

Introducción al *Patient Blood Management*

Dra. Elvira Bisbe

Introducción al *Patient Blood Management*

Presentación realizada por la



Dra. Elvira Bisbe

Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital del Mar-Esperança, Barcelona. Miembro de la sección de hemostasia y medicina Sección de Hemostasia y Medicina Transfusional, Sociedad Española de Anestesiología, España. en el marco del Iron Talks 2020 llevado a cabo por Webinar el 29 de julio de 2020

La transfusión es uno de los tratamientos más sobreutilizados en la medicina moderna, y más de la mitad de las transfusiones son inapropiadas o evitables si se utiliza un programa de *Patient Blood Management* (PBM). Existe una gran variabilidad transfusional para un mismo procedimiento; por ejemplo, en España, para una prótesis de cadera, hay centros en los que la transfusión no llega al 5%, mientras que otros hospitales alcanzan casi el 50%. La transfusión es un factor de riesgo independiente y dependiente de la dosis de mayor morbilidad y mortalidad. En el estudio de Morton y col., con más de 38 millones de pacientes hospitalizados durante 1 año (el 5.8% requirió transfusión), se observó que en los individuos que recibieron transfusión la estancia hospitalaria aumentó 2.5 días, el riesgo de mortalidad aumentó (*odds ratio* [OR]: 1.7), así como el riesgo de infección (OR: 1.9). Todo esto lleva a un aumento del costo que, en un paciente transfundido, es 1.8 veces más alto.¹ No es cierto que la sangre de donante sea igual a la del paciente, aun siendo histocompatible. **La transfusión de hematíes es un trasplante alogénico** en estado líquido, que se mantiene conservado a 4°C hasta por 40 días. Con esta sangre, los eritrocitos se vuelven esquistocitos y forman grumos que comprometen la microcirculación; además, pierden la capacidad para transferir oxígeno a los tejidos, lo que puede tardar 1 a 2 días en recobrase.

Los factores que determinan la mayoría de las transfusiones son:²

- Nivel de anemia previo a la cirugía.
- Volumen de sangrado perioperatorio que depende de las características del paciente, del tipo de cirugía y del uso de técnicas para reducir el sangrado, entre otros.
- Umbral de transfusión o desencadenante (*trigger*).

Estos factores conforman los tres pilares del tratamiento:

1. Optimizar la masa de glóbulos rojos.
2. Minimizar la pérdida de sangre o el sangrado.
3. Optimizar la reserva fisiológica de anemia.

PBM como nuevo paradigma

El PBM es la mejor estrategia para evitar la sobretransfusión. Se le llama "nuevo paradigma", porque aunque el PBM se describió hace 10 años, el foco se hace en el paciente y en la afección (corregir o evitar la anemia), y su objetivo principal es mejorar la evolución clínica. El PBM considera que la mejor sangre es la propia. Requiere de un conjunto de políticas hospitalarias y protocolos de abordaje transversal y multidisciplinar, coordinado desde la dirección de calidad del centro.

La evidencia demuestra que al utilizar el PBM no solo se reduce la tasa de transfusión, sino también se disminuyen las complicaciones y la mortalidad posoperatoria.³ Es por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye al PBM como uno de los 6 objetivos estratégicos para optimizar la práctica transfusional.⁴ Actualmente, muchas sociedades científicas recomiendan el PBM y algunas de sus técnicas; por ejemplo, el *Chossing Wisely*, del año 2018, recomendaba no programar cirugía electiva para pacientes con riesgo de sangrado sin haber corregido la anemia previamente. Asimismo, la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor hace la misma recomendación.

Pilar 1. Optimizar la masa eritrocitaria del paciente.

El primer paso es tratar la anemia perioperatoria, la cual tiene una prevalencia alta (20%-70%). En la Tabla 1 se pueden observar las diferentes prevalencias de anemia perioperatoria según el tipo de cirugía.⁵⁻¹¹

Tabla 1. Prevalencia de anemia preoperatoria.

