 1874,0	1136 ± 716,0	0,71	0,55	0,46
Fracaso Renal: n (%)	5 (6,9)	5 (7,4)	1 (1,9)	9 (12,5)	9 (13,2)	1 (1,9)	7 (10,9)	7 (11,1)	5 (9,6)	0,52	0,51	0,08
Neumonía: n (%)	6 (8,3)	6 (8,8)	1 (1,9)	6 (8,3)	6 (8,8)	2 (3,7)	4 (6,3)	4 (6,3)	2 (3,8)	0,87	0,86	0,81
Infarto perioperat n (%)	4 (5,6)	4 (5,9)	0 (0,0)	4 (5,6)	4 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,16	0,15	*
Sepsis: n (%)	5 (6,9)	5 (7,4)	0 (0,0)	4 (5,6)	4 (5,9)	1 (1,9)	6 (9,4)	6 (9,5)	3 (5,8)	0,69	0,71	0,16
Inf herida quirúrgica: n (%)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Transfusiones [RBC]: n (%)	30 (41,7)	28 (41,2)	14 (26,4)	36 (50,0)	35 (51,5)	23 (42,6)	29 (45,3)	29 (46,0)	21 (40,4)	0,36	0,30	0,50
Transfusiones Plasma: n (%)	11 (15,7)	10 (14,7)	4 (7,55)	13 (18,1)	13 (19,1)	6 (11,1)	9 (14,1)	8 (12,7)	2 (3,8)	0,78	0,70	0,61
Transfusiones PLQ: n (%)	8 (11,1)	8 (11,8)	2 (3,8)	9 (12,5)	9 (13,2)	3 (5,6)	10 (15,6)	10 (15,9)	5 (9,6)	0,57	0,57	0,52
Días de estancia	6,8 ± 12,92	6,9 ± 13,10	3,8 ± 2,51	5,8 ± 6,56	5,9 ± 6,68	4,5 ± 4,33	6,1 ± 7,81	6,1 ± 7,86	5,4 ± 6,59	0,73	0,78	0,97

1.6. Parámetros al alta hospitalaria

Parámetros obtenidos justo antes del alta hospitalaria, entre 10-15 días tras la intervención quirúrgica. En este momento, se observó una ligera recuperación de los valores de las variables principales de valoración (Hb y Hto) respecto al alta de la UVI, aunque sin llegar a su normalización, con cifras medias de Hb alrededor de 11 g/dL y Hto rondando el 33%, sin existir diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento para los tres análisis. Las cifras de fibrinógeno continuaron elevadas pero sin diferencias significativas entre los grupos a estudio. El resto de parámetros hematológicos tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas con excepción de la FRI que sí mostró diferencias entre los tres grupos en el análisis PP ($p=0,02$), pero no en las dos modalidades de análisis por ITT (tabla 6.1).

En cuanto a los parámetros bioquímicos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento en las tres modalidades de análisis para el hierro, ferritina y transferrina. Destacan los niveles séricos medios de hierro en los pacientes que recibieron hierro iv (grupo I), de aproximadamente 53,0 $\mu\text{g/dL}$, superiores a los observados en pacientes que recibieron hierro oral (grupo II) o placebo (grupo III), donde las cifras rondaban los 39,0 $\mu\text{g/dL}$. Además, los niveles medios sanguíneos de ferritina se encontraron elevados en los tres grupos de tratamiento de las tres modalidades de análisis, siendo las cifras en los pacientes del grupo I aproximadamente de 1300 ng/mL, cuantitativamente muy por encima, como era presumible, de las observadas en los pacientes del grupo II, que se situaron alrededor de 566 ng/mL y del grupo III, con valores de 519 ng/ml en las modalidades de análisis por ITT y de 485 ng/mL en los pacientes que cumplieron estrictamente el protocolo del ensayo (tabla 6.2).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en: transfusiones de hemoderivados, infecciones de herida quirúrgica, ni en la aparición de fiebre, pero sí existieron diferencias en cuanto a la estancia en la planta entre los tres grupos ($p=0,03$), pero sólo en los pacientes analizados PP, con una estancia media global de $7,4\pm 6,43$ días (tabla 6.3).

Tabla 6.1: Parámetros hematológicos al alta hospitalaria

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			P		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hemoglobina (g/dL)	11,0 ± 1,50	11,0 ± 1,52	11,1 ± 1,54	11,0 ± 1,32	11,0 ± 1,34	11,1 ± 1,29	11,1 ± 1,54	11,1 ± 1,53	11,0 ± 1,45	0,97	0,90	0,97
Hematocrito (%)	32,8 ± 4,40	32,8 ± 4,45	33,1 ± 4,50	32,6 ± 4,00	32,6 ± 4,07	32,9 ± 3,92	33,2 ± 4,57	33,3 ± 4,58	32,8 ± 4,29	0,82	0,74	1,00
Reticulocitos (cel/μL)	139781 ± 52818	139781 ± 52818	138549 ± 52490	128735 ± 50524	128735 ± 50524	129340 ± 51463	117644 ± 30732	117644 ± 30732	118105 ± 31382	0,16	0,16	0,23
FRI (%)	0,47 ± 0,10	0,47 ± 0,10	0,48 ± 0,10	0,44 ± 0,09	0,44 ± 0,09	0,44 ± 0,08	0,45 ± 0,08	0,45 ± 0,08	0,45 ± 0,07	0,09	0,09	0,02
I. Reticulocitario	1,8 ± 0,74	1,8 ± 0,74	1,8 ± 0,77	1,7 ± 0,70	1,7 ± 0,70	1,7 ± 0,71	1,5 ± 0,45	1,5 ± 0,45	1,5 ± 0,44	0,14	0,14	0,16
Leucocitos (*10³/μL)	9,3 ± 3,07	9,3 ± 3,09	9,4 ± 3,10	9,8 ± 3,57	9,8 ± 3,62	9,9 ± 3,64	9,4 ± 2,38	9,4 ± 2,40	9,4 ± 2,39	0,68	0,61	0,75
Plaquetas (*10³/μL)	321 ± 147,9	324 ± 148,8	323 ± 132,0	330 ± 153,5	331 ± 156,9	329 ± 151,8	351 ± 157,7	355 ± 155,8	343 ± 152,9	0,41	0,41	0,77
Protrombina Actividad (%)	82,7 ± 27,00	82,7 ± 27,00	82,9 ± 27,25	79,6 ± 25,53	78,9 ± 25,77	79,8 ± 25,65	87,3 ± 26,03	87,3 ± 26,03	87,7 ± 24,62	0,27	0,21	0,32
Fibrinógeno (ng/mL)	557 ± 112,4	557 ± 112,4	557 ± 112,0	569 ± 138,3	565 ± 137,2	561 ± 137,1	518 ± 90,7	518 ± 90,7	516 ± 91,5	0,11	0,13	0,20

Tabla 6.2: Parámetros bioquímicos al alta hospitalaria

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			p		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hierro (µg/dL)	52,8 ± 31,90	52,8 ± 31,90	53,0 ± 32,62	39,6 ± 23,40	39,6 ± 23,40	37,1 ± 16,61	39,7± 14,25	39,7 ± 14,25	40,0 ± 14,56	0,002	0,002	0,001
Transferrina (mg/dL)	192 ± 34,5	192 ± 34,5	194 ± 34,7	207± 42,7	207 ± 42,7	208 ± 43,5	217 ± 40,3	217 ± 40,3	218 ± 39,8	0,001	0,001	0,005
Ferritina (ng/mL)	1281 ± 499,0	1281 ± 499,0	1312 ± 501,5	567 ± 488,8	567 ± 488,8	566 ± 495,3	519 ± 387,8	519 ± 387,8	485 ± 330,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,41	0,9 ± 0,42	0,9 ± 0,25	1,1 ± 0,66	1,1 ± 0,67	1,0 ± 0,67	1,0 ± 0,48	1,0 ± 0,48	1,0 ± 0,50	0,32	0,17	0,51

Tabla 6.3: Parámetros de estancia en planta hospitalaria

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			p		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Transfusiones [RBC]: n (%)	4 (5,7)	4 (6,1)	3 (5,7)	7 (10,4)	7 (11,1)	5 (9,3)	6 (9,8)	6 (10,0)	6 (11,5)	0,64	0,63	0,64
Transfusiones Plasma: n (%)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Transfusiones PLQ: n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,0)	2 (3,2)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,41	0,40	0,38
Inf herida quirúrgica: n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,0)	2 (3,2)	2 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,14	0,13	0,14
Fiebre: n (%)	6 (10,0)	5 (8,5)	4 (7,5)	2 (3,4)	2 (3,5)	1 (1,9)	3 (5,5)	3 (5,6)	2 (3,8)	0,33	0,33	0,35
Días de estancia	10,2 ± 25,44	10,4 ± 25,79	6,1 ± 4,09	8,5 ± 9,81	8,6 ± 10,00	8,5 ± 9,00	15,9 ± 66,15	16,1 ± 66,66	7,7 ± 4,86	0,29	0,29	0,03

1.7. Parámetros analíticos en consulta

La visita de seguimiento en consulta, se realizó después de que los pacientes completaron el tratamiento con hierro oral que se prolongó durante un mes tras el alta hospitalaria. En esta última visita de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento en ninguna de las modalidades de análisis, en cuanto a parámetros hematológicos y de coagulación (tabla 7.1). Los niveles medios globales de las variables principales de valoración fueron de 12,5 g/dl para la Hb y de 37,6% para el Hto, lo que indica que los pacientes no consiguieron recuperar de manera general los niveles de normalidad en estos parámetros teniendo en cuenta que 2 de cada 3 pacientes incluidos en el ensayo eran varones.

Los valores de hierro, transferrina y ferritina mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en los tres tipos de análisis. Los niveles de hierro se situaron alrededor de 72 µg/dL en los pacientes del grupo I, 61 µg/dL en pacientes del grupo II y en 56,8 µg/dL en los pacientes analizados por ITT e ITTm y en 54,9 µg/dL en el análisis PP en pacientes del grupo III. Las cifras de ferritina se normalizaron en los grupos II y III del estudio, con valores aproximados de 240 ng/mL y 220 ng/mL respectivamente, continuando elevados en el grupo I de tratamiento con cifras ligeramente superiores a los 600 ng/mL. Los datos de los parámetros bioquímicos se reflejan en la tabla 7.2.

Tabla 7.1: Parámetros hematológicos al mes de seguimiento

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			P		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hemoglobina (g/dL)	12,7 ± 1,40	12,7 ± 1,40	12,7 ± 1,40	12,4 ± 1,29	12,4 ± 1,30	12,5 ± 1,30	12,4 ± 1,19	12,4 ± 1,20	12,3 ± 1,15	0,43	0,47	0,57
Hematocrito (%)	38,2 ± 4,15	38,2 ± 4,19	38,1 ± 4,19	37,1 ± 4,96	37,0 ± 5,02	37,3 ± 5,11	37,5 ± 3,65	37,6 ± 3,68	37,2 ± 3,45	0,55	0,56	0,78
Reticulocitos (cel/μL)	91756 ± 37211	91756 ± 37211	90255 ± 36073	83450 ± 25726	83450 ± 25726	83067 ± 25904	80414 ± 30869	80414 ± 30868	80570 ± 31095	0,40	0,40	0,49
FRI (%)	0,37 ± 0,06	0,37 ± 0,06	0,37 ± 0,06	0,37 ± 0,05	0,37 ± 0,05	0,37 ± 0,05	0,37 ± 0,06	0,37 ± 0,06	0,37 ± 0,06	0,96	0,96	0,91
Índice Reticulocitario	1,4 ± 0,58	1,4 ± 0,58	1,4 ± 0,59	1,3 ± 0,45	1,3 ± 0,45	1,3 ± 0,45	1,2 ± 0,53	1,2 ± 0,53	1,2 ± 0,54	0,24	0,24	0,33
Leucocitos (*10³/μL)	7,6 ± 2,29	7,6 ± 2,30	7,7 ± 2,43	8,7 ± 4,47	8,7 ± 4,54	8,8 ± 4,77	8,3 ± 2,27	8,3 ± 2,26	8,4 ± 2,34	0,09	0,16	0,26
Plaquetas (*10³/μL)	279 ± 83,0	280 ± 83,4	285 ± 82,5	290 ± 78,4	287 ± 76,1	286 ± 79,0	300 ± 82,9	301 ± 83,7	294 ± 77,2	0,49	0,49	0,74
Protrombina Actividad (%)	75,7 ± 33,77	75,6 ± 34,11	74,1 ± 35,61	79,7 ± 33,36	79,2 ± 33,60	79,0 ± 34,12	83,5 ± 28,57	83,5 ± 28,57	82,6 ± 29,02	0,58	0,62	0,67
Fibrinógeno (ng/mL)	461 ± 137,9	459 ± 138,1	456 ± 142,7	446 ± 79,8	445 ± 80,7	437 ± 80,2	457 ± 112,7	457 ± 112,7	460 ± 114,8	0,67	0,76	0,76

Tabla 7.2: Parámetros bioquímicos al mes de seguimiento

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III			P		
	ITT (n=72)	ITTm (n=68)	PP (n=53)	ITT (n=73)	ITTm (n=69)	PP (n=54)	ITT (n=65)	ITTm (n=63)	PP (n=52)	ITT	ITTm	PP
Hierro (µg/dL)	72,8 ± 33,70	73,2 ± 33,94	71,4 ± 32,47	61,0 ± 25,01	61,0 ± 25,01	61,3 ± 25,69	56,8± 24,21	56,8 ± 24,21	54,9 ± 23,69	0,02	0,02	0,02
Transferrina (mg/dL)	217 ± 36,4	217 ± 36,8	217 ± 32,8	244 ± 33,4	244 ± 33,4	245 ± 31,9	243 ± 45,0	243 ± 45,0	243 ± 46,0	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ferritina (ng/mL)	607 ± 395,1	611 ± 398,0	598 ± 382,9	240 ± 209,5	240 ± 209,5	236 ± 206,4	224 ± 216,2	224 ± 216,2	219 ± 221,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,30	0,9± 0,30	0,9 ± 0,28	1,0 ± 0,40	1,0 ± 0,40	1,0 ± 0,42	1,1 ± 0,84	1,1 ± 0,85	1,1 ± 0,88	0,81	0,53	0,83

2. VALORACIÓN DE LA CORRECCIÓN DE LA ANEMIA POSTOPERATORIA.

2.1. Evolución de los niveles de hemoglobina y hematocrito.

En las siguientes tablas (tabla 8.1, 8.2 y 8.3) se exponen los valores de Hb y Hto en las diferentes visitas de seguimiento para los diferentes modalidades de análisis por ITT, ITTm y PP respectivamente, donde se observa que los niveles de estas magnitudes mostraron un comportamiento paralelo entre los tres grupos de tratamiento a lo largo de todo el ensayo clínico.

Tabla 8.1: Evolución de niveles de hemoglobina y hematocrito en el análisis por ITT

	Grupo	Ingreso	Entrada Qx	Salida Qx	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospital	Consulta
Hb (g/dL)	I	14,0 ± 1,62	12,6 ± 1,62	10,4 ± 1,46	10,5 ± 1,65	10,0 ± 1,24	11,0 ± 1,50	12,7 ± 1,40
	II	13,6 ± 1,56	12,5 ± 1,74	10,5 ± 1,47	10,5 ± 1,52	10,1 ± 1,01	11,0 ± 1,32	12,4 ± 1,29
	III	13,8 ± 1,44	12,7 ± 1,33	10,4 ± 1,60	10,5 ± 1,52	10,1 ± 1,39	11,1 ± 1,54	12,4 ± 1,19
	Total	13,8 ± 1,54	12,6 ± 1,57	10,4 ± 1,50	10,5 ± 1,56	10,0 ± 1,21	11,0 ± 1,45	12,5 ± 1,30
P		0,34	0,87	0,88	0,98	0,32	0,97	0,43
Hto (%)	I	41,6 ± 4,82	38,4 ± 5,37	32,2 ± 4,54	30,3 ± 4,74	29,0 ± 3,55	32,8 ± 4,40	38,2 ± 4,15
	II	40,4 ± 4,53	38,2 ± 5,12	32,4 ± 4,42	30,4 ± 4,38	29,3 ± 3,08	32,6 ± 4,00	37,1 ± 4,96
	III	41,3 ± 4,29	38,7 ± 3,88	32,0 ± 4,81	30,5 ± 4,35	29,3 ± 4,12	33,2 ± 4,57	37,5 ± 3,65
	Total	41,1 ± 4,57	38,4 ± 4,86	32,2 ± 4,56	30,4 ± 4,48	29,2 ± 3,57	32,9 ± 4,31	37,6 ± 4,32
P		0,28	0,84	0,88	0,96	0,41	0,82	0,55

Tabla 8.2: Evolución de niveles de hemoglobina y hematocrito en el análisis por ITTm

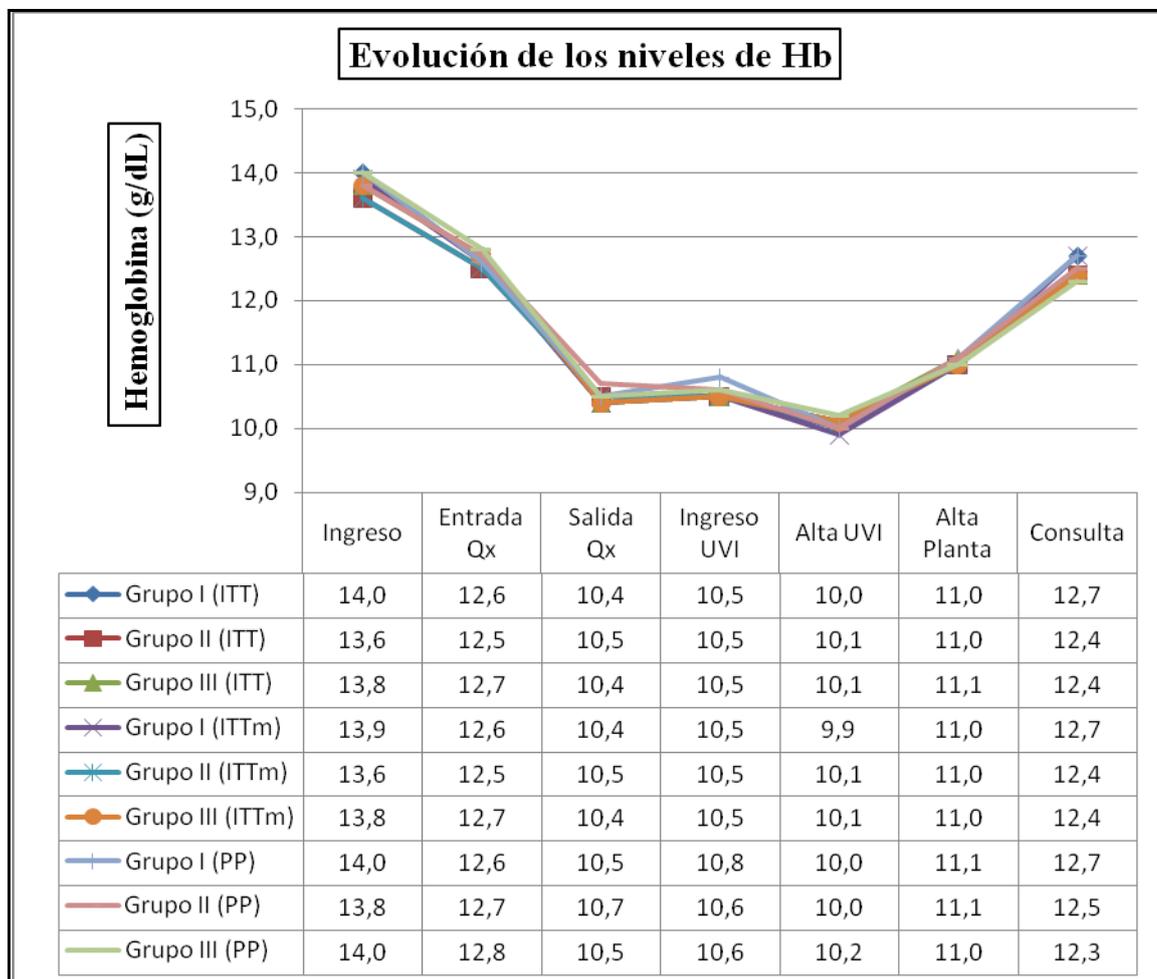
	Grupo	Ingreso	Entrada Qx	Salida Qx	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospital	Consulta
Hb (g/dL)	I	13,9 ± 1,62	12,6 ± 1,64	10,4 ± 1,48	10,5 ± 1,67	9,9 ± 1,25	11,0 ± 1,52	12,7 ± 1,40
	II	13,6 ± 1,57	12,5 ± 1,76	10,5 ± 1,48	10,5 ± 1,54	10,1 ± 1,02	11,0 ± 1,34	12,4 ± 1,30
	III	13,8 ± 1,46	12,7 ± 1,34	10,4 ± 1,61	10,5 ± 1,53	10,1 ± 1,39	11,1 ± 1,53	12,4 ± 1,20
	Total	13,8 ± 1,55	12,6 ± 1,59	10,5 ± 1,51	10,5 ± 1,58	10,0 ± 1,22	11,1 ± 1,46	12,5 ± 1,31
P		0,40	0,89	0,77	0,95	0,31	0,90	0,47
Hto (%)	I	41,5 ± 4,80	38,4 ± 5,40	32,3 ± 4,59	30,3 ± 4,81	28,9 ± 3,56	32,8 ± 4,45	38,2 ± 4,19
	II	40,4 ± 4,55	38,2 ± 5,18	32,5 ± 4,47	30,5 ± 4,44	29,4 ± 3,14	32,6 ± 4,07	37,0 ± 5,02
	III	41,4 ± 4,35	38,7 ± 3,92	32,0 ± 4,85	30,5 ± 4,37	29,3 ± 4,15	33,3 ± 4,58	37,6 ± 3,68
	Total	41,1 ± 4,58	38,4 ± 4,90	32,3 ± 4,61	30,4 ± 4,53	29,2 ± 3,61	32,9 ± 4,36	37,6 ± 4,36
P		0,31	0,87	0,79	0,94	0,39	0,74	0,56

