

Cartas al director

Eficacia del hierro intravenoso en el tratamiento de la anemia del paciente quirúrgico

M. Muñoz, J. A. García Erce, E. Bisbe Vives, J. Cuenca Espierrez y E. Naveira Abeigón

AWGE (Anemia Working Group España). Medicina Transfusional. Facultad de Medicina. Málaga. España.

Señor Director,

Hemos leído con gran interés el artículo de revisión de Cortés-Berdonces y cols. "Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso", recientemente publicado en Nutrición Hospitalaria¹. En este artículo los autores manifiestan haber realizado una búsqueda, tanto en la base de datos Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov) como manual, de los trabajos publicados con hierro intravenoso (IV) en este tipo de pacientes, aunque sin definir el marco temporal, y una revisión de los mismos. De dicha revisión, los autores concluyen que el tratamiento con hierro IV no es suficiente para tratar la anemia del paciente crítico o quirúrgico, a no ser que se asocie a eritropoyetina (EPO). Tampoco encuentran efectividad en la utilización de hierro IV, solo o asociado a EPO, para una corrección rápida de la anemia postoperatoria. Además, sostienen que en ningún caso, el posible beneficio del tratamiento con hierro IV y EPO se asocia a una disminución de la estancia hospitalaria o de la mortalidad. No dejan de sorprender estas conclusiones, máxime cuando:

1. No se han revisado todos los artículos publicados sobre utilización de hierro IV en pacientes quirúrgicos. De hecho, por citar un ejemplo y teniendo en cuenta la fecha de envío del manuscrito, Cortés-Berdonces y cols. sólo han recogido 3 de los 14 estudios publicados por nuestro grupo sobre el uso de hierro IV en pacientes de cirugía ortopédica².
2. El análisis de los datos contenidos en algunos de los estudios incluidos en la revisión ha sido erróneo o parcial, e incluso podría parecer sesgado. Por ejemplo, en el trabajo de Serrano-Trenas y cols.³, se constató que "differences in the per-

centage of patients requiring transfusion (Group A 41.3% vs. Group B 33.3%) and in the number of concentrates transfused (0.87 ± 1.21 for Group A vs. 0.76 ± 1.16 for Group B) were not statistically significant for the patient group as a whole, but were significant for patients with intracapsular fractures (45.7% required transfusion in Group A vs. 14.3% in Group B; $p < 0.005$) and in patients with baseline Hb ≥ 12 g/dl (35.2% required transfusions in Group A vs. 19% in Group B; $p < 0.05$)". Estos datos confirman los hallazgos de dos estudios observacionales previos de Cuenca y cols.^{4,5}; el primero de ellos ignorado por los autores. Sin embargo, los autores de la presente revisión solo dicen que "... no hubo diferencias en el porcentaje de transfusiones ni en el número de concentrados de hematies...".

3. Por otra parte, aunque es cierto que la asociación de EPO al tratamiento con hierro IV aumenta la efectividad del mismo, esto no niega un efecto del hierro IV solo. Los autores citan el trabajo en pacientes anémicos con fractura de cadera en el que se compara hierro IV y EPO con hierro IV solo, pero ignoran el estudio anterior en el que se comparó hierro IV \pm EPO con cuidado estándar⁶, o la eficacia de este mismo protocolo en pacientes de artroplastia de rodilla⁷.
4. Ignoran así mismo una serie de artículos en los que se muestra el aumento de casi 2 g/dL en la hemoglobina tras tratamiento preoperatorio con hierro IV en pacientes quirúrgicos anémicos o ferropénicos^{8,9}, o la reducción del índice transfusional en pacientes de cirugía ortopédica¹⁰ y la corrección de la anemia en pacientes de cirugía ginecológica tratados postoperatoriamente con hierro IV^{11,12}. Existe además sobrada evidencia de que el hierro oral postoperatorio no es eficaz para mejorar la anemia o reducir las transfusiones, aunque este hecho no se cita².
5. Los autores no hacen una descripción, siquiera breve, de las características de los preparados de hierro IV disponibles. Es más, afirman que "existen distintas formulaciones de hierro intravenoso, hierro dextrano de alto y bajo peso molecular,