Tipo de cirugía	Prevalencia de anemia %
Cirugía no cardíaca (combinación)	30-42
Cirugía ortopédica	10-19
Cirugía colorrectal	47.4
Cirugía vascular	47.9
Cirugía cardíaca	25-32

Adaptado de Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton C, Poses R, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 297(22):2481-2488, 2007.
Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 110(3):574-581, 2009.

La anemia preoperatoria es uno de los principales factores de riesgo de transfusión e, incluso, si es leve o moderada, es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad (Tabla 2).¹² El estudio de Fowler y col. cuantificó en casi un millón de pacientes la asociación entre la anemia y la mortalidad posquirúrgica. La anemia aumentó la tasa de insuficiencia renal, multiplicó por dos la probabilidad de infecciones y por cinco la

posibilidad de transfundir.¹³ Por lo tanto, el tratamiento de la anemia preoperatoria puede reducir la transfusión y mejorar la morbimortalidad.

Tabla 2. Anemia preoperatoria y morbimortalidad en cirugías no cardíacas.

Anemia*	Pacientes N (%)	Mortalidad OR (IC 95%)	Morbilidad** OR (IC 95%)
Sin anemia	158 196 (69.4)	1	1
Anemia	69 229 (30.4)	1.42 (1.31-1.54)	1.35 (1.30-1.40)
• Leve	57 870 (25.4)	1.41 (1.30-1.53)	1.31 (1.26-1.36)
• Moderada-grave	11 359 (5.00)	1.44 (1.29-1.60)	1.56 (1.47-1.66)

Total: 227 425 pacientes.

*Anemia leve: Hematocrito > 29% - < 36/39%; anemia moderada-grave: hematocrito < 29%.

**Una o más complicaciones cardíacas, respiratorias, renales, neurológicas o de la herida quirúrgica, sepsis o trombosis venosa profunda (hasta el día 30 posquirúrgico).

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

Adaptado de Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378(9800):1396-1407, 2011.

El estudio de Cladelles y col. mostró los efectos del hierro intravenoso (IV) y la eritropoyetina (EPO) en los resultados de los pacientes con anemia luego del reemplazo valvular.¹⁴ Los pacientes que recibieron, en las 3 semanas previas a la cirugía, EPO y hierro IV presentaron un incremento significativo de los valores de hemoglobina (Hb) preoperatoria, que logró una reducción de la necesidad de transfusión, de las complicaciones graves, de la estancia hospitalaria y de la mortalidad (Tabla 3).¹⁴

Tabla 3. Efectos del hierro IV preoperatorio y la eritropoyetina sobre los resultados en pacientes anémicos, luego del reemplazo valvular.

	Control n = 62	EPO + FIV n = 51	p
Hb preoperatoria (g/dl)	10.9 ± 0.9	12.7 ± 0.9	< 0.001
TSA (q1-q3)	4 (2-7)	2 (0-3)	< 0.001
MACE n (%)	49 (79)	19 (38.8)	< 0.001
Insuficiencia renal (%)	32 (52.5)	11 (22.4)	0.001
Infección grave n (%)	14 (23.3)	3 (6.1)	0.014
Estancia hospitalaria (días)	14 (9-26)	9 (8-12)	0.002
Mortalidad n (%)	16 (25.8)	5 (10.2)	0.037

EPO, eritropoyetina; FIV, hierro intravenoso; Hb, hemoglobina; TSA, transfusión de sangre autóloga; MACE, eventos adversos cardíacos graves.

Adaptado de Cladelles 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. *Valvular Heart Disease* 110(7):1021-1026, 2012.

Para tratar la anemia preoperatoria es necesario:

- Planificar con tiempo: 2-3 semanas antes de la cirugía.
- Incluir ferritina dentro de los análisis de laboratorio.
- Saber quién, dónde y cómo se va a realizar el tratamiento parenteral y el ambulatorio.
- Seguir la Hb preoperatoria.

El objetivo de tratar la anemia preoperatoria y la deficiencia de hierro (DH) es reducir las transfusiones innecesarias. En muchos casos, los pacientes están inflamados y, por lo tanto, el algoritmo clásico no es útil; además, hay poco tiempo para la optimización. La mayoría de las anemias en este contexto, dos tercios, se deben a una deficiencia absoluta o funcional de hierro a causa de la inflamación.