Tabla 8.3: Evolución de niveles de hemoglobina y hematocrito en el análisis por PP

	Grupo	Ingreso	Entrada Qx	Salida Qx	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospital	Consulta
Hb (g/dL)	I	14,0 ± 1,65	12,6 ± 1,65	10,5 ± 1,41	10,8 ± 1,54	10,0 ± 1,24	11,1 ± 1,54	12,7 ± 1,40
	II	13,8 ± 1,45	12,7 ± 1,71	10,7 ± 1,41	10,6 ± 1,56	10,0 ± 1,03	11,1 ± 1,29	12,5 ± 1,30
	III	14,0 ± 1,35	12,8 ± 1,30	10,5 ± 1,54	10,6 ± 1,51	10,2 ± 1,34	11,0 ± 1,45	12,3 ± 1,15
	Total	13,9 ± 1,48	12,7 ± 1,56	10,6 ± 1,44	10,7 ± 1,53	10,1 ± 1,21	11,1 ± 1,42	12,5 ± 1,29
P		0,49	0,79	0,75	0,69	0,43	0,97	0,57
Hto (%)	I	41,4 ± 4,76	38,5 ± 5,60	32,7 ± 4,27	31,2 ± 4,48	29,1 ± 3,62	33,1 ± 4,50	38,1 ± 4,19
	II	40,9 ± 4,15	38,5 ± 5,00	33,0 ± 4,34	30,6 ± 4,36	29,1 ± 3,20	32,9 ± 3,92	37,3 ± 5,11
	III	41,8 ± 4,03	39,0 ± 3,79	32,4 ± 4,64	30,7 ± 4,24	29,7 ± 3,99	32,8 ± 4,29	37,2 ± 3,45
	Total	41,4 ± 4,32	38,7 ± 4,86	32,7 ± 4,39	30,8 ± 4,34	29,3 ± 3,60	32,9 ± 4,22	37,6 ± 4,33
P		0,47	0,82	0,77	0,83	0,63	1,00	0,78

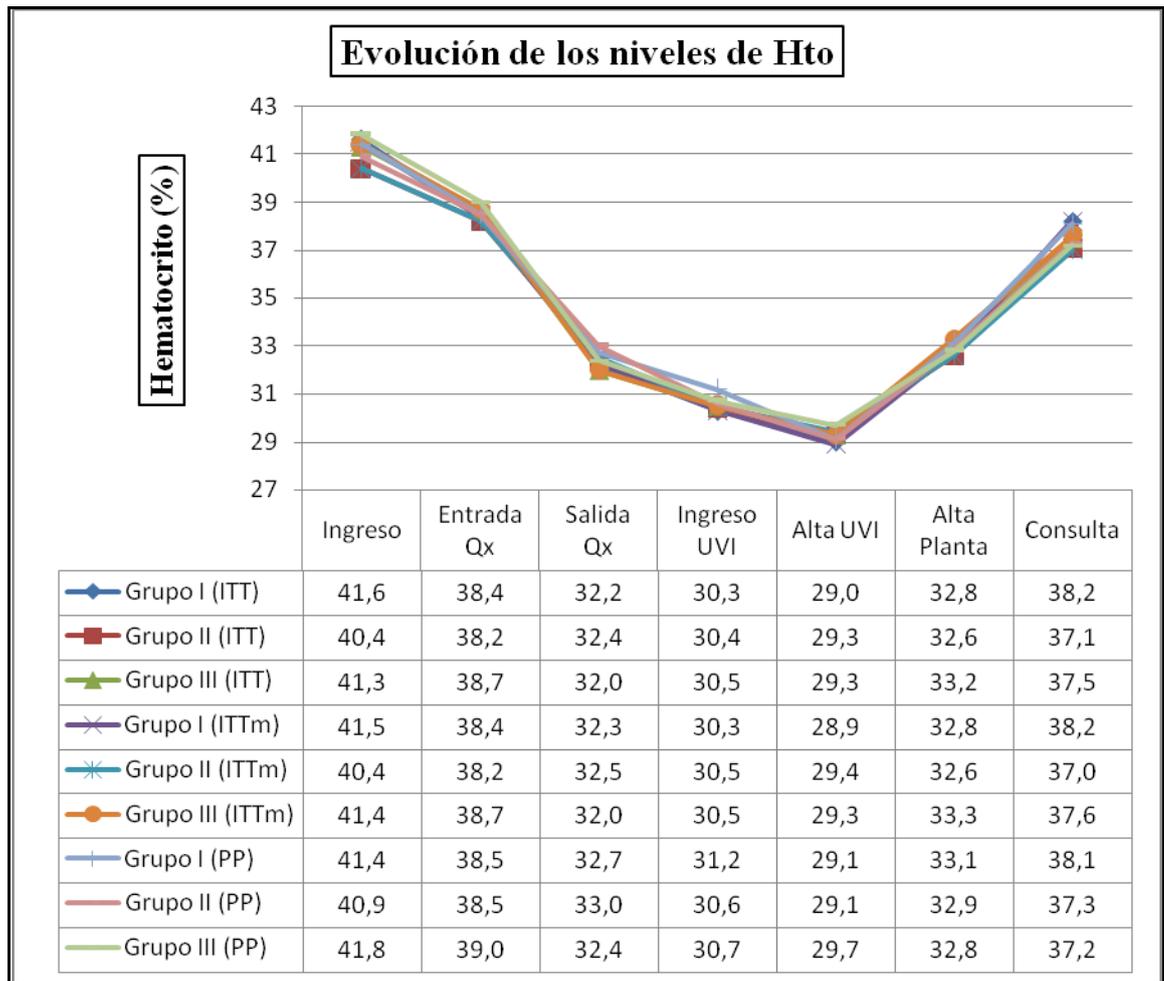
La representación gráfica de estos valores se muestra en las siguientes figuras (Fig 6a y 6b).

Fig 6a: Gráfico de evolución de niveles de hemoglobina



Se aprecia una ligera elevación de los niveles de Hb y Hto en la visita de consulta al mes de seguimiento (tras el alta hospitalaria de los pacientes) en el grupo I de tratamiento respecto a los grupos II y III en los que estos valores son similares, en comparación con las cifras observadas en el momento del alta de la Unidad de Vigilancia Intensiva (aproximadamente 5 días tras la cirugía y cuando ya se habían administrado todas las dosis del tratamiento iv) donde obtuvimos resultados similares entre los tres grupos o ligeramente inferiores en el grupo I. Aunque estas diferencias no son significativas a nivel estadístico.

Fig 6b: Gráfica de evolución de niveles de hematocrito



Por otra parte, evaluamos la posibilidad de que existiesen diferencias en la recuperación de la anemia postoperatoria en función del tipo de cirugía efectuada, dado que las válvulas artificiales pueden causar anemia hemolítica por rotura de los hematíes al pasar a través de la válvula. Para ello, se determinaron los niveles medios de Hb en los pacientes que fueron sometidos a cirugía coronaria y a los pacientes a los que se les practicó recambio valvular por separado, una vez todas las dosis de hierro intravenoso habían sido administradas. No se encontraron diferencias significativas en los niveles medios de Hb totales, ni entre los diferentes grupos de tratamiento, entre los 2 tipos de cirugía ni al alta de la UVI ni en la consulta de seguimiento, aunque estos valores fueron ligeramente inferiores en los pacientes sometidos a recambio valvular (tabla 8.4). Estos resultados fueron similares para las diferentes modalidades de análisis realizados.

Tabla 8.4: Niveles de hemoglobina media en pacientes sometidos a cirugía coronaria y valvular

		Hemoglobina(g/dL)					
		ITT(n=210)		ITTm (n=200)		PP (n=159)	
		UVI	Consulta	UVI	Consulta	UVI	Consulta
Cirugía	Coronaria	10,1 ± 1,23	12,7 ± 1,24	10,1 ± 1,24	12,7 ± 1,25	10,1 ± 1,23	12,7 ± 1,29
	Valvular	9,9 ± 1,16	12,4 ± 1,36	9,9 ± 1,17	12,4 ± 1,37	9,9 ± 1,14	12,4 ± 1,33
	P	0,21	0,13	0,26	0,18	0,28	0,17

2.2. Evolución de los parámetros reticulocitarios.

Se realizó la determinación de los parámetros reticulocitarios en tres momentos concretos durante la duración del ensayo (ingreso, alta hospitalaria y al mes de seguimiento en consulta). A continuación se muestran los datos de la evolución de los valores de reticulocitos absolutos, la fracción de reticulocitos inmaduros (FRI) y el índice de producción reticulocitario (IPR) en los tres grupos paralelos a estudio en los tres tipos de análisis realizados (tablas 9.1, 9.2 y 9.3).

En el análisis por ITT (tabla 9.1), se observa una elevación en el recuento de reticulocitos absolutos en los tres grupos de tratamiento en el momento del alta hospitalaria, siendo esta elevación más marcada en el grupo de tratamiento con hierro iv (grupo I), normalizándose los valores al mes de seguimiento en los grupos II y III, pero manteniéndose ligeramente por encima del rango de normalidad y respecto a sus cifras basales en el grupo I. Situación que se repite con la FRI y el IPR. Estas diferencias cuantitativas observadas no son significativas a nivel estadístico.

Tabla 9.1: Evolución de los parámetros reticulocitarios en el análisis por ITT

	Grupo	Ingreso	Alta Hospitalaria	Consulta
Reticulocitos absolutos (cel/μL)	I	79736 \pm 30186	139781 \pm 52818	91756 \pm 37211
	II	81912 \pm 39108	128735 \pm 50524	83450 \pm 25726
	III	77526 \pm 31332	117644 \pm 30732	80414 \pm 30869
	Total	79814 \pm 33798	129673 \pm 47119	85753 \pm 31984
p		0,96	0,16	0,40
FRI (%)	I	0,34 \pm 0,07	0,47 \pm 0,10	0,37 \pm 0,06
	II	0,35 \pm 0,07	0,44 \pm 0,09	0,37 \pm 0,05
	III	0,33 \pm 0,07	0,45 \pm 0,08	0,37 \pm 0,06
	Total	0,34 \pm 0,07	0,46 \pm 0,09	0,37 \pm 0,06
p		0,31	0,09	0,96
IPR	I	1,4 \pm 0,57	1,8 \pm 0,74	1,4 \pm 0,58
	II	1,4 \pm 0,85	1,7 \pm 0,70	1,3 \pm 0,45
	III	1,3 \pm 0,61	1,5 \pm 0,45	1,2 \pm 0,53
	Total	1,4 \pm 0,69	1,7 \pm 0,66	1,3 \pm 0,52
p		0,95	0,14	0,24

El comportamiento de los parámetros reticulocitarios hallado en el análisis por ITTm (tabla 9.2) es similar al obtenido en el análisis por ITT.

Tabla 9.2: Evolución de los parámetros reticulocitarios en el análisis por ITTm

	Grupo	Ingreso	Alta Hospitalaria	Consulta
Reticulocitos absolutos (cel/μL)	I	80247 \pm 30250	139781 \pm 52818	91756 \pm 37211
	II	82427 \pm 39703	128735 \pm 50524	83450 \pm 25726
	III	78466 \pm 31375	117644 \pm 30732	80414 \pm 30868
	Total	80452 \pm 34029	129673 \pm 47119	85753 \pm 31984
p		0,98	0,16	0,40
FRI (%)	I	0,35 \pm 0,07	0,47 \pm 0,10	0,37 \pm 0,06
	II	0,35 \pm 0,07	0,44 \pm 0,09	0,37 \pm 0,05
	III	0,33 \pm 0,07	0,45 \pm 0,08	0,37 \pm 0,06
	Total	0,34 \pm 0,07	0,46 \pm 0,09	0,37 \pm 0,06
p		0,40	0,09	0,96
IPR	I	1,4 \pm 0,57	1,8 \pm 0,74	1,4 \pm 0,58
	II	1,4 \pm 0,86	1,7 \pm 0,70	1,3 \pm 0,45
	III	1,4 \pm 0,61	1,5 \pm 0,45	1,2 \pm 0,53
	Total	1,4 \pm 0,69	1,7 \pm 0,66	1,3 \pm 0,52
p		0,98	0,14	0,24

En el análisis PP (tabla 9.3) se observa una diferencia significativa en los porcentajes de FRI en el momento del alta hospitalaria en los pacientes del grupo I respecto a los pacientes de los grupos II y III ($p=0,02$). Estos porcentajes se equiparan al mes de seguimiento.

Las cifras de reticulocitos absolutos se encuentran elevadas en el momento del alta hospitalaria de los pacientes, siendo esta elevación cuantitativamente superior en los pacientes del grupo I. Estos valores disminuyen hasta alcanzar las cifras basales en los grupos II y III al mes de seguimiento, excepto en los pacientes que recibieron hierro intravenoso, donde permanecen elevadas en este punto del estudio, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 9.3: Evolución de los parámetros reticulocitarios en el análisis PP

	Grupo	Ingreso	Alta Hospitalaria	Consulta
Reticulocitos (cel/μL)	I	83152 \pm 31538	138549 \pm 52490	90255 \pm 36073
	II	81798 \pm 42147	129340 \pm 51463	83067 \pm 25904
	III	78646 \pm 30677	118105 \pm 31382	80570 \pm 31095
	Total	81215 \pm 35195	129324 \pm 47129	85016 \pm 31370
p		0,66	0,23	0,49
FRI (%)	I	0,35 \pm 0,07	0,48 \pm 0,10	0,37 \pm 0,06
	II	0,35 \pm 0,07	0,44 \pm 0,08	0,37 \pm 0,05
	III	0,34 \pm 0,07	0,45 \pm 0,07	0,37 \pm 0,06
	Total	0,35 \pm 0,07	0,46 \pm 0,09	0,37 \pm 0,06
p		0,60	0,02	0,91
Índice Reticulocitario	I	1,4 \pm 0,61	1,8 \pm 0,77	1,4 \pm 0,59
	II	1,5 \pm 0,93	1,7 \pm 0,71	1,3 \pm 0,45
	III	1,4 \pm 0,60	1,5 \pm 0,44	1,2 \pm 0,54
	Total	1,4 \pm 0,73	1,7 \pm 0,67	1,3 \pm 0,53
p		0,89	0,16	0,33

La evolución de estos parámetros se representa gráficamente en las figuras 7a, 7b y 7c.