Correspondencia: Manuel Muñoz.
Medicina Transfusional. Facultad de Medicina.
29071 Málaga. España.
E-mail: mmunoz@uma.es

Recibido: 2-VI-2012.
Aceptado: 13-VI-2012.

hierro gluconato y hierro sacarosa. En España están comercializados los dos últimos". En realidad existen al menos 8 preparaciones de hierro IV, de las cuales están disponibles en España: hierro dextrano de bajo peso molecular (CosmoFer), hierro sacarosa (Venofer), carboximaltosa de hierro (Ferinject) y, próximamente, hierro isomaltosa-100 (Monofer)¹³.

6. Respecto a la seguridad, los autores ignoran en su artículo los datos de farmacovigilancia de la *Food & Drug Administration US* que confirman la seguridad de los preparados de hierro no dextrano¹⁴, o las recomendaciones de distintas sociedades científicas sobre el uso de hierro IV en estos pacientes¹⁵.

Por todo ello, nuestras conclusiones son totalmente distintas a las de Cortés-Berdonces y cols. y consideramos, que si bien su papel en la anemia del paciente crítico está aún por definir, el hierro IV es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la anemia del paciente quirúrgico.

Referencias

1. Cortés-Berdonces M, García Martín A, León Sanz M. Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso. *Nutr Hosp* 2012; 27: 7-12.
2. Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, Bisbe E, Naveira E; AWGE (Spanish Anaemia Working Group). On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus* 2012; 10: 8-22.
3. 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: 97-104.
4. Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit of preoperative intravenous iron therapy: A pilot study. *Transfusion* 2004; 44: 1447-1452.
5. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair. Preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125: 342-7.
6. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A, Solano VM, Martínez F. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sanguinis* 2005; 88: 235-243.
7. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; 46: 1112-9.
8. Díez-Lobo AI, Fisac-Martín MP, Bermejo-Aycar I, Muñoz M. Preoperative intravenous iron administration corrects anaemia and reduces transfusion requirement in women undergoing abdominal hysterectomy. *Transf Alter Transf Med* 2007; 9: 114-119.
9. Muñoz M, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E. Utilidad de la administración de hierro sacarosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes programados para cirugía mayor. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 303-6.
10. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron on transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transf Med* 2006; 16: 137-42.
11. Gredilla E, Gimeno M, Canser E, Martínez B, Pérez Ferrer A, Gilsanz F. Tratamiento de la anemia postparto y en el postoperatorio de cirugía ginecológica, con hierro intravenoso. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2006; 53: 208-13.
12. Armand-Ugón R, Cheong T, Matapa G, Rojo-Sanchís A, Bisbe E, Muñoz M. Efficacy of intravenous iron for treating postpartum anemia in low-resource African countries. A pilot study in Malawi. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 123-7.
13. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011; 64: 287-96.
14. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378-82.
15. Leal R, Alberca I, Asuero MS, Boveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento "Sevilla" de Consenso sobre alternativas a la transfusión alogénica. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (Suppl. 1): 3-20.

Réplica de los autores

M. Cortés-Berdonces, M. García-Martín y M. León Sanz

Agradecemos mucho el interés de Muñoz M et al. por nuestra revisión¹, pese a que malinterpreten algunos de sus contenidos, como por ejemplo lo que se refiere a hierro oral.