En la inflamación se libera interleuquina (IL) 6 que estimula la liberación de hepcidina, responsable de bloquear la absorción intestinal de hierro y la salida del hierro que contienen los macrófagos del sistema reticuloendotelial (secuestro de hierro); en definitiva, lo que se tiene es una disminución de la disponibilidad de hierro que conlleva a anemia moderada. Además, debido a la liberación de citoquinas, también hay inhibición de la eritropoyesis, por lo que se hace necesario administrar, en algunos casos, EPO para lograr un resultado óptimo (Figura 1).

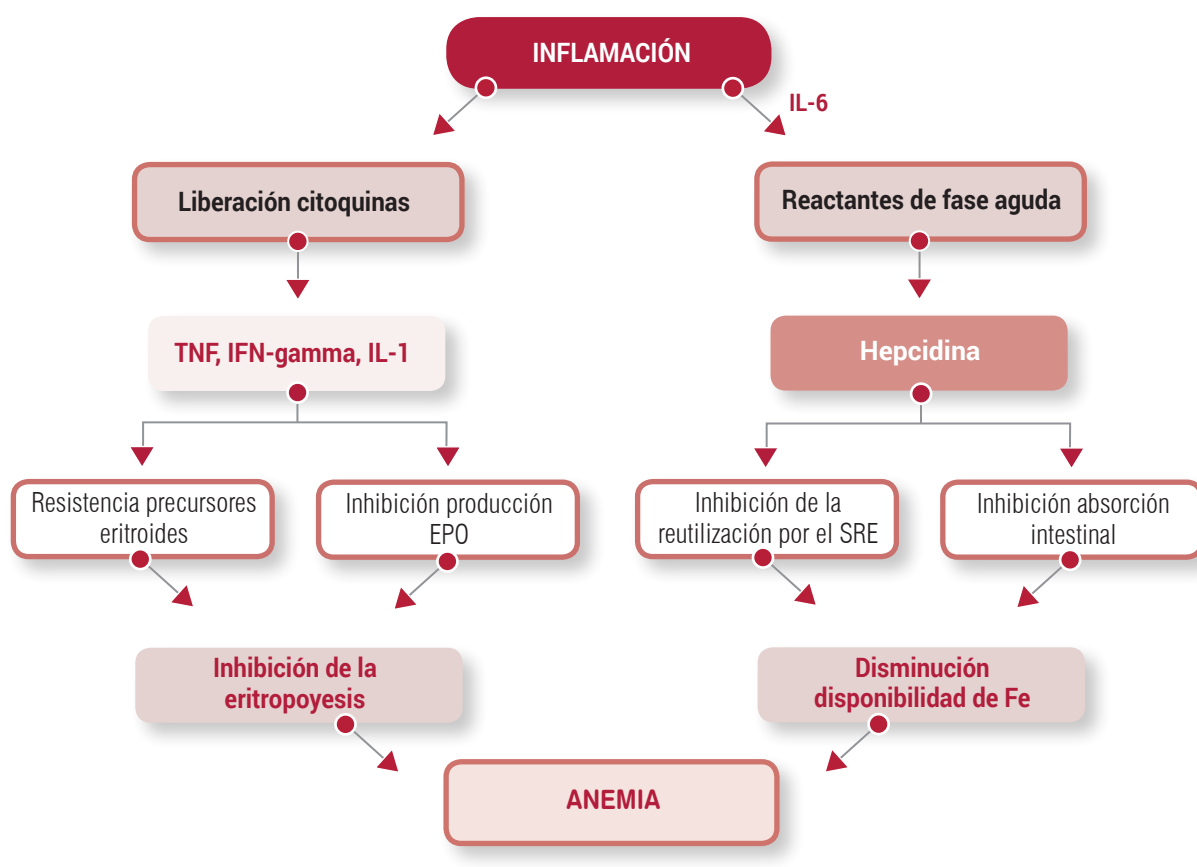


Figura 1. Anemia secundaria a inflamación

IL, interleuquina; TNF, factor de necrosis tumoral; IFN, interferón; EPO, eritropoyetina; SRE, sistema reticuloendoplasmático.