Fig 7a: Gráficos de evolución de las cifras de reticulocitos absolutos

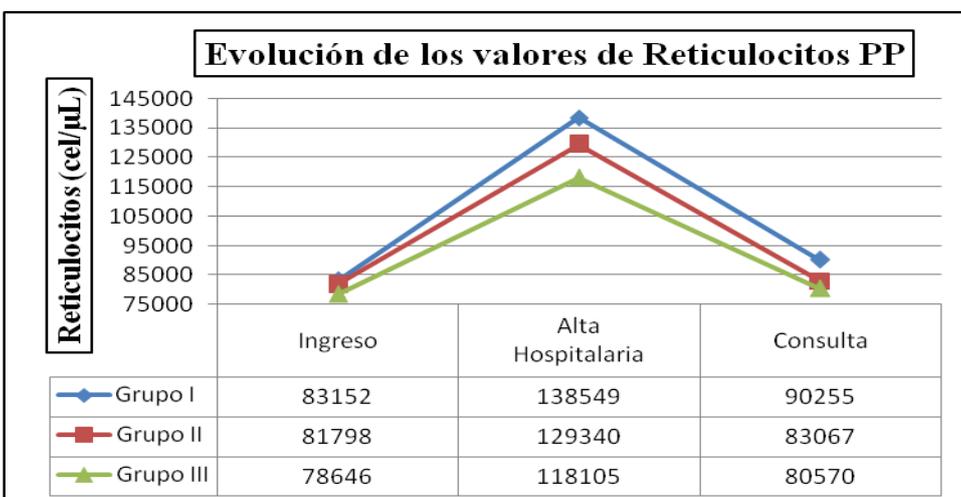
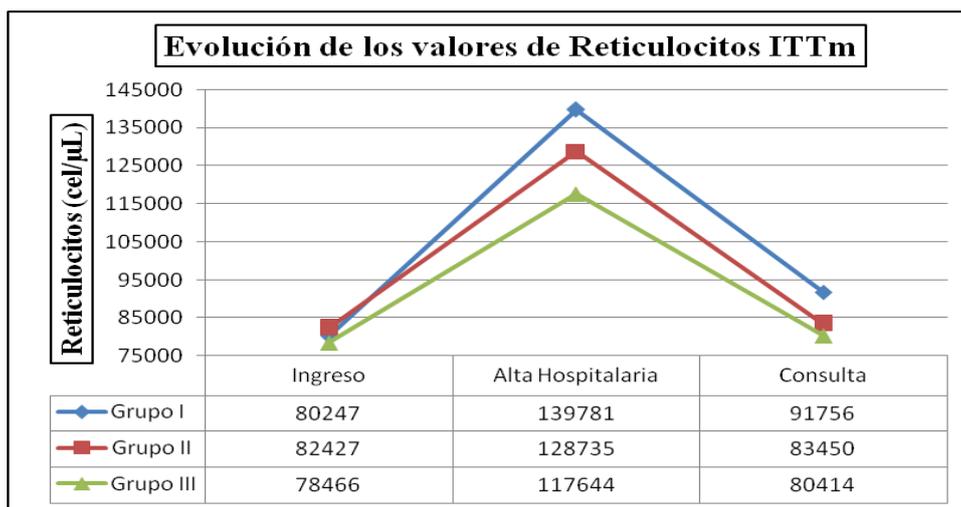
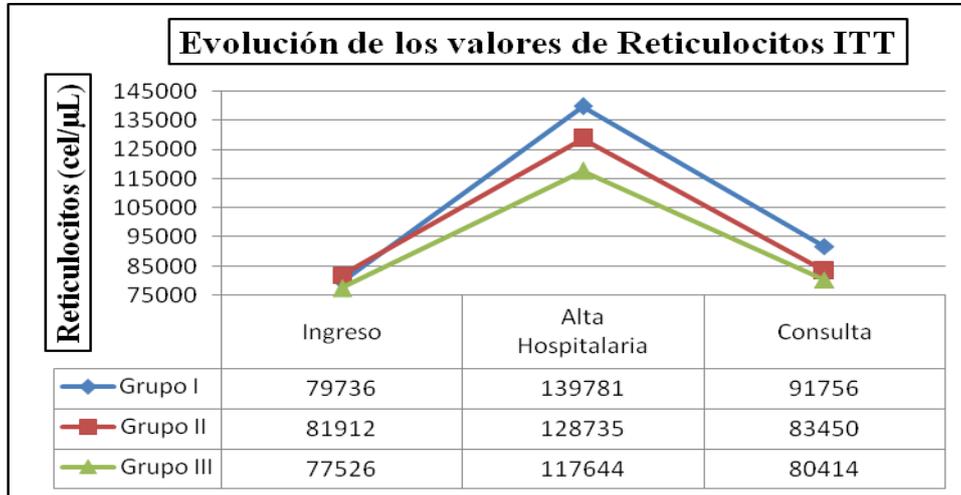


Fig 7b: Gráficos de evolución de la fracción de reticulocitos absolutos

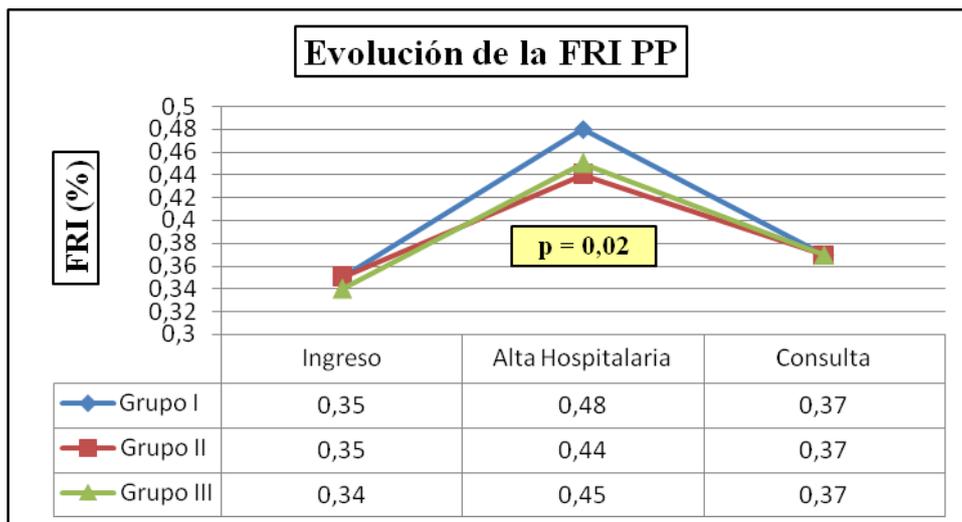
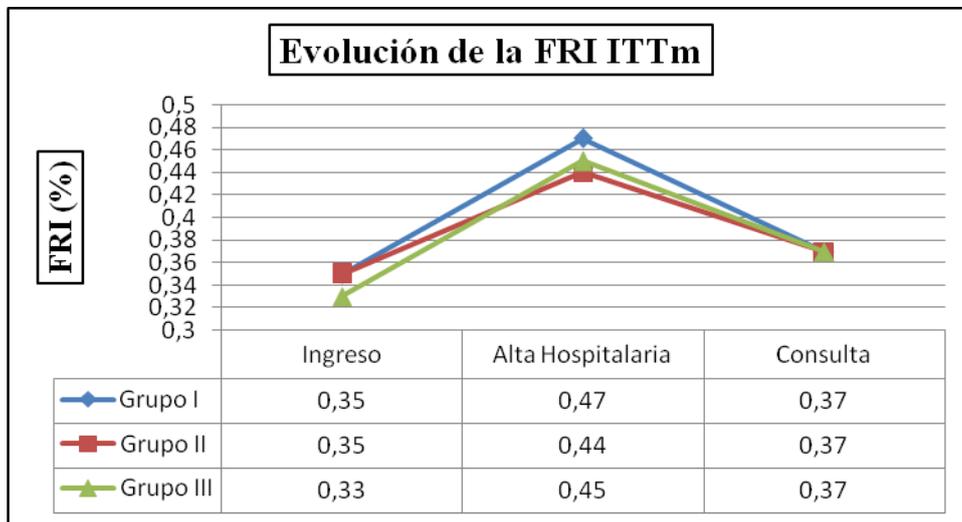
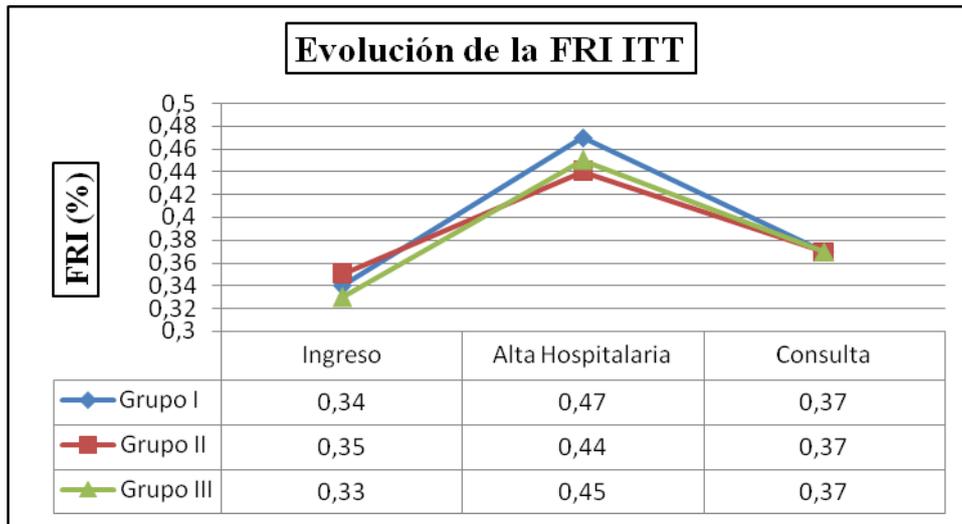
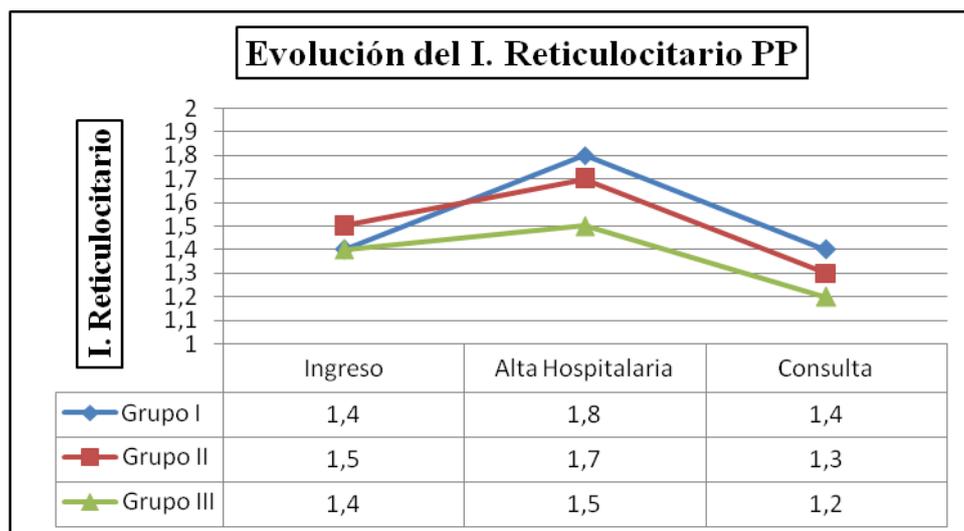
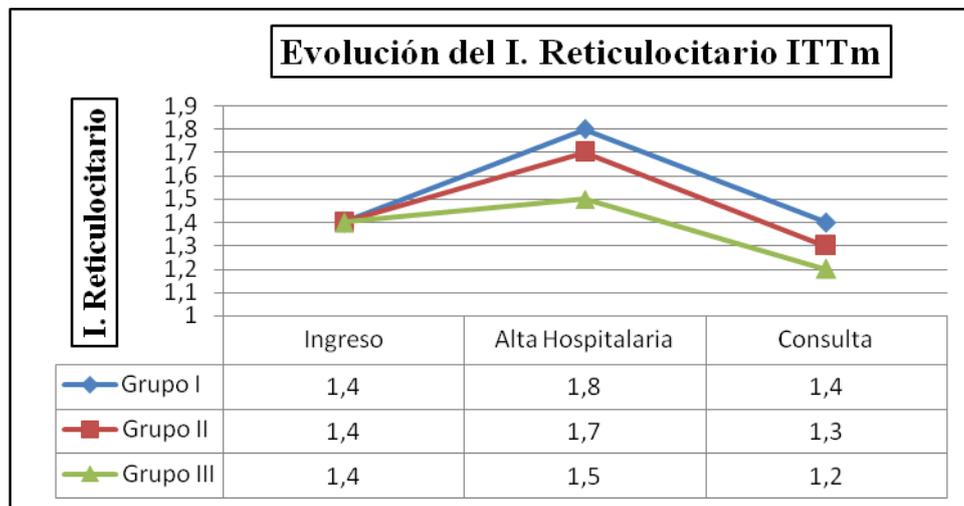
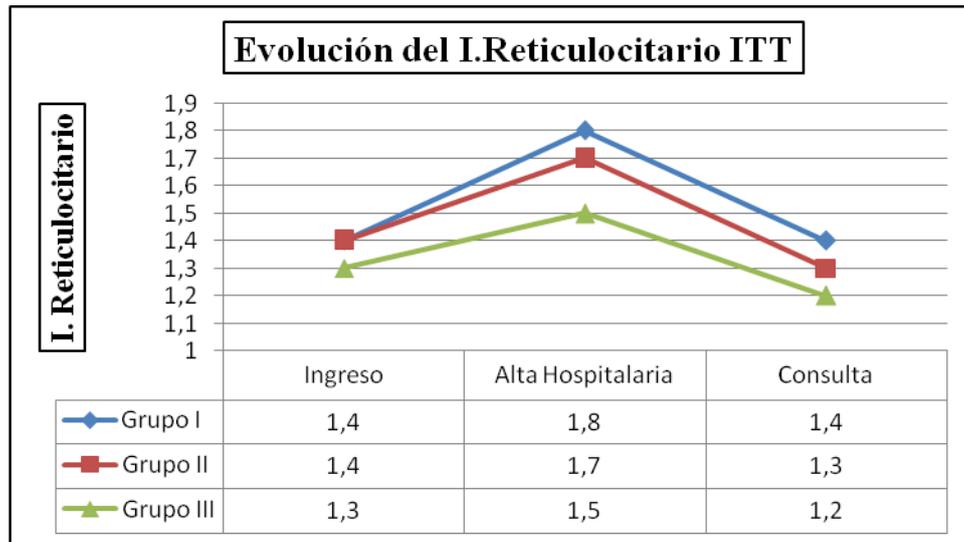


Fig 7c: Gráficos de evolución del índice de producción reticulocitario



2.3. Evolución de los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo del hierro.

La determinación de los niveles del hierro, transferrina y ferritina se realizó en el momento de la inclusión de los pacientes en el ensayo, en el momento que abandonaron el hospital y en consulta, transcurrido un mes tras el alta hospitalaria. A continuación exponemos los datos de evolución de estas magnitudes bioquímicas a lo largo del estudio en las tres modalidades de análisis realizadas (tablas 10.1, 10.2 y 10.3).

Tabla 10.1: Evolución del hierro, transferrina y ferritina en el análisis por ITT

	Grupo	Ingreso	Alta Hospitalaria	Consulta
Hierro (µg/dL)	I	97,3 ± 43,22	52,8 ± 31,90	72,8 ± 33,70
	II	90,4 ± 60,29	39,6 ± 23,40	61,0 ± 25,01
	III	78,4 ± 31,95	39,7 ± 14,25	56,8 ± 24,21
	Total	88,1 ± 47,97	44,7 ± 25,66	64,4 ± 29,13
p		0,08	0,002	0,02
Transferrina (mg/dL)	I	258 ± 39,4	192 ± 34,5	217 ± 36,4
	II	267 ± 36,3	207 ± 42,7	244 ± 33,4
	III	262 ± 42,7	217 ± 40,3	243 ± 45,0
	Total	262 ± 39,4	204 ± 40,1	233 ± 40,1
p		0,41	0,001	< 0,001
Ferritina (ng/mL)	I	200 ± 148,8	1281 ± 499,0	607 ± 395,1
	II	226 ± 218,3	567 ± 488,8	240 ± 209,5
	III	166 ± 118,3	519 ± 387,8	224 ± 216,2
	Total	198 ± 172,0	828 ± 586,0	379 ± 347,9
p		0,69	< 0,001	< 0,001

Tabla 10.2: Evolución del hierro, transferrina y ferritina en el análisis por ITTm

	Grupo	Ingreso	Alta Hospitalaria	Consulta
Hierro ($\mu\text{g/dL}$)	I	98,2 \pm 44,10	52,8 \pm 31,90	73,2 \pm 33,94
	II	89,7 \pm 61,53	39,6 \pm 23,40	61,0 \pm 25,01
	III	77,8 \pm 32,37	39,7 \pm 14,25	56,8 \pm 24,21
	Total	87,8 \pm 48,89	44,7 \pm 25,66	64,5 \pm 29,22
p		0,06	0,002	0,02
Transferrina (mg/dL)	I	259 \pm 39,9	192 \pm 34,5	217 \pm 36,8
	II	266 \pm 36,7	207 \pm 42,7	244 \pm 33,4
	III	262 \pm 42,4	217 \pm 40,3	243 \pm 45,0
	Total	262 \pm 39,5	204 \pm 40,1	233 \pm 40,2
p		0,55	0,001	< 0,001
Ferritina (ng/mL)	I	195 \pm 148,5	1281 \pm 499,0	611 \pm 398,0
	II	233 \pm 221,3	567 \pm 488,8	240 \pm 209,5
	III	164 \pm 119,9	519 \pm 387,8	224 \pm 216,2
	Total	199 \pm 174,1	828 \pm 585,9	378 \pm 349,1
p		0,63	< 0,001	< 0,001

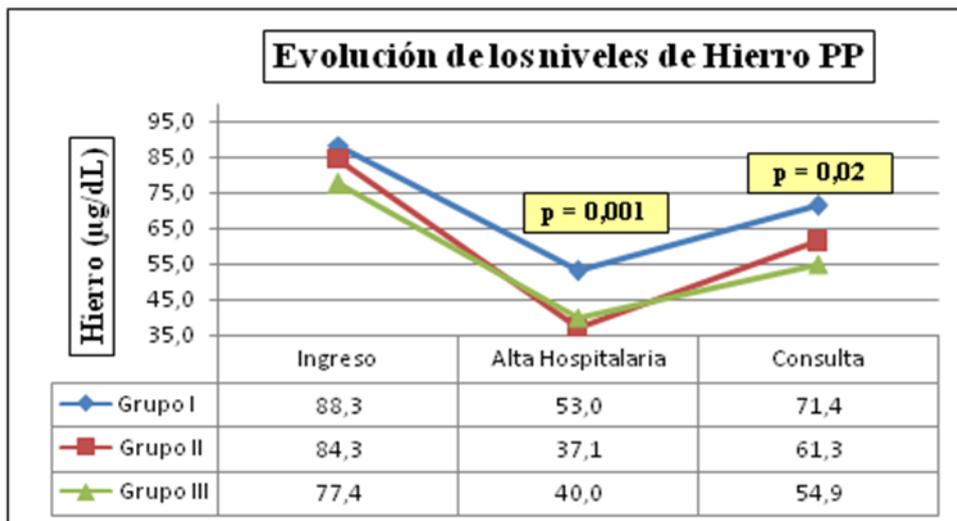
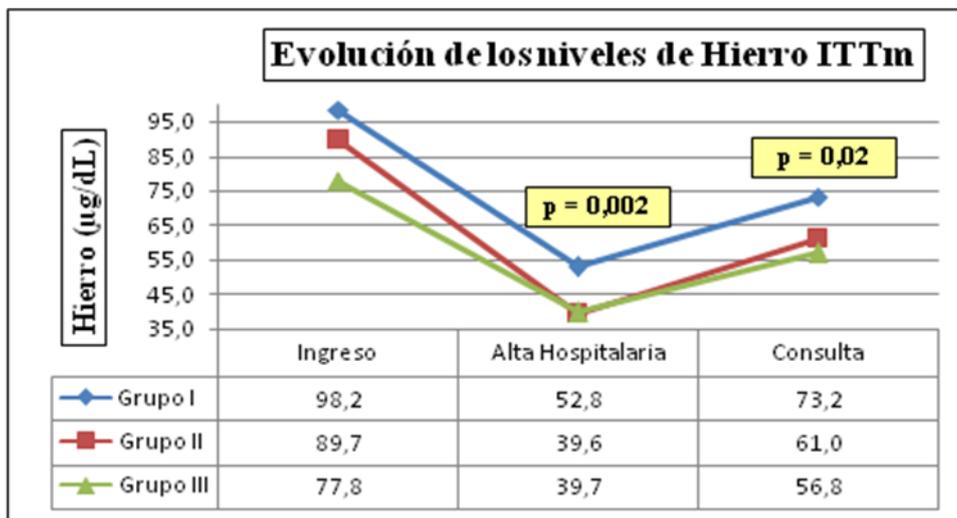
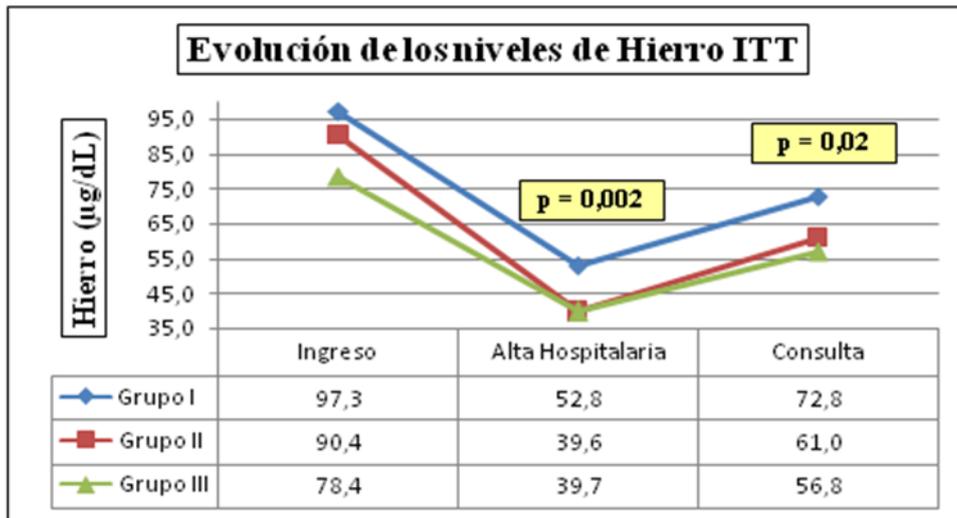
Tabla 10.3: Evolución del hierro, transferrina y ferritina en el análisis PP

	Grupo	Ingreso	Alta Hospitalaria	Consulta
Hierro (µg/dL)	I	88,3 ± 45,33	53,0 ± 32,62	71,4 ± 32,47
	II	84,3 ± 66,00	37,1 ± 16,61	61,3 ± 25,69
	III	77,4 ± 32,36	40,0 ± 14,56	54,9 ± 23,69
	Total	83,3 ± 51,45	43,8 ± 24,20	63,1 ± 28,43
p		0,51	0,001	0,02
Transferrina (mg/dL)	I	260 ± 38,7	194 ± 34,7	217 ± 32,8
	II	267 ± 37,8	208 ± 43,5	245 ± 31,9
	III	265 ± 42,1	218 ± 39,8	243 ± 46,0
	Total	264 ± 39,3	206 ± 40,2	234 ± 39,0
p		0,67	0,005	< 0,001
Ferritina (ng/mL)	I	193 ± 164,2	1312 ± 501,5	598 ± 382,9
	II	230 ± 211,4	566 ± 495,3	236 ± 206,4
	III	169 ± 126,9	485 ± 330,6	219 ± 221,7
	Total	199 ± 174,0	812 ± 589,7	364 ± 336,9
p		0,70	< 0,001	< 0,001

En las tres modalidades de análisis se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo I (hierro iv) y los grupos II y III de tratamiento del ensayo en las variables bioquímicas implicadas en el metabolismo del hierro (hierro, transferrina y ferritina), tanto en el momento del alta hospitalaria de los pacientes como en la visita de seguimiento, siendo los niveles de hierro y ferritina en el grupo I superiores a los detectados en los grupos II y III. De manera inversa, como es lógico ocurre si hablamos de la transferrina, que son más elevados en el grupo III.