En efecto su grupo ha realizado varios trabajos en el campo del tratamiento del hierro intravenoso sobre todo en pacientes de cirugía ortopédica. Algunos de ellos son estudios observacionales, que sugieren un papel del hierro intravenoso sólo^{2,3,4,5} pero esto no ha sido confirmado posteriormente en un ensayo clínico aleatorizado realizado para evaluarlo⁶. En otros estudios se trata de un análisis de la utilidad del hierro intravenoso solo frente a hierro más EPO, comparando los resultados obtenidos con hierro intravenoso solo con los publicados en otras series⁷. Otros son estudios observacionales utilizando controles históricos, donde se demuestra una tendencia al menor número de transfusiones sin llegar a ser significativa^{8,9}. En otro trabajo sólo se demuestra una reducción de la tasa de transfusiones al usar el hierro intravenoso en subgrupos de pacientes no pre-especificados¹⁰, como ocurre en el ensayo clínico aleatorizado de Serrano Trenas, donde no se obtienen resultados en el grupo total planeado y sí en un subgrupo de pacientes con fractura intracapsular de cadera. A diferencia de su carta, coincidimos con la afirmación de los autores en el artículo original de que los resultados de un análisis por subgrupos no constituyen prueba de la eficacia del tratamiento y necesitan ser comprobados en un ensayo clínico aleatorizado dirigido a comparar esta eficacia en los pacientes de ese subtipo. Además, citando a los autores, en este subanálisis los grupos no eran comparables, puesto que los pacientes tratados con hierro intravenoso presentaban un nivel de hierro sérico mayor que los no tratados con hierro intravenoso (63,6 mcg/dl vs 38,9 mcg/dl, p = 0,021) lo cual podría magnificar el efecto del hierro

intravenoso⁶. Por supuesto, la investigación exploratoria, preliminar, que genera hipótesis, tiene su sitio en las revistas científicas, pero no aportan evidencia suficiente para apoyar la práctica clínica.

Por otro lado, frente a la debilidad metodológica de estos trabajos, se han publicado ensayos clínicos aleatorizados doble/simple ciego para valorar la utilidad del hierro intravenoso en pacientes de cirugía cardíaca, ortopédica y digestiva, tal como expusimos en nuestra revisión^{6,11,12,13,14}. Estos ensayos clínicos encuentran unos resultados distintos a las hipótesis planteadas en los estudios observacionales mencionados, y no demuestran la eficacia del hierro intravenoso en los contextos estudiados.

Cuando existe un déficit de hierro comprobado, el tratamiento con hierro lo corrige. Al mismo tiempo, el hierro es un potente oxidante, de difícil eliminación corporal, que cuando se acumula en exceso se asocia a numerosas enfermedades¹⁵ por lo que tiene una complicada regulación homeostática que previene la sobrecarga corporal de hierro¹⁶. La administración intravenosa de hierro modifica intensamente la regulación fisiológica del metabolismo del hierro, por lo que es necesario asegurar el sentido terapéutico de este procedimiento.

Coincidimos completamente con los autores de la carta en resaltar la importancia de corregir los déficits reales de hierro, al mismo tiempo que, como en cualquier área de la terapéutica médica, urgimos a los clínicos a emplearlo en indicaciones donde se ha probado su eficacia, en el momento, dosis y vía de administración más beneficiosas.

Correspondencia:

María Cortés Berdonces
e-mail: mcberdonces@hotmail.com

Referencias

1. Cortés-Berdonces M, García Martín A, León Sanz M. Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso. *Nutr Hosp* 2012; 27: 7-12.
2. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transf Med* 2006; 16: 137-42.

3. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; 46: 1112-9.
4. Muñoz M, García-Erce JA, Diéz-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E. Utilidad de la administración de hierro sacrosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes programados para cirugía mayor. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 303-6.
5. 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 Sanguinis* 2005; 88: 235-43.
6. 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; 51:97-104
7. García-Erce JA, Cuenca J, Martínez F, Cardona R, Pérez Serrano L, Muñoz M. Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from post-operative anaemia after knee replacement surgery. *Transfus Med* 2006; 16: 355-41.
8. Cuenca Espiérrez J, García Erce JA, Martínez Martín AA, Solano VM, Modrego Aranda JF. Seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la anemia aguda por fractura trocantérea de cadera en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 281-5.
9. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair. Preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125: 342-7.
10. Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with prethoracic hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44: 1447-52.
11. Tsuji Y, Kambayashi J, Shiba E, Sakon M, Kawasaki T, Mori T. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia after gastrectomy: a pilot study. *Eur J Surg* 1995; 161 (1): 29-33.
12. 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.
13. Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirr I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anesth* 2006; 53 (1): 11-9.
14. Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009; 96 (10): 1122-8.
15. Manco M, Fernandez-Real JM. Back to past leeches: repeated phlebotomies and cardiovascular risk. *BMC Med* 2012; 10: 53.
16. Robert E. Fleming, Prem Ponka. Iron Overload in Human Disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 348-59.