Adaptado de la conferencia Introducción al Patient Blood Management de la Dra. Elvira Bisbe en el marco del Iron Talks 2020 llevado a cabo por Webinar el 29 de julio de 2020

En el contexto quirúrgico, se recomienda seguir el algoritmo que se muestra en la Figura 2, siempre tomando en consideración si el paciente está anémico. Independientemente de la respuesta, es necesario efectuar la determinación de los valores de ferritina.¹⁵ También es necesario conocer el nivel de Hb apropiado para el tipo de cirugía y el que debe tener el individuo según el sexo, la masa corporal y la comorbilidad (Figura 2).

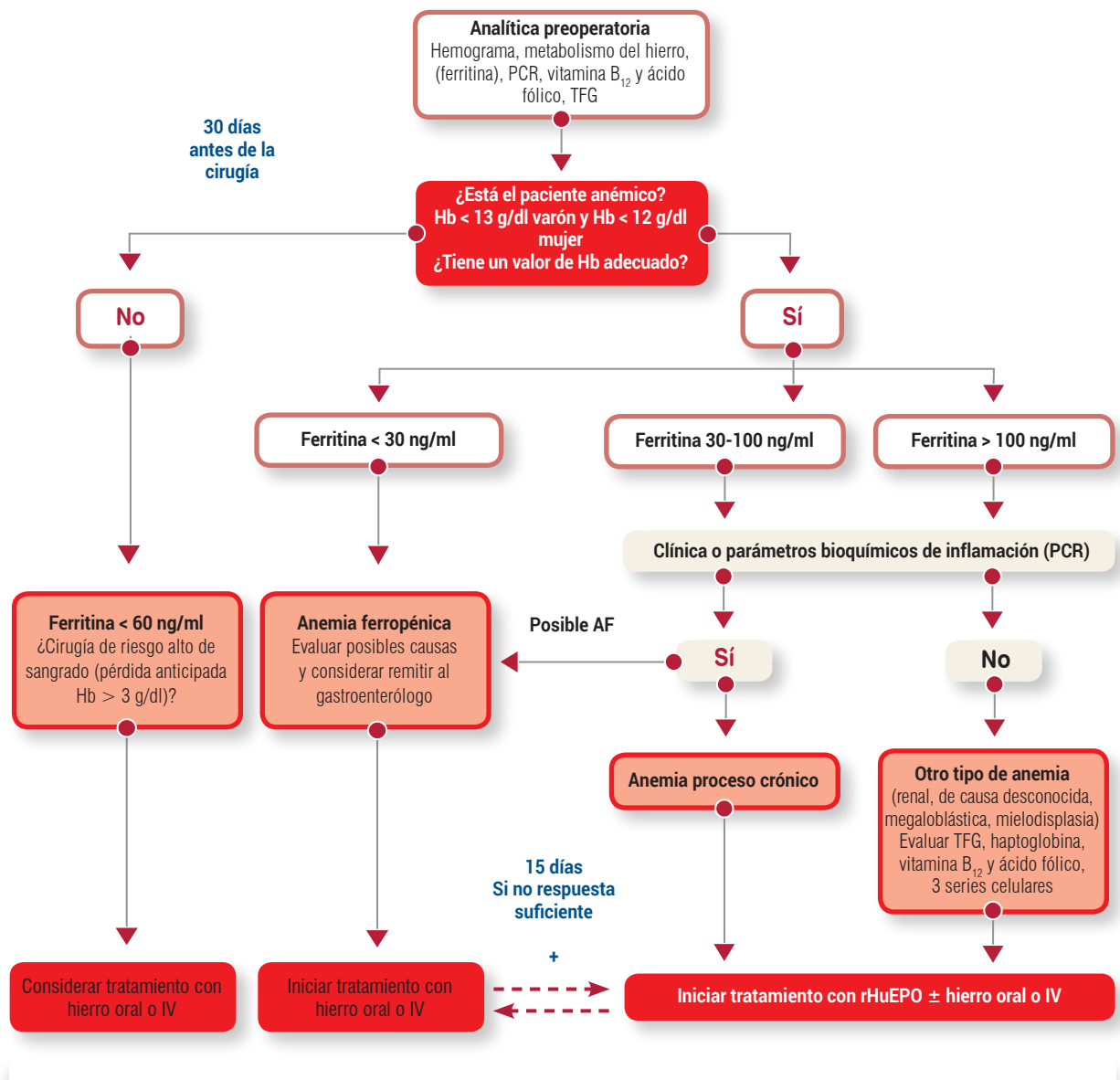


Figura 2. Algoritmo de abordaje de la anemia preoperatoria.

PCR, proteína C-reactiva; TFG, tasa de filtración glomerular; Hb, hemoglobina; IV, intravenoso; AF, anemia ferropénica; rHuEPO, eritropoyetina recombinante humana. Adaptado de Bisbe Vives E, Basora Macaya M. Optimización del paciente quirúrgico con riesgo de transfusión. «Patient Blood Management»: el nuevo paradigma de la medicina perioperatoria. Rev Esp Anestesiol Reanim 62(Supl.1):27-34, 2015.

Causas:
intolerancia al
hierro oral,
sangrado activo, mal
absorción intestinal,
inflamación, falta
de tiempo.

La anemia se trata con hierro IV, cuyas indicaciones son:

- DH (ferritina < 30 µg).
- Anemia de proceso crónico.
- Deficiencia funcional de hierro (EPO).

De acuerdo con la evidencia disponible, en pacientes con DH absoluta o funcional a la espera de cirugía mayor sangrante, se recomienda la administración de hierro IV para mejorar la anemia y reducir la tasa de transfusión de sangre autóloga (TSA)

(Nivel de evidencia 2A, Documento de Sevilla 2013; 1B, Guías BJH, 2015 y 1B, Guías ESA, 2013).