A continuación mostraremos los gráficos de evolución de estos parámetros y analizaremos más detalladamente los resultados obtenidos respecto a estas variables (Fig 8a, 8b y 8c).

Fig 8a: Gráficos de evolución del hierro



En las tres modalidades de análisis se observaron unos niveles de hierro (fig 8a), en los pacientes incluidos en el grupo I de tratamiento (hierro iv), significativamente más elevados en el momento del alta hospitalaria ($p= 0,002$ en los análisis por ITT e ITTm y $p= 0,001$ en el análisis PP) respecto a los pacientes de los grupos II y III, los cuales presentaron valores similares entre sí.

En la visita al mes de seguimiento en consulta se mantuvo la tendencia anterior en los pacientes del grupo I, con valores más elevados respecto de los grupos II y III, siendo las diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en los tres tipos de análisis ($p= 0,02$).

Los pacientes del grupo II, que continuaron con el tratamiento con hierro oral durante el mes posterior al alta hospitalaria, mostraron unas cifras de hierro sérico incrementadas respecto a los pacientes del grupo III (recibieron placebo), aunque esta diferencia no era significativa a nivel estadístico.

Al realizar la comparativa entre grupos pareados, nos encontramos que las diferencias cuantitativas observadas entre los pacientes del grupo I (hierro iv) y el grupo III (placebo) eran significativas en las tres modalidades de análisis. Sin embargo, entre los grupos I y II se observó una significación estadística en los análisis por ITT e ITTm pero esta diferencia no mostró una significación estadística en el análisis PP ($p= 0,07$).

La transferrina (fig 8b) presenta un comportamiento inverso al hierro, por consiguiente, los pacientes del grupo I presentaron niveles más bajos respecto a los pacientes de los grupos II y III siendo esta diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos de tratamiento en los tres tipos de análisis, tanto al alta hospitalaria ($p= 0,001$ en los análisis por ITT e ITTm y $p= 0,005$ en el análisis PP), como en la visita de seguimiento en consulta ($p < 0,001$ en los tres tipos de análisis). Igualmente que sucede con el hierro al comparar entre grupos pareados, las diferencias encontradas entre los pacientes del grupo I y III eran significativas en el análisis por ITT, ITTm y PP y entre los pacientes de los grupos I y II existió significación estadística para ITT e ITTm, pero no en el análisis PP ($p= 0,07$).

Fig 8b: Gráficos de evolución de la transferrina

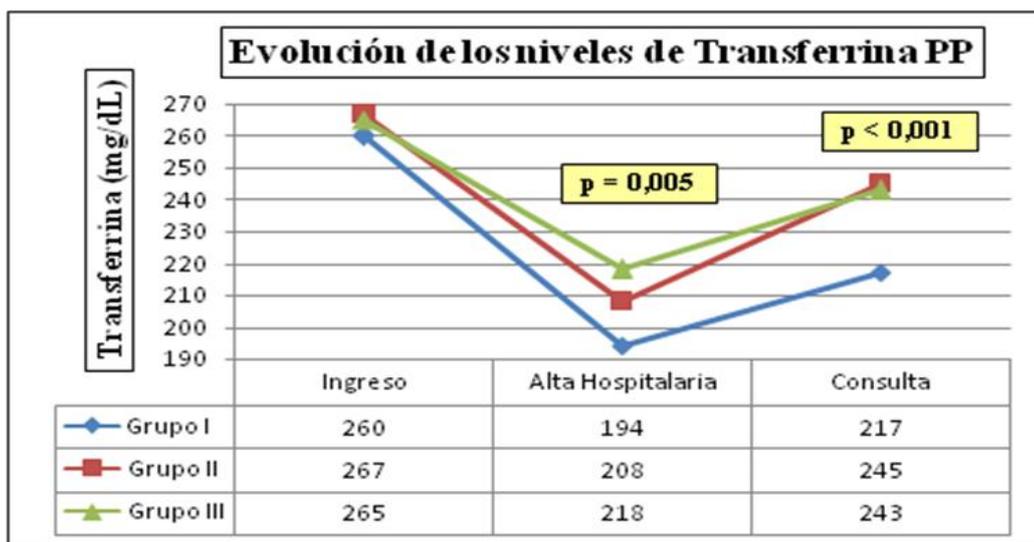
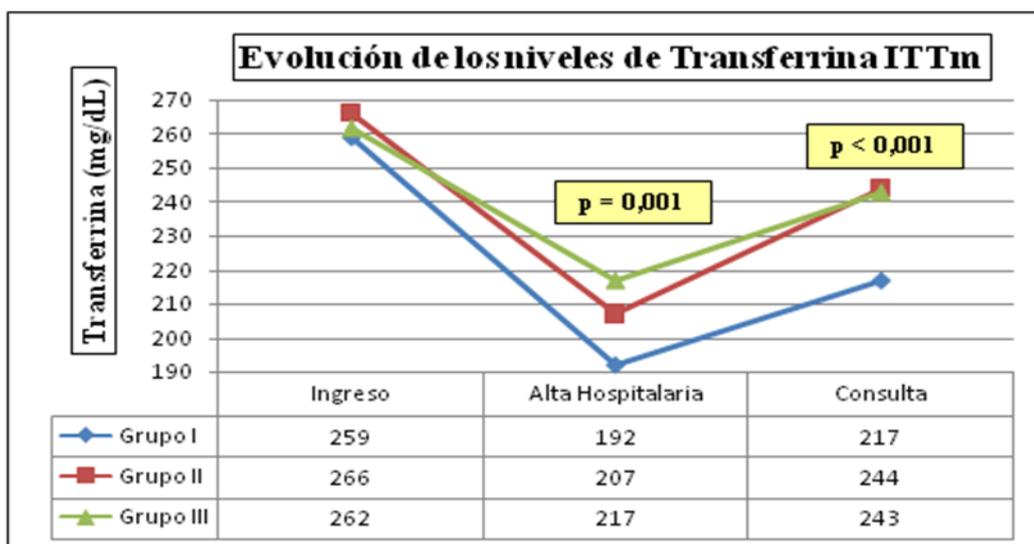
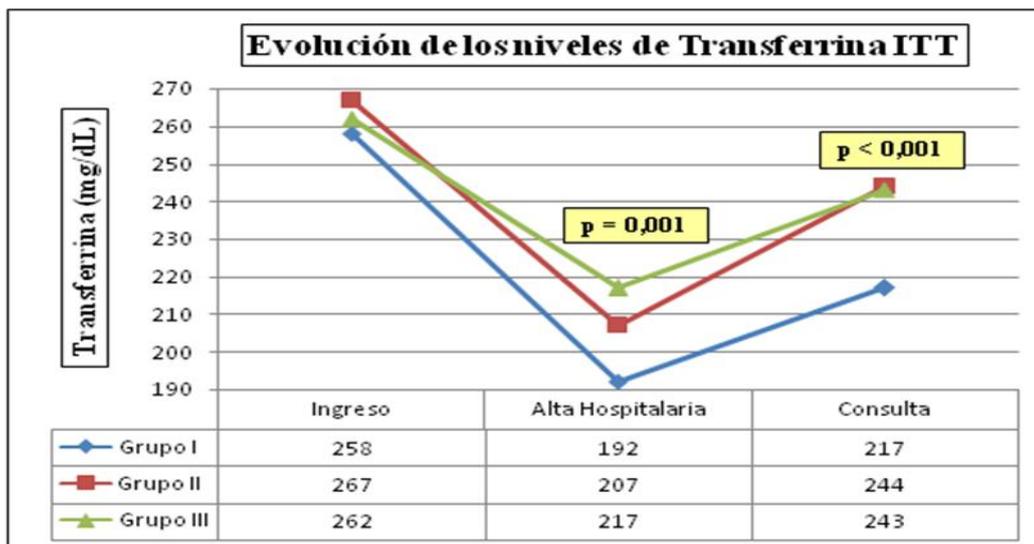
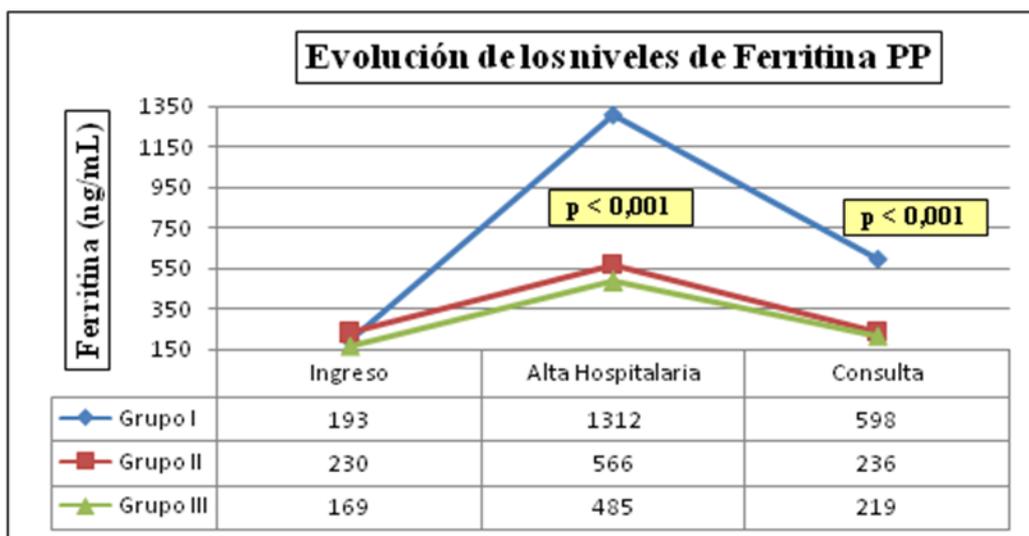
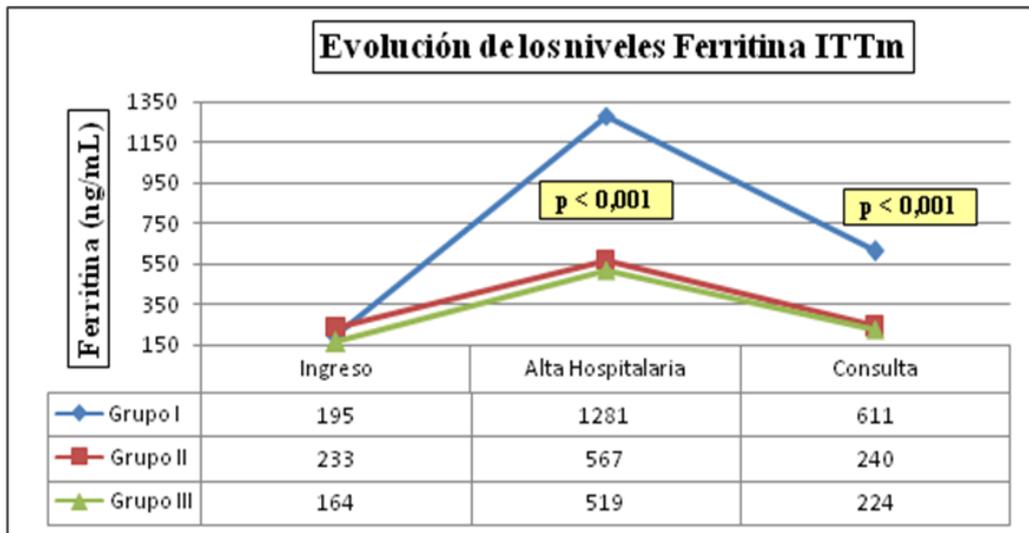
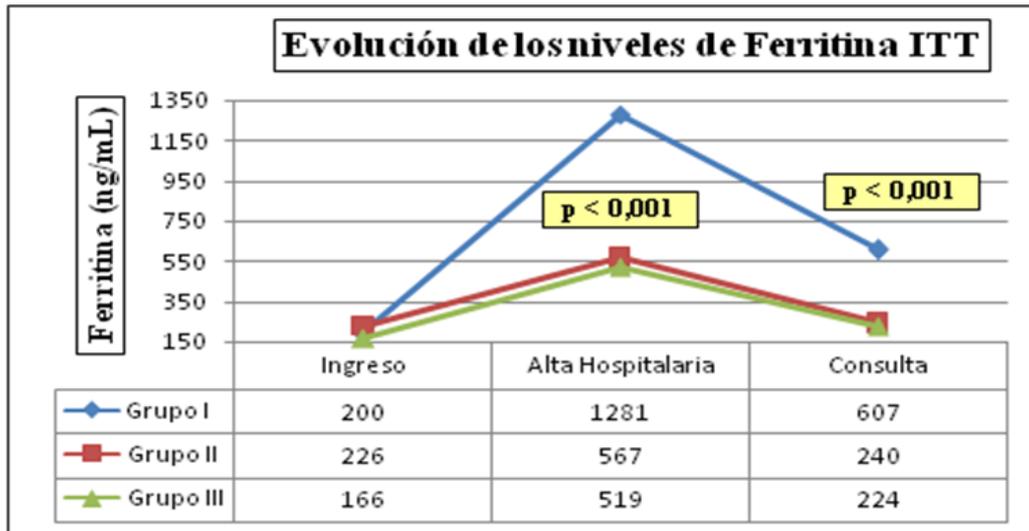


Fig 8c: Gráficos de evolución de la ferritina



Los niveles séricos de ferritina (fig 8c) mostraron un claro incremento en los pacientes del grupo I (hierro iv) en el momento del alta hospitalaria (entre el 10º y 15º día postoperatorio), permaneciendo por encima del rango de normalidad en el momento de la visita de seguimiento en consulta respecto a los pacientes de los grupos II y III. Estas diferencias observadas entre los valores medios de ferritina, mostraron significación estadística en las tres modalidades de análisis ($p < 0,001$) en estos 2 puntos del ensayo.

Los valores medios de ferritina sérica observados entre los pacientes del grupo II (hierro oral) y grupo III (placebo) eran similares.

2.4. Evolución de parámetros hematológicos y bioquímicos

Los datos evolutivos de otras variables hematológicas, bioquímicas y de coagulación recogidas en diferentes momentos del ensayo clínico se recogen en las siguientes tablas (11.1a y 1b, 11.2a y 2b, 11.3a y 3b). No se observaron diferencias de estos parámetros entre los pacientes de los tres grupos de tratamiento en ninguna de las modalidades de análisis exceptuando los niveles de fibrinógeno determinado en el momento del traslado de los pacientes desde la UVI a la planta donde se observaron valores más elevados en los pacientes del grupo I de tratamiento ($p = 0,02$ en el análisis por ITT y PP y $p = 0,03$ en el análisis por ITTm). Al realizar la comparativa entre grupos pareados, se observó que la diferencia resultó ser estadísticamente significativa entre los pacientes del grupo I y III en las tres modalidades de análisis ($p = 0,01$).

Tabla 11.1a: Tablas evolución parámetros hematológicos y coagulación en el análisis por ITT

	Grupo	Ingreso	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospitalaria	Consulta
Leucocitos (*10 ³ /μL)	I	7,1 ± 2,33	10,9 ± 4,14	9,8 ± 3,74	9,3 ± 3,07	7,6 ± 2,29
	II	7,8 ± 3,07	11,5 ± 4,68	10,8 ± 4,33	9,8 ± 3,57	8,7 ± 4,47
	III	7,4 ± 1,74	10,5 ± 3,58	10,1 ± 3,61	9,4 ± 2,38	8,3 ± 2,27
	Total	7,4 ± 2,47	11,0 ± 4,18	10,2 ± 3,92	9,5 ± 3,05	8,2 ± 3,24
P		0,24	0,59	0,31	0,68	0,09
Plaquetas (*10 ³ /μL)	I	232 ± 61,1	116 ± 44,1	164 ± 109,6	321 ± 147,9	279 ± 83,0
	II	248 ± 81,7	124 ± 46,4	165 ± 86,9	330 ± 153,5	290 ± 78,4
	III	238 ± 76,0	123 ± 58,9	180 ± 100,6	351 ± 157,7	300 ± 82,9
	Total	239 ± 73,3	121 ± 49,8	169 ± 99,2	334 ± 152,5	289 ± 81,3
P		0,65	0,53	0,37	0,41	0,49
Protrombina Actividad (%)	I	101 ± 17,4	64,9 ± 13,22	73,9 ± 20,16	82,7 ± 27,00	75,7 ± 33,77
	II	94 ± 22,1	63,8 ± 13,29	72,8 ± 19,12	79,6 ± 25,53	79,7 ± 33,36
	III	98 ± 18,7	65,9 ± 15,70	78,2 ± 17,46	87,3 ± 26,03	83,5 ± 28,57
	Total	98 ± 19,7	64,8 ± 14,02	74,9 ± 19,02	83,2 ± 26,26	79,2 ± 32,13
P		0,09	0,59	0,30	0,27	0,58
Fibrinógeno (ng/mL)	I	400 ± 74,4	290 ± 107,8	647 ± 148,7	557 ± 112,4	461 ± 137,9
	II	417 ± 65,8	304 ± 94,6	611 ± 149,2	569 ± 138,3	446 ± 79,8
	III	419 ± 89,3	298 ± 104,8	574 ± 152,9	518 ± 90,7	457 ± 112,7
	Total	412 ± 76,8	297 ± 102,1	611 ± 152,3	549 ± 116,2	455 ± 112,9
P		0,35	0,45	0,02	0,11	0,67

Tabla 11.1b: Tablas evolución parámetros bioquímicos en el análisis por ITT

	Grupo	Ingreso	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospitalaria	Consulta
Creatinina (mg/dL)	I	0,9 ± 0,26	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,29	0,9 ± 0,41	0,9 ± 0,30
	II	0,9 ± 0,26	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,34	1,1 ± 0,66	1,0 ± 0,40
	III	1,0 ± 0,31	0,9 ± 0,32	1,0 ± 0,45	1,0 ± 0,48	1,1 ± 0,84
	Total	0,9 ± 0,28	0,9 ± 0,29	0,9 ± 0,36	1,0 ± 0,53	1,0 ± 0,54
p		0,35	0,37	0,78	0,32	0,81
Ácido Fólico (ng/mL)	I	7,0 ± 3,67	*	*	*	*
	II	6,7 ± 3,31	*	*	*	*
	III	6,8 ± 3,42	*	*	*	*
	Total	6,9 ± 3,46	*	*	*	*
p		0,95	*	*	*	*
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	I	369 ± 156,7	*	*	*	*
	II	400 ± 265,0	*	*	*	*
	III	405 ± 209,6	*	*	*	*
	Total	391 ± 214,4	*	*	*	*
p		0,77	*	*	*	*

Tabla 11.2a: Tablas evolución parámetros hematológicos y coagulación en el análisis por ITTm

	Grupo	Ingreso	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospitalaria	Consulta
Leucocitos (*10³/μL)	I	7,0 ± 2,34	10,8 ± 4,17	9,7 ± 3,77	9,3 ± 3,09	7,6 ± 2,30
	II	7,8 ± 3,12	11,5 ± 4,75	10,8 ± 4,34	9,8 ± 3,62	8,7 ± 4,54
	III	7,5 ± 1,74	10,6 ± 3,61	10,2 ± 3,63	9,4 ± 2,40	8,3 ± 2,26
	Total	7,4 ± 2,49	11,0 ± 4,21	10,2 ± 3,94	9,5 ± 3,07	8,2 ± 3,26
P		0,18	0,53	0,23	0,61	0,16
Plaquetas (*10³/μL)	I	232 ± 61,5	116 ± 44,6	164 ± 111,1	324 ± 148,8	280 ± 83,4
	II	247 ± 82,4	125 ± 47,3	165 ± 88,7	331 ± 156,9	287 ± 76,1
	III	241 ± 75,1	123 ± 59,3	181 ± 101,0	355 ± 155,8	301 ± 83,7
	Total	240 ± 73,3	121 ± 50,4	170 ± 100,5	336 ± 153,5	288 ± 80,9
P		0,71	0,56	0,32	0,41	0,49
Protrombina Actividad (%)	I	101 ± 17,5	64,9 ± 13,25	73,6 ± 20,40	82,7 ± 27,00	75,6 ± 34,11
	II	93 ± 22,4	63,3 ± 13,39	72,6 ± 19,28	78,9 ± 25,77	79,2 ± 33,60
	III	99 ± 18,8	66,0 ± 15,81	78,3 ± 17,56	87,3 ± 26,03	83,5 ± 28,57
	Total	98 ± 19,9	64,7 ± 14,12	74,8 ± 19,20	83,0 ± 26,37	79,1 ± 32,33
P		0,06	0,43	0,24	0,21	0,62
Fibrinógeno (ng/mL)	I	397 ± 70,3	291 ± 109,0	648 ± 151,0	557 ± 112,4	459 ± 138,1
	II	415 ± 64,6	306 ± 95,5	605 ± 149,2	565 ± 137,2	445 ± 80,7
	III	421 ± 89,8	300 ± 104,6	576 ± 153,5	518 ± 90,7	457 ± 112,7
	Total	411 ± 75,6	299 ± 102,8	610 ± 153,3	547 ± 115,4	453 ± 113,1
P		0,33	0,43	0,03	0,13	0,76

Tabla 11.2b: Tablas evolución parámetros bioquímicos en el análisis por ITTm

	Grupo	Ingreso	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospitalaria	Consulta
Creatinina (mg/dL)	I	0,9 ± 0,26	0,9 ± 0,28	0,9 ± 0,29	0,9 ± 0,42	0,9 ± 0,30
	II	0,9 ± 0,26	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,35	1,1 ± 0,67	1,0 ± 0,40
	III	0,9 ± 0,29	0,9 ± 0,33	1,0 ± 0,45	1,0 ± 0,48	1,1 ± 0,85
	Total	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,29	0,9 ± 0,37	1,0 ± 0,53	1,0 ± 0,54
p		0,68	0,54	0,80	0,17	0,53
Ácido Fólico (ng/mL)	I	7,0 ± 3,72	*	*	*	*
	II	6,7 ± 3,30	*	*	*	*
	III	6,9 ± 3,45	*	*	*	*
	Total	6,9 ± 3,48	*	*	*	*
p		0,97	*	*	*	*
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	I	366 ± 155,6	*	*	*	*
	II	402 ± 267,3	*	*	*	*
	III	406 ± 212,8	*	*	*	*
	Total	391 ± 216,2	*	*	*	*
p		0,75	*	*	*	*

Tabla 11.3a: Tablas evolución parámetros hematológicos y coagulación en el análisis PP

	Grupo	Ingreso	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospitalaria	Consulta
Leucocitos (*10 ³ /μL)	I	7,2 ± 2,47	10,9 ± 4,17	9,8 ± 3,06	9,4 ± 3,10	7,7 ± 2,43
	II	7,7 ± 3,12	11,4 ± 4,07	10,3 ± 3,33	9,9 ± 3,64	8,8 ± 4,77
	III	7,5 ± 1,72	10,2 ± 3,10	10,2 ± 3,05	9,4 ± 2,39	8,4 ± 2,34
	Total	7,5 ± 2,50	10,9 ± 3,82	10,1 ± 3,14	9,5 ± 3,08	8,3 ± 3,42
P		0,38	0,40	0,69	0,75	0,26
Plaquetas (*10 ³ /μL)	I	236 ± 52,3	121 ± 44,5	154 ± 100,6	323 ± 132,0	285 ± 82,5
	II	250 ± 84,2	128 ± 49,8	159 ± 77,2	329 ± 151,8	286 ± 79,0
	III	240 ± 80,5	122 ± 58,4	173 ± 97,1	343 ± 152,9	294 ± 77,2
	Total	242 ± 73,4	123 ± 50,9	162 ± 91,8	332 ± 145,1	288 ± 79,2
P		0,89	0,56	0,39	0,77	0,74
Protrombina Actividad (%)	I	99 ± 17,7	67,4 ± 12,04	74,2 ± 19,96	82,9 ± 27,25	74,1 ± 35,61
	II	93 ± 23,5	65,4 ± 12,66	75,1 ± 18,23	79,8 ± 25,65	79,0 ± 34,12
	III	99 ± 17,8	66,2 ± 13,24	79,9 ± 16,28	87,7 ± 24,62	82,6 ± 29,02
	Total	97 ± 20,0	66,3 ± 12,60	76,4 ± 18,26	83,5 ± 25,92	78,3 ± 33,15
P		0,21	0,72	0,28	0,32	0,67
Fibrinógeno (ng/mL)	I	391 ± 59,5	307 ± 111,1	670 ± 142,0	557 ± 112,0	456 ± 142,7
	II	414 ± 69,8	317 ± 89,2	617 ± 142,5	561 ± 137,1	437 ± 80,2
	III	419 ± 94,1	299 ± 99,6	588 ± 148,7	516 ± 91,5	460 ± 114,8
	Total	408 ± 76,2	308 ± 100,0	625 ± 147,4	546 ± 115,6	451 ± 116,2
P		0,28	0,28	0,02	0,20	0,76

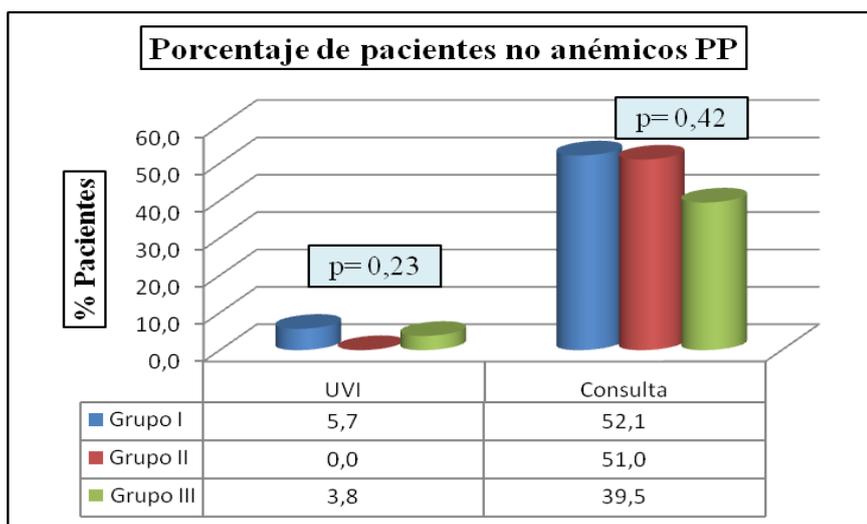
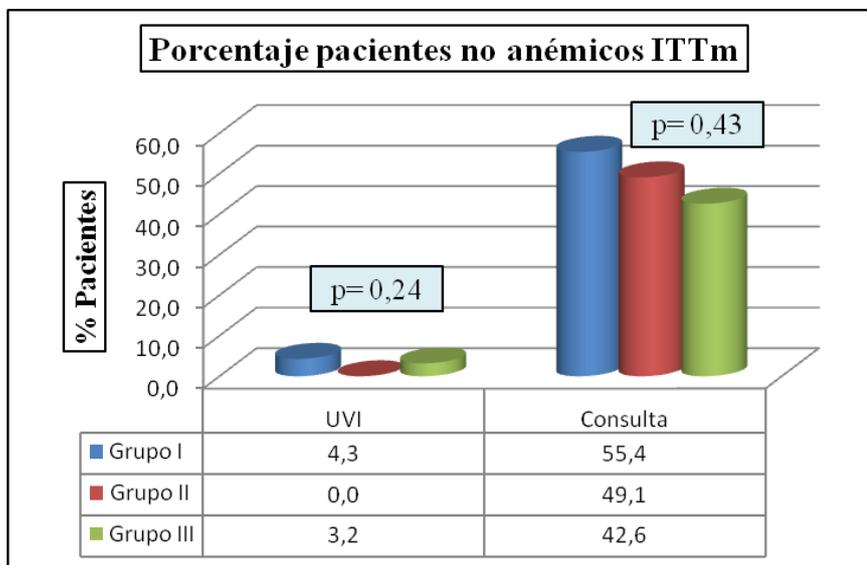
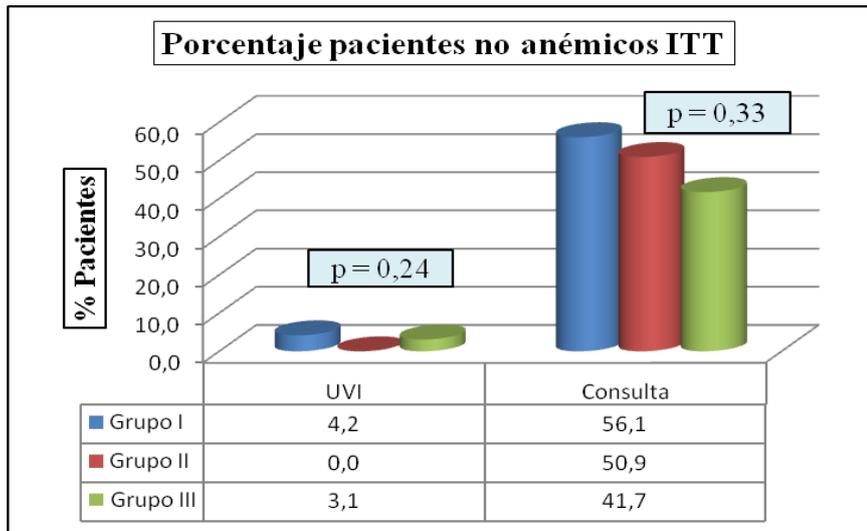
Tabla 11.3b: Tablas evolución parámetros bioquímicos en el análisis PP

	Grupo	Ingreso	Ingreso UVI	Alta UVI	Alta Hospitalaria	Consulta
Creatinina (mg/dL)	I	0,9 ± 0,23	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,23	0,9 ± 0,25	0,9 ± 0,28
	II	0,9 ± 0,28	0,9 ± 0,28	0,9 ± 0,29	1,0 ± 0,67	1,0 ± 0,42
	III	0,9 ± 0,30	0,9 ± 0,34	1,0 ± 0,44	1,0 ± 0,50	1,1 ± 0,88
	Total	0,9 ± 0,27	0,9 ± 0,30	0,9 ± 0,34	1,0 ± 0,51	1,0 ± 0,57
p		0,67	0,68	0,83	0,51	0,83
Ácido Fólico (ng/mL)	I	6,7 ± 3,49	*	*	*	*
	II	6,4 ± 3,33	*	*	*	*
	III	7,0 ± 3,59	*	*	*	*
	Total	6,7 ± 3,46	*	*	*	*
p		0,62	*	*	*	*
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	I	364 ± 150,5	*	*	*	*
	II	406 ± 297,0	*	*	*	*
	III	393 ± 215,0	*	*	*	*
	Total	388 ± 228,1	*	*	*	*
p		0,96	*	*	*	*

2.5. Evolución del porcentaje de pacientes no anémicos

En la figura 9 se muestra la recuperación de la anemia postoperatoria en relación a la distribución de pacientes no anémicos en el momento de la salida de la UVI y en la visita en consulta (al mes tras el alta hospitalaria). Se observa un mayor porcentaje de pacientes no anémicos, en la visita de consulta, en los pacientes tratados con hierro intravenoso (grupo I) u oral (grupo II) respecto a los pacientes que recibieron placebo (grupo III), aunque estas diferencias no son significativas a nivel estadísticos en ninguna de las modalidades de análisis estudiadas.

Fig 9: Representación gráfica del porcentaje de pacientes no anémicos



3. VALORACIÓN DEL SANGRADO

En la tabla 12 se muestran los datos de sangrado postoperatorio en las primeras 24 horas y el sangrado total postoperatorio. Los volúmenes recogidos fueron similares entre los tres grupos de pacientes del ensayo para las tres modalidades de análisis llevadas a cabo.

Tabla 12: Sangrado postoperatorio

	ITT (n=210)				
	Gr I (n=72)	Gr II (n=73)	Gr III (n=65)	Total	P
Sangrado 24 h (mL)	776 ± 739,5	719 ± 598,9	711 ± 525,1	737 ± 630,3	0,58
Sangrado Total (mL)	1384 ± 1475,3	1751 ± 2109,1	1507 ± 1858,6	1549 ± 1829,3	0,71
	ITTm (n=200)				
	Gr I (n=68)	Gr II (n=69)	Gr III (n=63)	Total	P
Sangrado 24 h (mL)	786 ± 746,9	740 ± 603,7	707 ± 603,7	746 ± 635,7	0,70
Sangrado Total (mL)	1392 ± 1495,8	1801 ± 2141,7	1511 ± 1874,0	1570 ± 1852,6	0,55
	PP (n=159)				
	Gr I (n=53)	Gr II (n=54)	Gr III (n=52)	Total	P
Sangrado 24 h (mL)	670 ± 537,6	679 ± 451,8	621 ± 300,5	658 ± 441,9	0,55
Sangrado Total (mL)	1128 ± 1082,2	1271 ± 925,0	1136 ± 716,0	1179 ± 921,2	0,46

4. VALORACIÓN DE LAS TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS

A continuación se exponen los datos obtenidos, en cuanto a las necesidades de concentrados de hematíes ([RBC]) requeridos por los pacientes incluidos en el ensayo (tablas 13.1, 13.2 y 13.3).

No se observan diferencias en los requerimientos transfusionales en los tres grupos de tratamiento en las tres modalidades de análisis en cuanto al número de pacientes que los precisaron (tabla 13.1) ni tampoco considerando el número de unidades de [RBC] requeridas por paciente (tabla 13.2).

Tabla 13.1: Distribución de pacientes que precisaron transfusión de concentrados de hematíes

		ITT (n=210)				
		Gr I (n=72)	Gr II (n=73)	Gr III (n=65)	Total	P
Transfusiones [RBC]: n° pacientes (%)	Qx	13 (18,3)	13 (10,1)	9 (14,1)	35 (16,9)	0,56
	UVI	30 (41,7)	36 (50,0)	29 (45,3)	95 (45,7)	0,36
	Planta	4 (5,7)	7 (10,4)	6 (9,8)	17 (8,6)	0,64
	Totales	36 (50,0)	42 (57,5)	34 (52,3)	112 (53,3)	0,65
		ITTm (n=200)				
		Gr I (n=68)	Gr II (n=69)	Gr III (n=63)	Total	P
Transfusiones [RBC]: n° pacientes (%)	Qx	13 (19,4)	12 (17,6)	9 (14,3)	33 (16,7)	0,55
	UVI	28 (41,2)	35 (51,5)	29 (46,0)	92 (46,2)	0,30
	Planta	4 (6,1)	7 (11,1)	6 (10,0)	17 (9,0)	0,63
	Totales	34 (50,0)	40 (58,0)	34 (54,0)	108 (54,0)	0,60
		PP (n=159)				
		Gr I (n=53)	Gr II (n=54)	Gr III (n=52)	Total	P
Transfusiones [RBC]: n° pacientes (%)	Qx	7 (13,5)	6 (11,1)	6 (11,5)	19 (12,0)	0,85
	UVI	14 (26,4)	23 (42,6)	21 (40,4)	58 (36,5)	0,50
	Planta	3 (5,7)	5 (9,3)	6 (11,5)	14 (8,8)	0,64
	Totales	20 (37,7)	27 (50,0)	26 (50,0)	73 (45,9)	0,34

La mayor parte de los requerimientos transfusionales de los pacientes tuvieron lugar durante la estancia en la UVI, tanto en n° de pacientes como en la cantidad de unidades transfundidas por paciente y sólo un pequeño porcentaje de los mismos necesitaron de su administración durante su estancia en la planta de hospitalización.

En el análisis PP, se observa un menor porcentaje de pacientes que necesitaron transfusión de [RBC] en el grupo I de tratamiento que en los grupos II y III, aunque esta diferencia no mostró significación estadística (37,7% vs 50,0%; p = 0,34).

Tabla 13.2: Unidades de concentrados de hematíes transfundidas por paciente

		ITT (n=210)				
		Gr I (n=72)	Gr II (n=73)	Gr III (n=65)	Total	P
Transfusiones [RBC]: u/pac	Qx	0,48 ± 1,46	0,33 ± 0,91	0,21 ± 0,61	0,34 ± 0,99	0,70
	UVI	1,64 ± 3,33	2,13 ± 4,24	1,82 ± 3,17	1,86 ± 3,58	0,60
	Planta	0,13 ± 0,59	0,19 ± 0,68	0,15 ± 0,48	0,16 ± 0,59	0,59
	Totales	2,25 ± 3,79	2,66 ± 4,81	2,18 ± 3,32	2,36 ± 3,97	0,94
		ITTm (n=200)				
		Gr I (n=68)	Gr II (n=69)	Gr III (n=63)	Total	P
Transfusiones [RBC]: u/pac	Qx	0,49 ± 1,48	0,33 ± 0,93	0,22 ± 0,61	0,35 ± 1,00	0,72
	UVI	1,67 ± 3,37	2,23 ± 4,32	1,85 ± 3,18	1,92 ± 3,62	0,49
	Planta	0,13 ± 0,60	0,20 ± 0,69	0,15 ± 0,48	0,16 ± 0,59	0,58
	Totales	2,30 ± 3,83	2,77 ± 4,89	2,22 ± 3,34	2,43 ± 4,02	0,90
		PP (n=159)				
		Gr I (n=53)	Gr II (n=54)	Gr III (n=52)	Total	P
Transfusiones [RBC]: u/pac	Qx	0,29 ± 0,83	0,22 ± 0,66	0,21 ± 0,61	0,24 ± 0,70	0,92
	UVI	0,79 ± 1,67	1,72 ± 4,14	1,31 ± 2,36	1,27 ± 2,72	0,22
	Planta	0,10 ± 0,41	0,17 ± 0,64	0,17 ± 0,51	0,15 ± 0,52	0,58
	Totales	1,17 ± 1,90	2,11 ± 4,56	1,69 ± 2,51	1,66 ± 3,00	0,50

En la tabla 13.3 se desglosa la distribución de pacientes incluidos en el estudio en función de las unidades transfundidas en cada grupo de tratamiento, incluyendo también los pacientes que no necesitaron transfusión. Tampoco se observan diferencias en este apartado, entre los 3 grupos de tratamiento del ensayo para las 3 modalidades de análisis.