En el estudio de Bisbe y col. se comparó la eficacia del hierro carboximaltosa con el hierro sacarosa para la optimización de los pacientes anémicos preoperatorios con DH, en tres diferentes escenarios: cáncer colorrectal, histerectomía abdominal y artroplastia de miembro inferior. En todos los casos, el incremento medio de Hb fue de 2 puntos a las 3 a 4 semanas con el hierro carboximaltosa. Además, teniendo en cuenta el número de dosis y los costos administrativos, es más rentable el hierro carboximaltosa.¹⁶ El estudio australiano aleatorizado de Froessler y col. demostró que con el hierro carboximaltosa hay una elevación importante de los valores de Hb perioperatoria, lo que disminuye la necesidad de transfusión y la estancia hospitalaria.¹⁷ El hierro IV puede resultar eficaz, incluso en tratar la anemia inducida por la quimioterapia, sobre todo cuando los niveles de hepcidina son altos, como se demostró en un estudio reciente publicado en PLoS Medicine.¹⁸

En cuanto a la seguridad del hierro IV, un metanálisis de 2015 de 103 estudios aleatorizados llevados a cabo entre 1965 y 2013 que comparó 10 390 pacientes tratados con hierro IV frente a 4044 tratados con hierro oral, 329 sin hierro y 3335 con placebo, no encontró aumento de riesgo de efectos adversos con el hierro IV, y tampoco incremento en el riesgo de infecciones con la administración intravenosa de hierro. Las reacciones graves a la infusión fueron mayores con hierro IV, pero los efectos adversos gastrointestinales fueron menores.¹⁹

La EPO en España se puede utilizar, con un grado de evidencia nivel 1A, de manera preoperatoria en la cirugía ortopédica para disminuir la transfusión en pacientes con anemia moderada con riesgo de sangrado moderado-grave. Tiene evidencia 2A para su aplicación preoperatoria en otras cirugías mayores para reducir el riesgo de transfusión. No se debe utilizar en pacientes con cáncer.

Anemia posoperatoria

En cuanto a la anemia posoperatoria, es importante conocer que la prevalencia es del 90% en las cirugías mayores debido a:

- Sangrado perioperatorio.
- Bloqueo de la eritropoyesis debido a la inflamación inducida por la cirugía.
- Anemia previa.

El tratamiento de la anemia posoperatoria se puede consultar en el consenso de tratamiento realizado por Muñoz y col.²⁰ Al comparar el tratamiento posoperatorio de la anemia (Hb < 12 g/dl) secundaria a artroplastia total de rodilla, se observó que con el hierro carboximaltosa administrado el día posterior a la cirugía, el 40% de los pacientes

corrigió la anemia al mes, en comparación con el 23% de los individuos que recibieron hierro oral posterior al alta. En el subgrupo de pacientes con Hb < 10 g/dl, con ferritina < 100 ng/dl o con ambas, hubo un incremento significativo de los valores de Hb en el posoperatorio con la administración de hierro carboximaltosa.²¹

Conclusión

- La anemia y la transfusión son factores independientes de peores resultados clínicos.
- La prevalencia de anemia preoperatoria es alta en la cirugía mayor, y es el principal factor predictivo de transfusión.
- No se debe programar cirugía electiva con riesgo de sangrado sin antes tratar la anemia.
- El hierro IV es el mejor tratamiento para los pacientes con DH absoluta o funcional.
- El hierro IV posoperatorio mejora la anemia y la DH al mes.

- Podrá visualizar el material audiovisual completo de esta conferencia ingresando en https://webinar.medsite.tv/Iron_Talks_2020/. Esta actividad es sin costo y se encuentra disponible *on demand*.

Bibliografía

1. Morton J, Anastassopoulos KP, Patel S, Lerner J, Ryan K, Goss T, Doddet S. Frequency and outcomes of blood products transfusion across procedures and clinical conditions warranting inpatient care: an analysis of the 2004 healthcare cost and utilization project nationwide inpatient sample database. *Am J Med Qual* 25(4):289-296, 2010.
2. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion* 47(8):1468-1480, 2007.
3. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino K, Vernich L, Füllenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 269(5):794-804, 2019.
4. World Health Organization. WHO Action framework to advance universal access to safe, effective and quality assured blood products 2020-2023. Publicado el 13 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/action-framework-to-advance-uas-bloodprods-978-92-4-000038-4>
5. Wu WC, Schiffnir TL, Henderson WG, Eaton C, Poses R, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 297(22):2481-2488, 2007.
6. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 110(3):574-581, 2009.
7. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117(4):478-484.
8. Saleh E, McClelland DB, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 99(6):801-808, 2007.
9. Jans Ø, Jørgensen C, Kehlet H, Johansson PI; Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. *Transfusion* 54(3):717-726, 2014.
10. Gupta PK, Sundaram A, Mactaggart JN, Johanning JM, Gupta H, Fang X, et al. Preoperative anemia is an independent predictor of postoperative mortality and adverse cardiac events in elderly patients undergoing elective vascular operations. *Ann Surg* 258(6):1096-1102, 2013.
11. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor I, Snyder-Ramos S, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 116(5):471-479, 2007.
12. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378(9800):1396-1407, 2011.
13. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *BJS* 102(11):1314-1324, 2015.
14. 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. *Valvular Heart Disease* 110(7):1021-1026, 2012.
15. Bisbe Vives E, Basora Macaya M. Optimización del paciente quirúrgico con riesgo de transfusión. «Patient Blood Management»: el nuevo paradigma de la medicina perioperatoria. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 62(Supl.1):27-34, 2015.
16. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M; Anaemia Working Group España. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery [published correction appears in *Br J Anaesth*. 2015 Jul;115(1):154]. *Br J Anaesth* 107(3):477-478, 2011.
17. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 264(1):41-46, 2016.
18. Jang JH, Kim Y, Park S, Kim K, Kim W, et al. Efficacy of intravenous iron treatment for chemotherapy-induced anemia: A prospective phase II pilot clinical trial in South Korea. *PLoS Med* 17(6):e1003091, 2020. Published 2020 Jun 8.
19. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 90(1):12-23, 2015.
20. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah A, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia* 73(11):1418-1431, 2018.
21. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 113(3):402-409, 2014.