Tabla 13.3: Distribución del número y porcentaje de pacientes por unidades transfundidas

	ITT (n=210)				
	Gr I (n=72)	Gr II (n=73)	Gr III (n=65)	Total	P
[RBC]: n° pac (%)					
0 Unidades	36 (50,0)	31 (42,5)	31 (47,7)	98 (46,7)	0,50
1 Unidad	4 (5,6)	10 (13,7)	4 (6,2)	18 (8,6)	
2 Unidades	13 (18,1)	9 (12,3)	15 (23,1)	36 (17,1)	
3 Unidades	3 (4,2)	6 (8,2)	1 (1,4)	10 (4,8)	
4 Unidades	4 (5,6)	2 (2,7)	2 (3,1)	8 (3,8)	
5 Unidades	2 (2,8)	2 (2,7)	3 (4,6)	7 (3,3)	
> 5 Unidades	10 (13,9)	13 (17,8)	9 (13,8)	33 (15,7)	
	ITTm (n=200)				
	Gr I (n=68)	Gr II (n=69)	Gr III (n=63)	Total	P
[RBC]: n° pac (%)					
0 Unidades	34 (50,0)	29 (42,0)	29 (46,0)	92 (46,0)	0,49
1 Unidad	3 (4,4)	8 (11,6)	4 (6,3)	15 (7,5)	
2 Unidades	13 (19,1)	9 (13,0)	15 (23,8)	37 (18,5)	
3 Unidades	3 (4,4)	6 (8,7)	1 (1,6)	10 (5,0)	
4 Unidades	3 (4,4)	2 (2,9)	2 (3,2)	7 (3,5)	
5 Unidades	2 (2,9)	2 (2,9)	3 (4,8)	7 (3,5)	
> 5 Unidades	10 (14,7)	13 (18,8)	9 (14,3)	32 (16,0)	
	PP (n=159)				
	Gr I (n=53)	Gr II (n=54)	Gr III (n=52)	Total	P
[RBC]: n° pac (%)					
0 Unidades	33 (62,3)	27 (50,0)	27 (50,0)	86 (54,1)	0,45
1 Unidad	2 (3,8)	8 (14,8)	8 (14,8)	14 (8,8)	
2 Unidades	9 (17,0)	7 (13,0)	7 (13,0)	28 (17,6)	
3 Unidades	3 (5,7)	5 (9,3)	5 (9,3)	9 (5,7)	
4 Unidades	3 (5,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	6 (3,8)	
5 Unidades	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	4 (2,5)	
> 5 Unidades	2 (3,8)	5 (9,3)	5 (9,3)	12 (7,5)	

Así mismo, se evaluó la recuperación de la anemia en los pacientes que recibieron transfusiones de concentrados de hemáties y los que no las recibieron. Para ello, se determinaron las cifras medias de Hb en 2 momentos concretos del período postoperatorio (alta de la UVI y al mes de seguimiento en consulta).

Encontramos diferencias significativas en las medias de hemoglobina entre los pacientes no transfundidos y los transfundidos, tanto en el momento de la salida de la UVI como al mes de seguimiento en consulta en las tres modalidades de análisis. Al hacer la comparación por grupos, encontramos que estas diferencias se producen entre los pacientes del grupo I (10,3 vs 9,6; $p= 0,04$ en los análisis ITT e ITTm y 10,2 vs 9,6; $p= 0,04$ en el análisis PP), pero no en los pacientes del grupo II y III en momento de la salida de la UVI. En referencia a los valores de Hb en la consulta, se encuentran diferencias en el grupo I (13,2 vs 12,2; $p= 0,03$, en ITT e ITTm y 13,0 vs 12,0; $p= 0,02$ en el análisis PP) y en el grupo II (12,9 vs 12,0; $p= 0,01$ en ITT e ITTm y 12,9 vs 12,1; $p= 0,02$ en el análisis PP) pero no en el grupo III.

Tabla 13.4: Niveles medios de hemoglobina entre pacientes transfundidos y no transfundidos

		Hemoglobina(g/dL)					
		ITT(n=210)		ITTm (n=200)		PP (n=159)	
		UVI	Consulta	UVI	Consulta	UVI	Consulta
Transfusiones	No	10,3 ± 1,28	12,8 ± 1,19	10,3 ± 1,29	12,8 ± 1,20	10,3 ± 1,31	12,8 ± 1,19
	SI	9,8 ± 1,12	12,2 ± 1,34	9,8 ± 1,13	12,2 ± 1,34	9,8 ± 1,02	12,1 ± 1,30
	P	0,01	0,004	0,01	0,003	0,02	0,001

5. VALORACIÓN DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y EXITUS

Hubo aproximadamente un 8% de pacientes que presentaron neumonía y un 7% de sepsis entre la población incluida en los análisis por ITT e ITTm con un 6% de fallecimientos. No se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento. Estos porcentajes se redujeron hasta aproximadamente un 3% en el caso de las complicaciones por neumonía y sepsis en los pacientes incluidos en el análisis PP (tabla 14.1).

Tabla 14.1: Complicaciones infecciosas y fallecimientos

	ITT (n=210)				
	Gr I (n=72)	Gr II (n=73)	Gr III (n=65)	Total	P
Neumonía: n (%)	6 (8,3)	6 (8,3)	4 (6,3)	16 (7,7)	0,87
Sepsis: n (%)	5 (6,9)	4 (5,6)	6 (9,4)	15 (7,2)	0,69
Inf herida quirúrgica: n (%)	0 (0,0)	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0,14
Fiebre: n (%)	6 (10,0)	2 (3,4)	3 (5,5)	11 (6,4)	0,33
Exitus: n (%)	4 (5,6)	6 (8,3)	3 (4,7)	13 (6,3)	0,65
	ITTm (n=200)				
	Gr I (n=68)	Gr II (n=69)	Gr III (n=63)	Total	P
Neumonía: n (%)	6 (8,8)	6 (8,8)	4 (6,3)	16 (8,0)	0,86
Sepsis: n (%)	5 (7,4)	4 (5,9)	6 (9,5)	15 (7,5)	0,71
Inf herida quirúrgica: n (%)	0 (0,0)	2 (3,2)	0 (0,0)	2 (1,1)	0,13
Fiebre: n (%)	5 (8,5)	2 (3,5)	3 (5,6)	10 (5,9)	0,33
Exitus: n (%)	4 (5,9)	6 (8,8)	3 (4,8)	13 (6,5)	0,63
	PP (n=159)				
	Gr I (n=53)	Gr II (n=54)	Gr III (n=52)	Total	P
Neumonía: n (%)	1 (1,9)	2 (3,7)	2 (3,8)	5 (3,1)	0,81
Sepsis: n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	3 (5,8)	4 (2,5)	0,16
Inf herida quirúrgica: n (%)	0 (0,0)	2 (3,7)	0 (0,0)	2 (1,3)	0,14
Fiebre: n (%)	4 (7,5)	1 (1,9)	2 (3,8)	7 (4,4)	0,35

Se realizó la comparación de las unidades de concentrados de hemáties que precisaron los pacientes que habían tenido complicaciones infecciosas o habían fallecido frente a los pacientes que no habían presentado ningún tipo de complicación y se observó una clara diferencia tanto en los pacientes que habían presentado neumonía ($9,7 \pm 6,30$ vs $1,8 \pm 3,10$; $p < 0,001$ en el análisis por ITT e ITTm y $8,2 \pm 9,36$ vs $1,5 \pm 2,64$; $p = 0,006$ en el análisis PP) como en los que habían desarrollado sepsis ($9,3 \pm 5,84$ vs $1,9 \pm 3,37$ y $9,4 \pm 5,84$ vs $1,9 \pm 3,42$; $p < 0,001$ en el análisis por ITT e ITTm y $4,5 \pm 3,32$ vs $1,6 \pm 3,20$; $p = 0,04$ en el análisis PP). Por el

contrario, se observa una diferencia cuantitativa entre los pacientes que fallecieron y los que no, aunque esta diferencia no era significativa a nivel estadístico (tabla 14.2).

Tabla 14.2: Necesidades transfusionales entre los pacientes con y sin complicaciones

		Unidades de [RBC] transfundidas					
		ITT(n=210)		ITTm (n=200)		PP (n=159)	
		Unidades	p	Unidades	p	Unidades	p
Sepsis	No	1,9 ± 3,37	< 0,001	1,9 ± 3,42	< 0,001	1,6 ± 3,20	0,04
	SI	9,3 ± 5,84		9,4 ± 5,84		4,5 ± 3,32	
Neumonía	No	1,8 ± 3,10	< 0,001	1,8 ± 3,14	< 0,001	1,5 ± 2,64	0,006
	SI	9,7 ± 6,30		9,7 ± 6,30		8,2 ± 9,36	
Exitus	No	2,3 ± 4,03	0,11	2,4 ± 4,07	0,12	*	*
	SI	4,3 ± 4,04		4,3 ± 4,04		*	

6. VALORACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA POSTOPERATORIA.

La estancia media postoperatoria fue mayor en los pacientes incluidos en los análisis por ITT e ITTm tanto en la estancia en UVI, en planta y total (aproximadamente 6, 11 y 18 días, respectivamente) frente a los pacientes que cumplieron estrictamente el protocolo del ensayo que tuvieron unas estancias medias inferiores (aproximadamente 4, 7 y 12 días). No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en todas las modalidades de análisis, excepto en el análisis por PP donde la estancia en planta hospitalaria en los pacientes del grupo I (hierro iv) fue inferior a la de los grupos II (hierro oral) y grupo III (placebo) ($p= 0,03$). Esta diferencia no mostró significación estadística en lo que a estancia total se refiere, aunque cuantitativamente los pacientes del grupo I tuvieron una estancia media postoperatoria 3 días menor que los pacientes de los grupos II y III (tabla 15.1).

Tabla 15.1: Días de estancia postoperatoria en UVI, planta y total

	ITT (n=210)				
	Gr I (n=72)	Gr II (n=73)	Gr III (n=65)	Total	P
Días de estancia UVI	6,8 ± 12,92	5,8 ± 6,56	6,1 ± 7,81	6,2 ± 9,53	0,73
Días de estancia planta	10,2 ± 25,44	8,5 ± 9,81	15,9 ± 66,15	11,4 ± 39,95	0,29
Días estancia postqx total (UVI + Planta)	17,0 ± 31,00	14,2 ± 12,74	22,0 ± 69,00	17,7 ± 50,00	0,71
	ITTm (n=200)				
	Gr I (n=68)	Gr II (n=69)	Gr III (n=63)	Total	P
Días de estancia UVI	6,9 ± 13,10	5,9 ± 6,68	6,1 ± 7,86	6,3 ± 9,65	0,78
Días de estancia planta	10,4 ± 25,79	8,6 ± 10,00	16,1 ± 66,66	11,5 ± 40,53	0,29
Días estancia postqx total (UVI + Planta)	17,2 ± 31,42	14,4 ± 12,96	22,2 ± 69,52	18,0 ± 38,00	0,68
	PP (n=159)				
	Gr I (n=53)	Gr II (n=54)	Gr III (n=52)	Total	P
Días de estancia UVI	3,8 ± 2,51	4,5 ± 4,33	5,4 ± 6,59	4,5 ± 4,77	0,97
Días de estancia planta	6,1 ± 4,09	8,5 ± 9,00	7,7 ± 4,86	7,4 ± 6,43	0,03
Días estancia postqx total (UVI + Planta)	9,9 ± 5,04	12,9 ± 10,45	13,1 ± 10,18	12,0 ± 8,56	0,17

Se estudió la posible relación entre las transfusiones sanguíneas y los días de estancia hospitalaria mediante el estudio de correlación de Spearman, obteniéndose una relación directa y estadísticamente significativa entre las unidades transfundidas totales y los días de estancia postoperatoria en las tres modalidades de análisis (tabla 15.2).

Tabla 15.2: Correlación entre unidades transfundidas y días de estancia postoperatoria

		Días UVI			Estancia Postoperatoria Total (UVI+planta)		
		ITT (n=210)	ITTm (n=200)	PP (n=159)	ITT (n=210)	ITTm (n=200)	PP (n=159)
Transfusiones [RBC] totales	Rho Spearman	0,464	0,476	0,291	0,522	0,425	0,571
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

VII. Discusión

Discusión

La anemia postoperatoria es una entidad con una elevada incidencia en el contexto de la cirugía cardíaca (59). Presenta un origen multifactorial, siendo el sangrado uno de los principales factores que provocan su aparición (42,43). Los avances en las técnicas quirúrgicas, en los circuitos de CEC y el manejo farmacológico del sangrado, así como el empleo de dispositivos de recuperación de células sanguíneas han permitido reducir el sangrado y la necesidad de transfusión alogénica de concentrados de hematíes ([RBC]) en este tipo de cirugía (51-54). A pesar de todas estas mejoras, actualmente la anemia postoperatoria continúa siendo un problema sin resolver.

La terapia con hierro (oral o intravenoso), como elemento esencial en la síntesis de Hb, constituye una de las pautas de tratamiento más habituales para corregir la anemia y evitar o reducir las necesidades transfusionales.

Hemos realizado las tres modalidades de análisis (ITT, ITTm y PP) siguiendo las recomendaciones de los grupos y organizaciones de expertos en metodología de ensayos clínicos (150-154), con la finalidad de valorar las posibles desviaciones del protocolo que se puedan producir y mejorar la calidad de los resultados del ensayo. Además, la obtención de resultados similares que permitan llegar a las mismas conclusiones en los tres tipos de análisis, certifican la seguridad y fiabilidad de la metodología empleada en el ensayo.

1. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO.

Los resultados obtenidos respecto a las variables principales de estudio, indican que la administración de hierro, en forma intravenosa u oral, no refleja una mayor recuperación de los niveles de Hb y Hto en ninguno de los puntos de control a lo largo del ensayo, en ninguna de las modalidades de análisis llevadas a cabo (ITT, ITTm y PP). Sí se refleja un ligero incremento de los valores de Hb en los pacientes del grupo I de tratamiento (hierro iv) entre 0,4 y 0,6 g/dL respecto a los otros grupos de tratamiento, aunque esta diferencia no es significativa.

Basándonos en estos resultados podemos afirmar que la pauta de tratamiento con hierro intravenoso llevada a cabo en nuestro ensayo (3 dosis de 100 mg preoperatorias y 3 dosis de 100 mg postoperatorias) no es efectiva en la corrección, a corto plazo, de la anemia postquirúrgica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (CEC). Nuestros resultados están en consonancia con otros 2 ensayos clínicos randomizados realizados en cirugía cardíaca por Madi-Jebara y cols. (131) y Karkouti y cols. (124) que sostienen que la administración de hierro intravenoso, sólo o asociado a rhEPO, es ineficaz en la recuperación de las cifras de hemoglobina. Cabe destacar que en estos ensayos, la administración del tratamiento se realizó exclusivamente durante el período postoperatorio.

Cladellas y cols. (129) realizaron un estudio prospectivo administrando 5 dosis preoperatorias de hierro iv asociado a rhEPO (inicio un mes previo a intervención quirúrgica) y, observaron un incremento significativo de los niveles de Hb antes de la cirugía, al compararlos con los pacientes de un estudio observacional retrospectivo. Sin embargo, a la finalización del estudio los niveles de Hb de los pacientes eran similares en ambos estudios.

Johansson y cols (162) realizaron un ensayo clínico randomizado (ECR) controlado con placebo en cirugía cardíaca donde administraron una dosis única de hierro iv (1000 mg) el día previo a la cirugía y observaron un descenso de la Hb a las 4 semanas tras la intervención significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron hierro iv. Respecto a las cifras medias de Hb a las 4 semanas, los pacientes tratados con hierro iv presentaron valores más elevados que los pacientes del grupo placebo, pero esta diferencia no era significativa.

A pesar de que las válvulas artificiales pueden causar anemia hemolítica por rotura de los hematíes al pasar a través de la propia válvula (163) y podría llegar a ser un factor que influyese en los resultados del estudio, en nuestro ensayo no encontramos diferencias significativas en los niveles medios de Hb (ITT, ITTm y PP) entre los pacientes sometidos a recambio valvular frente a los pacientes intervenidos por patología coronaria.

2. EVALUACIÓN DE PARÁMETROS RETICULOCITARIOS

Los resultados observados en los parámetros reticulocitarios (recuento de reticulocitos absolutos, fracción de reticulocitos inmaduros (FRI) e índice de producción reticulocitaria (IPR)) muestran un claro incremento en el momento del alta hospitalaria (entre el 10° y 15° días tras la cirugía) y un descenso hasta prácticamente sus valores basales a las 4 semanas después del alta hospitalaria. Los tres parámetros presentan cifras más elevadas en los pacientes del grupo tratado con hierro iv (grupo I) pero sin ser esta diferencia significativa a nivel estadístico en ninguna de las tres modalidades de análisis, exceptuando la FRI en el momento del alta hospitalaria en el análisis PP ($p=0,02$). La razón de por qué la diferencia en la FRI no resulta significativa en los análisis por ITT e ITTm podría ser debido a que están incluidos pacientes que no cumplieron el protocolo del ensayo y no recibieron la totalidad de las dosis de hierro establecidas.

La elevación de las cifras de reticulocitos absolutos, se pone de manifiesto en otros ensayos publicados con resultados similares a los observados en nuestro estudio (131). Sin embargo, en otros estudios (124,162), sí se observaron diferencias significativas en los pacientes tratados con hierro intravenoso. Esta diferencia respecto a nuestros resultados puede ser debida a que en estos estudios se determinó el pico máximo en el recuento reticulocitario entre los días 5 y 7 postquirúrgicos, argumentando que la administración de hierro iv favoreció un inicio más rápido del efecto eritropoyético ya que evita o previene el déficit funcional de hierro habitual en estas situaciones y estimula la síntesis de eritropoyetina endógena. También es posible que esta diferencia sea debida a las diferentes dosis de hierro utilizadas (162) o a la administración concomitante de rhEPO (124).

El incremento de la fracción de reticulocitos inmaduros y del índice de producción reticulocitaria observados en el momento del alta hospitalaria, son indicativos de una respuesta eritropoyética incrementada. Estos parámetros se encuentran ligeramente más elevados en los pacientes del grupo I (hierro iv), respecto a los pacientes de los grupos II y III. Resultados similares se observan en el estudio de Madi-Jebara y cols. (131).

3. EVALUACIÓN DE PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

La importancia de disponer de unos niveles de hierro adecuados para hacer frente a una eritropoyesis acelerada, inducida por la importante pérdida sanguínea aguda que se produce tras la cirugía cardíaca, es vital para una rápida corrección de la anemia postoperatoria. Por esta razón, en este estudio se determinaron los niveles de los parámetros relacionados con el metabolismo del hierro en distintos momentos a lo largo del ensayo clínico.

Observamos un descenso de la sideremia respecto a los niveles basales en los tres grupos de tratamiento en el momento del alta hospitalaria, llegando a niveles de hipoferremia con unas cifras de saturación de la transferrina por debajo del 20%, que se relaciona con la estimulación de la eritropoyesis secundaria a la anemia aguda postoperatoria. Este descenso fue significativamente menos acusado en el grupo I de tratamiento (hierro iv), respecto a los otros dos grupos ($p < 0,01$). Estos resultados se justifican por la mayor biodisponibilidad que presenta el hierro parenteral. Además, la paridad en los niveles de hierro en los grupos de tratamiento II y III en este instante del estudio, puede deberse a la respuesta inflamatoria desencadenada por la cirugía (1), que provoca la inhibición de la absorción del hierro a nivel intestinal mediado por la hepcidina (79,80,94-99). Se aprecia una elevación de los valores observados en la visita en consulta (al mes de seguimiento) tras el alta hospitalaria, manteniéndose la diferencia entre el grupo I respecto al II y III ($p = 0,02$).

Por otra parte, también se observa un evidente incremento de las reservas de hierro, en forma de ferritina, en los pacientes tratados con hierro intravenoso respecto a los pacientes tratados con hierro oral y placebo ($p < 0,001$). Los niveles de ferritina se incrementan rápidamente, alcanzando un pico máximo en el momento del alta hospitalaria (entre el 10º y 15º día postoperatorio) y luego acusan un descenso significativo en la visita de consulta, manteniéndose las diferencias entre los pacientes del grupo I respecto a los grupos II y III. Estos resultados son compatibles con los hallados en estudios similares en cirugía cardíaca (131,162).

Cabe destacar que las cifras de ferritina entre los grupos II (hierro oral) y III (placebo) son similares en estos dos momentos del ensayo, por lo que la elevación

que se produce en el momento del alta hospitalaria podría deberse a la condición de reactante de fase aguda de esta molécula.

El acusado descenso de los niveles de ferritina en la visita al mes de seguimiento podría tener una doble explicación. Por una parte, debido al consumo de hierro necesario para la síntesis de hemoglobina y, por otra parte, al restablecimiento del estado normal tras la respuesta inflamatoria desencadenada por la cirugía.

Estos resultados son similares en los tres tipos de análisis realizados (ITT, ITTm y PP).

4. EVALUACIÓN DE PACIENTES NO ANÉMICOS

En el estudio de Johansson (162), compararon el porcentaje de pacientes no anémicos entre el grupo de tratamiento con hierro intravenoso y el grupo control con placebo, en el 5º día postoperatorio y 4 semanas después de la intervención. Observaron que el porcentaje de pacientes no anémicos a las 4 semanas tras la cirugía en el grupo tratado con hierro, era significativamente mayor que en el grupo placebo (38,5% vs 8%; $p < 0,05$). En nuestro estudio realizamos la misma comparativa en el momento del alta de la UVI (5 días tras la intervención) y al mes tras el alta hospitalaria, donde observamos un mayor porcentaje de pacientes no anémicos en los grupos I (hierro iv) y grupo II (hierro oral) frente al grupo III (placebo), aunque estas diferencias no fueron significativas en ninguno de los tipos de análisis realizados (56,1% vs 50,9% vs 41,7%; $p = 0,33$ en el análisis por ITT, 55,4% vs 49,1% vs 42,6%; $p = 0,43$ en el análisis por ITTm y 52,1% vs 51,0% y 39,5%; $p = 0,42$ en al análisis PP). No se encontraron diferencias entre grupos al 5º día tras la intervención de quirúrgica ni en el estudio de Johanson ni en nuestro estudio.

5. EVALUACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

Una de las principales prioridades en el manejo de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca es evitar o minimizar la necesidad de transfusiones sanguíneas que se genera en este tipo de intervenciones. Ha sido ampliamente demostrada la relación

existente entre las transfusiones sanguíneas alogénicas (TSA) y el incremento del riesgo de infecciones postoperatorias, de la morbi-mortalidad y de la estancia hospitalaria (38-41,164-166).

Por este motivo, uno de los objetivos planteados en nuestro ensayo fue el de valorar las necesidades transfusionales de los pacientes. No encontramos diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento, en cuanto al número de pacientes que precisaron TSA ni en el número de unidades de concentrados de hematíes requeridas por paciente, tanto en quirófano como postoperatoriamente. Estos resultados están en consonancia con los hallados en otros estudios realizados en cirugía cardíaca (124,162). Por el contrario, existen multitud de estudios como el de Theusinger (118), Cuenca (120,121), García-Erce (122) y Serrano-Trenas (123) en cirugía ortopédica y traumática (COT) y, Okuyama (103) en cirugía colorrectal que demuestran que la administración de hierro iv es efectivo en la reducción de las necesidades de TSA de estos pacientes.

Aunque no se observaron diferencias significativas en nuestro estudio, cabe mencionar que sí se observó una ligera disminución tanto en el porcentaje de pacientes como en el número de concentrados de hematíes requeridos en los pacientes del grupo I (hierro iv) respecto a los pacientes de los grupos II y III en los pacientes incluidos en el análisis PP (37,7% vs 50,0% en los grupos II y III y 1,17 u/pac vs 2,11 u/pac vs 1,69 u/pac en los grupos I, II y III respectivamente). Esta diferencia cuantitativa no se observa en los análisis por ITT e ITTm, posiblemente porque en estos análisis se incluyen también a los pacientes que no han recibido la totalidad del tratamiento con hierro.

Otro hecho destacable es la diferencia encontrada en los niveles de hemoglobina entre los pacientes que no precisaron transfusiones sanguíneas y los que sí las recibieron. Observamos unos niveles de hemoglobina mayores en los pacientes que no necesitaron concentrados de hematíes en el momento del alta de la UVI ($p=0,01$ en ITT e ITTm y $p=0,02$ en PP). En el análisis por grupos se observa esta diferencia en los pacientes del grupo I (hierro iv) ($p=0,04$ en los tres tipos de análisis) pero no en los pacientes del grupo II (hierro oral) y grupo III (placebo). Esta diferencia se mantiene en el momento de la consulta, al mes de seguimiento ($p=0,004$ en ITT,

p= 0,003 en ITTm y p= 0,001 en PP). En este punto del ensayo, observamos que la diferencia de Hb entre pacientes no transfundidos y transfundidos se produce además de en el grupo I (p= 0,03 en ITTe ITTm y p= 0,02 en PP), en el grupo II (p= 0,01 en ITT e ITTm y p= 0,02 en PP).

Los mayores niveles de Hb alcanzados en los pacientes no transfundidos a la salida de la UVI podría justificarse debido a que los pacientes que recibieron transfusiones tuvieron una caída de la hemoglobina por debajo de los 8 gr/dL y sólo recibieron las unidades necesarias para el restablecimiento de la anemia severa y situarse en cifras entre 8-10 gr/dL. Por otra parte, la diferencia encontrada en los pacientes del grupo I, podría estar condicionada a la administración de hierro iv, que proporciona una mayor biodisponibilidad de hierro que resulta imprescindible para una adecuada síntesis de Hb en situaciones donde la eritropoyesis está incrementada como la que se plantea tras una cirugía cardíaca.

Respecto a las diferencias encontradas en la Hb entre los pacientes no transfundidos y transfundidos del grupo II al mes de seguimiento en consulta, podría estar justificada porque estos pacientes continuaron con el tratamiento con hierro oral hasta la visita en consulta.

6. EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y ÉXITOS

No se observaron diferencias significativas respecto a las complicaciones de origen infeccioso (neumonía, sepsis, infección de herida quirúrgica y fiebre) y fallecimientos entre los tres grupos de tratamiento en ninguna de las modalidades de análisis.

Como es conocido que las transfusiones se relacionan con las complicaciones postoperatorias y mortalidad, realizamos el análisis comparativo de las unidades transfundidas en los pacientes que sufrieron complicaciones infecciosas o fallecieron durante el período postoperatorio frente a los pacientes que no sufrieron este tipo de eventos adversos. A los pacientes que presentaron procesos infecciosos, se les administraron más unidades de concentrados de hematíes que a los que no tuvieron

eventos infecciosos. En el caso de sepsis (9,4 vs 1,9; $p < 0,001$ en análisis por ITT e ITTm y 4,5 vs 1,6; $p = 0,04$ en el análisis PP) y en el caso de neumonía (9,7 vs 1,8; $p < 0,001$ en los análisis por ITT e ITTm y 8,2 vs 1,5; $p = 0,006$ en el análisis PP).

Estudios previos en COT (122,123) observan una disminución del riesgo de infección al disminuir la necesidad de TSA. Así mismo, Banbury (164) en un estudio en cirugía cardíaca, observó una relación directa entre el número de unidades de concentrado de hematíes ([RBC]) transfundidas y el incremento del riesgo de infección postoperatoria.

En relación con la mortalidad, no se observaron diferencias significativas en la cantidad de unidades transfundidas entre los pacientes que fallecieron y los que no, aunque los pacientes que fallecieron recibieron 2 unidades más de sangre que los pacientes que sobrevivieron (4,3 vs 2,3 unidades, respectivamente).

7. EVALUACIÓN DE LA ESTANCIA POSTOPERATORIA

Otro de los objetivos a valorar en este ensayo ha sido si la administración de hierro intravenoso podría disminuir los días de estancia postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada.

La estancia media postoperatoria tanto en UVI como en planta y la total (UVI + planta) fue superior en los pacientes incluidos en los análisis por ITT e ITTm, con cifras de estancia media de aproximadamente 6, 11 y 18 días en UVI, planta y total respectivamente, frente a los 4,5, 7,4 y 12 días que presentaron los pacientes que cumplieron estrictamente el protocolo del ensayo. No existieron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en las tres modalidades de análisis, exceptuando la estancia en planta postoperatoria donde las diferencias fueron significativas en el análisis PP ($p = 0,03$), aunque en la estancia total no se observaron. Cuando realizamos el análisis por grupos pareados, se observó que esta diferencia significativa estaba presente entre los pacientes del grupo I frente al grupo II ($p = 0,04$) y al grupo III ($p = 0,01$). No se hallaron diferencias en la estancia en planta postoperatoria entre los pacientes aleatorizados al grupo II y grupo III de tratamiento.

La estancia media en los análisis por ITT e ITTm fue superior en los grupos I (hierro iv) y III de tratamiento (placebo). Esto fue debido a que dos pacientes del grupo I de tratamiento presentaron multicomplejaciones postoperatorias con shock séptico y fallo multiorgánico que precisaron una estancia muy prolongada en la UVI (75 y 80 días). Por otra parte, hubo dos pacientes (1 paciente en el grupo I y otro en el grupo III) que presentaron encefalopatía anóxica y permanecieron ingresados en el hospital durante 237 y 535 días respectivamente, a la espera de traslado a un hospital de crónicos. Eliminando estos pacientes del análisis las estancias medias totales, por considerarse “*outliers*” se redujeron los días de estancia a cifras de 5,5, 7,9 y 13,4 días en UVI, planta y estancia total postoperatoria, respectivamente. Así mismo, la estancia de los pacientes del grupo I fue ligeramente inferior, entre 1,5 y 2 días, respecto a los pacientes de los grupos II y III (12,2 vs 14,2 vs 13,8 días en el grupo I, II y III respectivamente), sin alcanzar estas diferencias significación estadística.

Nuestros resultados están en concordancia con los observados por otros autores como Karkouti (124) y Serrano-Trenas (123), donde la administración de hierro iv asociado o no, con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE), no reduce la estancia hospitalaria. Sin embargo, Cuenca (121), sí que observó una disminución de la estancia hospitalaria en pacientes tratados con hierro intravenoso en cirugía de cadera.

Cabe destacar que los pacientes del grupo I en los análisis por ITT e ITTm (eliminando los pacientes extremos que comentamos en el párrafo anterior) y los incluidos en el análisis PP, necesitaron menor tiempo de estancia en la UVI que los pacientes del grupo II y III. La estancia en planta postoperatoria fue también inferior en los pacientes del grupo I comparado con los pacientes del grupo II y III. Este hecho puede estar justificado porque hubo menos pacientes del grupo I que recibieron transfusiones y los que las recibieron, precisaron menos unidades que los pacientes de los grupos II y III y numerosos estudios apoyan la relación entre las TSA y mayor estancia hospitalaria (39,164,165). Por este motivo, realizamos una correlación entre las unidades transfundidas y la estancia postoperatoria y observamos que existe una relación directa entre las unidades de [RBC] transfundidas y los días de ingreso postoperatorio y, esta relación, resultó ser

estadísticamente significativa en los días de estancia postoperatoria en UVI y estancia total ($p < 0,001$).

8. LIMITACIONES DEL ENSAYO

Una de las limitaciones de este estudio podría ser el corto período de tratamiento preoperatorio, de 4 a 7 días, respecto a otros estudios similares donde el tratamiento preoperatorio se alarga hasta 14 días o incluso 1 mes antes de la cirugía. Este régimen de tratamiento no se puede realizar de manera ambulatoria, en nuestro ámbito hospitalario. El período preoperatorio establecido ha sido el más largo posible para evitar una excesiva estancia hospitalaria preoperatoria y un retraso injustificado de la cirugía, aunque ha podido influir en la magnitud de los efectos de la terapia con hierro.

Otra de las limitaciones, podría ser la valoración de los niveles de Hb un mes después del alta hospitalaria. Es posible que este período de tiempo sea insuficiente para que se produzca una recuperación de la anemia tras la cirugía, pero la visita de control quirúrgico a estos pacientes es preciso realizarla en este período de tiempo y una nueva citación dos meses después no sería posible dada la elevada demanda asistencial existente en nuestro Sistema Sanitario. En cualquier caso, lo que se pretendía valorar era la recuperación de la anemia de forma precoz y la reducción de las necesidades transfusionales que son los puntos relevantes desde el punto de vista clínico-quirúrgico.

VIII. Conclusiones

Conclusiones

1. No se ha podido constatar que la administración de hierro intravenoso favorezca la corrección de la anemia postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada, valorada con los niveles de hemoglobina/hematocrito en diferentes momentos del período postoperatorio.
2. Se evidencia que la administración de hierro intravenoso es efectivo en el restablecimiento de las reservas de hierro y del hierro libre disponible para la eritropoyesis, valorados por el incremento de los niveles de ferritina, sideremia y de la fracción inmadura de los reticulocitos, demostrándose la excelente biodisponibilidad que presenta esta forma de administración de hierro.
3. No se ha podido demostrar que la administración de hierro intravenoso sea efectivo en la reducción de los requerimientos transfusionales, aunque observamos una disminución de las necesidades de concentrados de hematíes en el grupo I en el análisis PP.
4. No se ha podido constatar que la administración de hierro intravenoso disminuya la estancia hospitalaria postoperatoria total de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, si bien en el análisis PP los pacientes del grupo I precisaron una menor estancia postoperatoria en planta.
5. La similitud de los resultados obtenidos en las tres modalidades de análisis llevadas a cabo, constata la seguridad y fiabilidad de la metodología y resultados del ensayo.

En vista a los resultados observados, se recomienda la realización de más ensayos randomizados, con un mayor número de pacientes y con pautas de tratamiento con mayor concentración o más prolongadas en el tiempo, que permitan confirmar estos resultados y re-evaluar la eficacia de la administración de hierro intravenoso en pacientes no anémicos sometidos a cirugía cardíaca electiva.

IX. Bibliografía

Bibliografía

1. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002 Jul;97(1):215-52.
2. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA, Slichter SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective α -granule release. *Blood* 1980;56:824-34.
3. Didisheim P, Tirrell MV, Lyons CS, Stropp JQ, Dewanjee MK. Relative role of surface chemistry and surface texture in blood-material interactions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1983;29:169-76.
4. Hennessey VL Jr, Colman RW, Edmunds LH Jr, Colman RW. Effect of blood flow and surface area and composition on the function of human platelets during extracorporeal circulation. *Am J Physiol* 1977;232:622-8.
5. Addonizio VP Jr, Colman RW, Edmunds LH Jr. The effect of blood flow rate and circuit surface area on platelet loss during extracorporeal circulation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1978;24:650-5.
6. Lespron MC, Molina FJ. Terapia anticoagulante en circulación extracorpórea. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(S4):185-93.
7. Montero R, Vicente R. Tratado de trasplantes de órganos. Tomo 1. Cap 53. Arán Ed.2006:513-30.
8. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680-97.
9. Bick RL. Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Sem Thromb Hemostas* 1985;11:249-80.
10. 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;53:917-27.
11. van Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP, Royston D, Westaby S, Neuhof H, Wildevuur CR. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987;44(6):640-5.
12. George JN, Shattil SJ. The Clinical Importance of Acquired Abnormalities of Platelet Function. *N Engl J Med* 1991;324:27-39.

13. Khuri SF¹, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski I, Assousa S, Ragno G, Patel M, Silverman A, Park M, et al. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(1):94-107.
14. Malpass TW, Hanson SR, Savage B, Hessel EA 2nd, Harker LA. Prevention of acquired transient defect in platelet plug formation by infused prostacyclin. *Blood* 1981;57(4):736-40.
15. 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 Aug;78(2):340-8.
16. Dechavanne M, Ffrench M, Pages J, Ffrench 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 Haemost.* 1987 Feb 3;57(1):106-9.
17. Wildevuur CR¹, Eijnsman L, Roozendaal KJ, Harder MP, Chang M, van Oeveren W. Platelet preservation during cardiopulmonary bypass with aprotinin. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3(6):533-7; discussion 537-8.
18. Addonizio VP Jr, Fisher CA, Jenkin BK, Musial JF, Edmunds LH Jr. Iloprost (ZK36374), a stable analogue of prostacyclin, preserves platelets during simulated extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985 Jun;89(6):926-33.
19. Wenger RK, Lukasiewicz H, Mikuta BS, Niewiarowski S, Edmunds LH Jr. Loss of platelet fibrinogen receptors during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(2):235-9.
20. Coller BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. Studies with a murine monoclonal antibody that abolishes 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 Jan;61(1):99-110.
21. 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 Feb;69(2):625-8.
22. Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1988;71:831-43.
23. Musial J, Niewiarowski S, Herschok D, Morinelli TA, Colman RW, Edmunds LH Jr. Loss of fibrinogen receptors from the platelet surface during simulated extracorporeal circulation. *J Lab Clin Med.* 1985 Apr;105(4):514-22.

24. 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.
25. Schafer AI, Adelman B. Plasmin inhibition of platelet function and of arachidonic acid metabolism. *J Clin Invest* 1985;75:456-61.
26. 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.
27. Hackmann T, Gascoyne RD, Naiman SC, Grove 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;321:1437-41.
28. Colman RW. Surface-mediated defense reactions: the plasma contact activation system. *J Clin Invest* 1984;73:1249-53.
29. Rhodes GR, Silver D. Periepicardial fibrinolytic activity: relation to cardiac bleeding. *Surgery*. 1975 Aug;78(2):230-7.
30. Bisbe E, Rodríguez C, Ruiz A, Sáez M, Castillo J, Santiveri X. Uso preoperatorio de hierro intravenoso. Una nueva terapéutica en medicina transfusional. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2005;52(9):536-40.
31. 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 Dec;13(12):1545-53.
32. Muñoz M, Breyman C, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2008 Apr;94(3):172-83.
33. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons:systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:1.
34. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol*. 2008;45(4):210-7.
35. 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(8):873-8.
36. Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti R, Barillaro C, Bernabei R, et al. Anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in nursing home older residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2007 Jun;8(5):322-7.
37. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, Waters JH, Friedman AJ, Carson JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg*. 2005;101(6):1858-61.

38. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Dec 3;96(23):1945-51.
39. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.* 2002;102(2):237-44.
40. Shander A, Goodnough LT. Why an alternative to blood transfusion? *Crit Care Clin* 2009;25:261-77.
41. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogenic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113:3406-17.
42. Hung M, Ortmann E, Besser M, Martin-Cabrera P, Richards T, Ghosh M, et al. A prospective observational cohort study to identify the causes of anaemia and association with outcome in cardiac surgical patients. *Heart.* 2015 Jan;101(2):107-12.
43. 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(6):383-9.
44. Shander A, knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116 (Suppl 7A):58S-69S.
45. 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(1):41-5.
46. Muñoz-Gómez M, Campos Garríguez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología.* 2005;25(1):9-19.
47. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
48. Solis JV, Portero JL, Diaz J, Garcia R, Ligerio JM, Vazquez E, et al. Iron deficiency in the acute-phase reaction after open aortic surgery. *Vasc Endovascular Surg.* 2006;40(5):392-8.
49. Wallis JP, Wells AW, Whitehead S, Brewster N. Recovery from post-operative anaemia. *Transfus Med.* 2005;15(5):413-8.
50. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007;83 (5 Suppl):S27-86.

51. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):944-82.
52. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(23):e652-735.
53. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):73-92.
54. Harling L, Warren OJ, Martin A, Kemp PR, Evans PC, Darzi A, et al. Do miniaturized extracorporeal circuits confer significant clinical benefit without compromising safety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *ASAIO J.* 2011;57(3):141-51.
55. Fremes S. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1580-88.
56. Ferraris VA, Gildengorin V. Predictors of excessive blood use after coronary artery bypass grafting. A multivariate analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(4):492-7.
57. Hardy JF, Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1992.
58. Nenci GG, Berrettini M, De Cunto M, Agnelli G. Effect of DDAVP on plasma level of factor XII. *Br J Haematol.* 1983;54(3):489-92.
59. Sniecinski RM, Levy JH. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):662-7.
60. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Nuzzi M, Bignami E, et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology.* 2008 Dec;109(6):1063-76.
61. Steiner ME, Key NS, Levy JH. Activated recombinant factor VII in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(1):89-92.
62. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation.* 2009;120(1):21-7.
63. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1791-800.
64. Besser MW, Ortmann E, Klein AA. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;70(Suppl 1):87-95.

65. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth.* 2013 Oct;111(4):549-63.
66. Brown JR, Toler AW, Kramer RS, Landis RC. Anti-inflammatory effect of aprotinin: a meta-analysis. *J Extra Corpor Technol.* 2009;41(2):79-86.
67. Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(3):442-8.
68. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354(4):353-65.
69. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2319-31.
70. Nalla BP, Freedman J, Hare GM, Mazer CD. Update on blood conservation for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(1):117-33.
71. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205-13.
72. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *CHEST* 2010;137:209-220.
73. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011;15(2):R108.
74. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(4 Suppl):S20-34.
75. Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology.* 2008;109(5):918-26.
76. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang.* 2010;99(3):251-60.
77. Blasi A, Beltran J, Pereira A, Puig L. El Crioprecipitado: ese viejo desconocido. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2015;62(4):204-212.
78. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(7):1347-59.

79. Chifman J, Laubenbacher R, Torti, SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol* 2014;844:201-25.
80. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011;64:281-6.
81. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(4):1721-41.
82. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4617-26.
83. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
84. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352:1741-4.
85. Oakhill JS, Marritt SJ, Garetta EG, Cammack R, McKie AT. Functional characterization of human duodenal cytochrome b (Cybrd1): Redox properties in relation to iron and ascorbate metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1777(3):260-8.
86. Krishnamurthy P, Xie T, Schuetz JD. The role of transporters in cellular heme and porphyrin homeostasis. *Pharmacol Ther.* 2007;114(3):345-58.
87. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005;122(5):789-801.
88. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000;275(26):19906-12.
89. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell.* 2000;5(2):299-309.
90. 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.
91. Madrazo-González Z, García-Barrasa A, Rodríguez-Lorenzo L, Rafecas-Renau A. Hierro intravenoso. *Cir Esp* 2009;86(4):196-203.
92. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001;409(6817):198-201.
93. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994;84:1697-1702.
94. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117(17):4425-33.
95. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem.* 2011;57(12):1650-69.

96. Ten Broeke R, Bravenboer B, Smulders FJ. Iron deficiency before and after bariatric surgery: the need for iron supplementation. *Neth J Med.* 2013;71(7):412-7.
97. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004 Dec 17;306(5704):2090-3
98. Clevenger B, Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia* 2015;70(S1):20-8.
99. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest.* 2002;110(7):1037-44.
100. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23
101. Quinn M, Drummond RJ, Ross F, Murray J, Murphy J, MacDonald A. Short course pre-operative ferrous sulphate supplementation- is it worthwhile in patients with colorectal cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:569-72.
102. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, Douie WJ, Mellor N, Lewis SJ, et al. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery- a prospective, randomized, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl* 2007.
103. 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(1):36-40.
104. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron pre-load for major joint replacement. *Transfus Med.* 1997;7(4):281-6.
105. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg.* 2007;5(2):89-94.
106. Lachance K, Savoie M, Bernard M, Rochon S, Fafard J, Robitaille R, et al. Oral ferrous sulfate does not increase preoperative hemoglobin in patients scheduled for hip or knee arthroplasty. *Ann Pharmacother.* 2011;45(6):764-70.
107. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(2):265-9.
108. Cutress RI, Gupta R, Parakh A, Rutter D, Spencer L, Royle GT. Might patients benefit from oral iron therapy following operative treatment of breast carcinoma? *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(7):621-5.
109. Crosby L, Palarski VA, Cottingham E, Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Heart Lung.* 1994;23(6):493-9.

110. Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, Tillis AC, Leeds HC, Berman E, et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992;267(4):525-7.
111. Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(2):213-7.
112. Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, Speed K, Bagga T. Treatment of anaemia after joint replacement. A double-blind, randomised, controlled trial of ferrous sulphate versus placebo. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(1):31-3.
113. Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg.* 2004;74(12):1049-51.
114. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100(5):599-604.
115. Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, Bisbe E, Naveira E. On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus* 2012;10:8-22.
116. Minck S, Robinson K, Saxon B, Spigiel T, Thomson A. Patient blood management: the GP's guide. *Aust Fam Physician.* 2013;42(5):291-7.
117. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013;347:f4822.
118. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007;107(6):923-7.
119. Muñoz M, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E, et al. Utilidad de la administración de hierro sacarosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes programados para cirugía mayor. *Med Clin (Barc)* 2009;132(8):303-6.
120. Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion* 2004;44(10):1447-52.
121. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005;125(5):342-7.
122. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang.* 2005;88(4):235-43.

123. Serrano-Trenas JA, Ugalde PF, Cabello LM, Chofles LC, Lázaro PS, Benítez PC. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: a single-center randomized controlled trial. *Transfusion* 2011;51(1):97-104.
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(1):11-9.
125. Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. *J Pregnancy* 2012;2012:630519.
126. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, Bates G, Robertson IK, Smith L, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med.* 2010;268(3):286-95.
127. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG.* 2006;113(11):1248-52.
128. Hallet J, Hanif A, Callum J, Pronina I, Wallace D, Yohanathan L, et al. The impact of perioperative iron on the use of red blood cell transfusions in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2014;28(4):205-11.
129. Cladellas M, Farré N, Comín-Colet J, Gómez M, Meroño O, Bosch MA, et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement. *Am J Cardiol.* 2012;110(7):1021-6.
130. Hogan M, Klein AA, Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(2):218-26.
131. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yazigi 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(1):59-63.
132. Hulin S, Durandy Y. Post-haemodilution anaemia in paediatric cardiac surgery: benefit of intravenous iron therapy. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(10):1262-5.
133. Capurro D, Gabrielli L, Letelier LM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Med Chile* 2004; 132:1557-1560.
134. Porta N, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *J Clin Epidemiol* 2007; 60:663-9.

135. Hill A Bradford. Principles of medical statistics 7th edn. London: the Lancet, 1961; 259.
136. Guyatt GH, Rennie D. The principle of intention to treat. In user's guide to the medical literature. American medical association press 2002.
137. Newel DJ. Intention-to-treat analysis: Implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol* 1992;21:837-41. Wertz RT.
138. Intention to treat: Once randomized, always analyzed. *Clin Aphasiol* 1995;23:57-64.
139. Heritier SR, Gebski VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: The intention-to-treat principle. *Med J Aust* 2003;179:438-40.
140. LaValley MP. Intent-to-treat analysis of randomized clinical trials 2003. Available from:<http://people.bu.edu/mlava/ITT%20Workshop.pdf>. [Last accessed on 2011 Jan 12].
141. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. *Epidemiology in Medicine* 1st ed. Boston: Litle, Brown; 1987:207.
142. Kruse RL, Alper BS, Reust C, Stevermer JJ, Shannon S, Williams RH. Intention-to-treat analysis: Who is in? Who is out? *J Fam Pract* 2002;51:969-7.
143. Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials* 2000;21:167-89.
144. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of paralel-group randomized trials. *Ann intern Med* 2001;134:657-62.
145. Food and Drug Administration. International conference on harmonization: statistical principles for clinical trials. *Fed Regist* 1998;63(179):49583-98.
146. Chene G, Morlat P, Leport C, Hafner R, Dequae L, Charreau I, et al. Intention-to-treat vs on-treatment analyses of clinical trial data. *Control Clin Trials* 1998;19:233-48.
147. Sheng D, Kim MY. The effects of non-compliance on intent-to-treat analysis of equivalence trials. *Statist Med* 2006;25:1183-99.
148. Anonimus. Influence to adherence to treatmente and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980; 303:1038-1041.
149. Bollini P, Pampallona S, tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry* 1999;174:297-300.
150. Moher D, schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann intern Med* 2001;134:657-62.

151. Food and drug Administration. Guideline for the format and content of the clinical and statistical sections of new drugs applications. FDA, US Department of Health and Human Services Rockville, MA, USA. 1988.
152. Nordic Council on Medicine. Good clinical practice. Nordic guidelines, NLN Publication N°28, Uppsala, Sweden. 1989.
153. Fisher LD, Dixon DO, Herson J, Frankowski RK, Hearron MS, et al. Intention to treat in clinical trials. In: statistical Issues in Drug Research and Development (American Statistical Associations Group) Peace KE(ed) Marcel Dekker, New York. 1990:331-50.
154. Committee for Proprietary Medicinal Products Note for Guidance. Biostatistical Methodology In Clinical Trials. London, UK: May 1993.
155. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *Journal of Chronic Diseases* 1967;20:637-648.
156. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *Br Med J* 1999;319:670-674.
157. Polit DF, Gillespie BM. Intention-to-treat in randomized controlled trials: Recommendations for a total trial strategy. *Res Nurs Health* 2010 Aug;33(4):355-68.
158. Lewis JA, Machin D. Intention to treat-who should use it? *Br J Cancer* 1993;68:647-50.
159. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res.* 2011;2(3):109-12.
160. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hébert P. Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ.* 2002;325(7365):652-4.
161. Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos: fundamentos básicos, metodología y práctica. Cap 17. Ed Doyma 1994.
162. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang.* 2015;109(3):257-66.
163. Garcia MJ, Vandervoort P, Stewart WJ, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd, Thomas JD, et al. Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation. Study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):399-406.

164. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):131-8.
165. Yaffee DW, Smith DE 3rd, Ursomanno PA, Hill FT, Galloway AC, DeAnda A, et al. Management of blood transfusion in aortic valve surgery: impact of a blood conservation strategy. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):95-101.
166. Kilic A, Whitman GJ. Blood transfusions in cardiac surgery: indications, risks, and conservation strategies. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):726-34.

X. 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 cardíaca 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:

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

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 cardíaca 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 cardíaca es el tratamiento idóneo en determinados casos de patología cardíaca. 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 cuál 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 necesidades 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. PAÍS	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> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO<input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO<input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN<input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN<input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA<input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE<input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA<input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN
--	---

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS	16. VÍA ADMINISTRACION	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL	19. DURACIÓN 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	22b. VÍA	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 INICIAL Y SEGUIMIENTO	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 > 1,5 mg/dL o > 132,6 µmol/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 (nº unidades /volumen)

	Quirófano	UVI	Planta
C.Hematies			
Plasma			
Plaquetas			

DATOS DE UVI**Nº 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: (si / no)

Estancia UVI (días):

TRANSFUSIONES: Sangre (si / no): (nº de concentrados)

Plasma (si / no): (volumen) Plaquetas (si / no): (unidades)

Otros: Fármacos (Factor VII): (si / no)

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								
Transferrina								
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

Venofer 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.

Venofer es una solución acuosa translúcida de color marrón oscura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Venofer 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 Venofer, 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.

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

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 ferrocínética 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.....325 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 Ferogradumet 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 ferroprotina 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 xantinoxidasa 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

XI. Publicaciones

Publicaciones

Artículo Original

Pilar Garrido Martín, Mohamed Ibrahim Nassar Mansur, Ramiro de la Llana Ducrós, 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, 186.

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery Advance Access published August 31, 2012
 Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 0 (2012) 1–6
 doi:10.1093/ixts/its344 ORIGINAL ARTICLE

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-Martín^{a,*}, Mohamed Ibrahim Nassar-Mansur^a, Ramiro de la Llana-Ducrós,
 Tirso M^a Virgos-Aller^b, Patricia María Rodríguez Fortúnez^c, Rosa Ávalos-Pinto^c,
 Alejandro Jimenez-Sosa^c and Rafael Martínez-Sanz^{c,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-UUL, 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, Ofi. s/n. La Cuesta, La Laguna 38320, Santa Cruz de Tenerife, Spain. Tel: +34-922-315411; e-mail: doctorgarrido@gmail.com (P. Garrido-Martín).

Received 2 April 2012; received in revised form 4 July 2012; accepted 6 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 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.

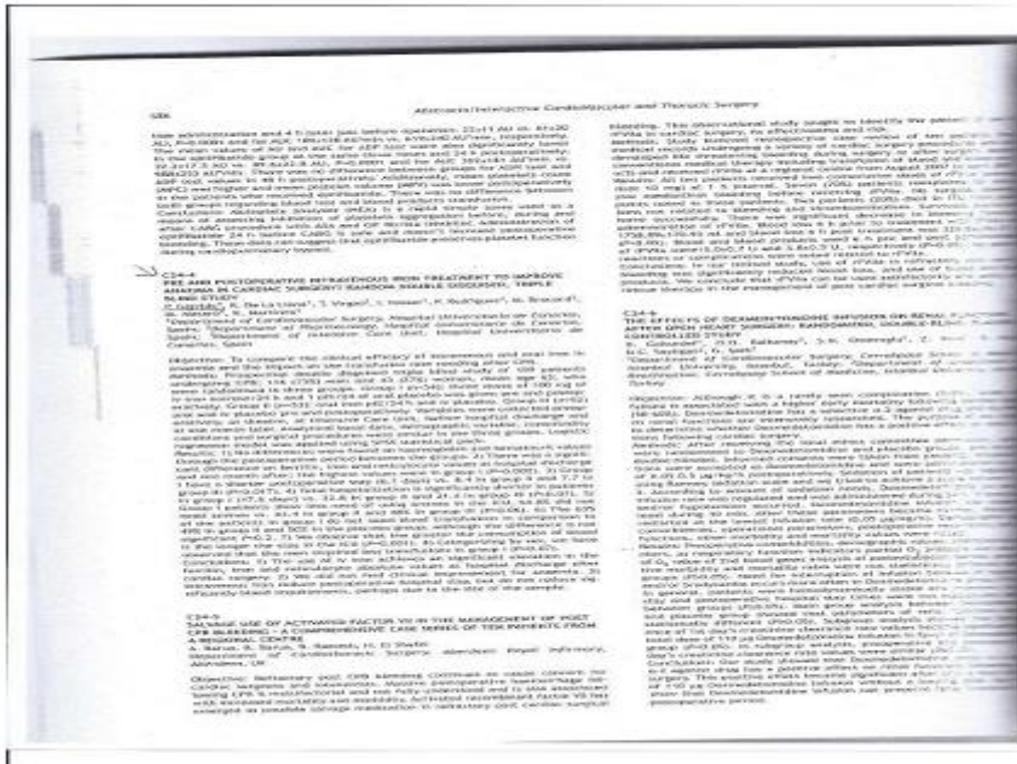
RESULTS: (1) Baseline clinical and demographic characteristics and surgical procedures were similar in the three groups; (2) no inter-group differences were found in haemoglobin and haematocrit during the postoperative period; (3) the intravenous iron group showed higher serum ferritin levels at hospital 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)].

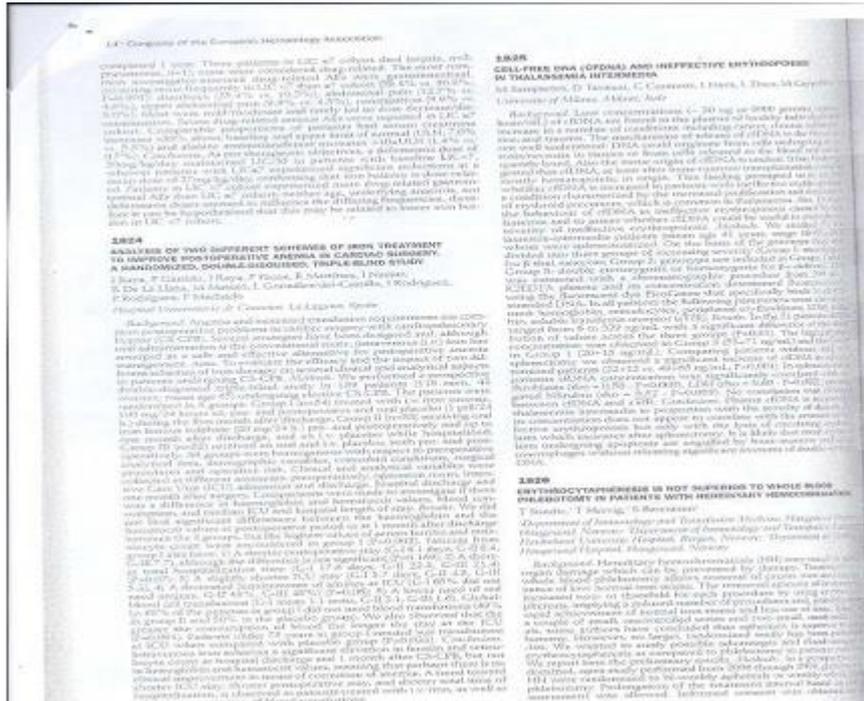
Keywords: Cardiac surgery • Intravenous iron supplement • Anaemia • Transfusions • Ineffective treatments

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. Analisis 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.



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.



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 postoperative cardiovascular surgery under extracorporeal circulation].

The screenshot displays the ClinicalTrials.gov entry for the study NCT01078818. The title is "Oral and Intravenous Iron in Patients Postoperative Cardiovascular Surgery Under Extracorporeal Circulation". The study status is "Completed". The sponsor is "Fundación Científica Rafael Casale para la Investigación Biomédica". The study was first received on March 1, 2010, and last updated on May 2007. The study type is "Phase II". The purpose is to compare the clinical efficacy of intravenous and oral iron in anemia and the impact of the iron on the transfusion rate in postoperative cardiovascular surgery under extracorporeal circulation. The study design is a "Randomized, Parallel, Double-Blind, Placebo-Controlled Study". The primary purpose is "Treatment". The study title is "A Phase II, Unconcealed, Double-Blind, Parallel Group, Comparative Study of Intravenous and Oral Iron in Patients Under Extracorporeal Circulation in Cardiovascular Surgery". The study is sponsored by the Fundación Científica Rafael Casale para la Investigación Biomédica. The study is registered in the ClinicalTrials.gov database. The study is completed. The study is available for full text view. The study is available for full text view. The study is available for full text view.