

ARTÍCULO ESPECIAL

La anemia como factor de riesgo quirúrgico en cirugía vascular. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento



M.J. Preciado Mora^{a,*}, G. Azparren Cabezón^b, J.R. Escudero Rodríguez^c,
C. Esteban García^d, A. Font Gual^b y V. Moral García^b

^a Servicio de Anestesiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Servicio de Anestesiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^c Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^d Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 4 de julio de 2016; aceptado el 2 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cirugía vascular
mayor;
Anemia
perioperatoria;
Déficit de hierro;
Hierro intravenoso;
Agentes estimulantes
de la eritropoyesis;
Transfusión sanguínea

Resumen La anemia es una entidad clínica que se detecta frecuentemente en la evaluación preoperatoria, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se asocia a un aumento de la morbimortalidad perioperatoria, así como a una mayor probabilidad de transfusión de sangre alogénica (TSA), con los riesgos que ello implica.

Aunque la anemia puede ser multifactorial y difícil de tipificar en algunos casos, sus causas más frecuentes son las deficiencias nutricionales (hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂) y la anemia por enfermedad crónica o anemia inflamatoria.

En el paciente candidato a cirugía vascular arterial la prevalencia de anemia preoperatoria se sitúa alrededor del 50%. Además, uno de cada 3 pacientes presenta anemia en los 3 meses previos a la cirugía.

El estado inflamatorio, inherente al proceso crónico vascular, y las pérdidas sanguíneas quirúrgicas favorecen la predisposición a padecer anemia.

La anemia, como factor de mal pronóstico perioperatorio, exige su diagnóstico y tratamiento.

Se proponen algoritmos para el manejo de la anemia, diferenciando la cirugía programada de la urgente. Se destaca la administración preferente de hierro por vía intravenosa en los períodos preoperatorio y postoperatorio precoz.

© 2016 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: kokke40@hotmail.com (M.J. Preciado Mora).

KEYWORDS

Major vascular surgery;
Preoperative anaemia;
Iron deficiency;
Intravenous iron;
Erythropoiesis stimulating agents;
Blood transfusion

Anaemia as surgical risk factor in vascular surgery. Diagnostic and treatment algorithms

Abstract Anaemia is a clinical condition that is frequently detected in the pre-operative evaluation, particularly in elderly patients. Anaemia is associated with increased peri-operative morbidity and mortality, as well as a greater likelihood of allogeneic blood transfusion, along with the risks involved.

Although anaemia can be due to many factors and difficult to establish in some cases, its most common causes are nutritional deficiencies (iron, folic acid, and vitamin B₁₂) and anaemia of chronic inflammatory disease.

In patient candidates for arterial vascular surgery, preoperative anaemia prevalence is around 50%. In addition, one out of three patients has anaemia in the 3 months prior to surgery.

The inflammatory condition, inherent to chronic vascular processes, and surgical blood loss favours the predisposition to anaemia.

Anaemia, as factor of poor peri-operative prognosis, requires diagnosis and treatment.

Algorithms are proposed for managing the anaemia, differentiating scheduled from urgent surgery. The administration of IV iron should be in the preoperative and early postoperative periods.

© 2016 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La anemia es una entidad clínica que se detecta frecuentemente en la evaluación preoperatoria y, de forma especial, en la población de edad avanzada¹. Se asocia a un aumento de la morbimortalidad perioperatoria^{2,3}, así como a una mayor probabilidad de transfusión de sangre alogénica (TSA), con los riesgos que ello implica⁴. Supone, además, una disminución en la calidad de vida del paciente postoperado, frecuentemente ignorada.

La literatura existente sobre el riesgo perioperatorio de la anemia en cirugía ortopédica⁵⁻⁷ y cirugía cardíaca⁸⁻¹² ha conducido al desarrollo de protocolos para optimizar su diagnóstico y su manejo. Sin embargo, en cirugía vascular la investigación es más escasa, condicionando su abordaje en la práctica clínica.

En el paciente candidato a cirugía vascular arterial la prevalencia de anemia preoperatoria es aproximadamente del 50%, aunque supera este porcentaje en mayores de 75 años y en pacientes con diabetes, hipertensión, cardiopatía e insuficiencia renal¹³⁻¹⁷, enfermedades típicamente presentes en este tipo de pacientes. El estado inflamatorio —inherente al proceso crónico vascular— y las pérdidas sanguíneas quirúrgicas aumentan todavía más la predisposición a padecer anemia. La cardiopatía (por baja reserva y/o por coronariopatía) disminuye la capacidad para tolerarla.

Diversos factores, entre los que destacan la anemia y la TSA, son predictores independientes de morbimortalidad a los 30 días de una cirugía arterial. Cada punto de descenso del valor normal de hemoglobina supone un aumento del 4,2% del riesgo de mortalidad a los 30 días, siendo esta mucho mayor en pacientes con anemia preoperatoria^{14,15,18,19}. Un valor de Hb < 10 g/dl en el preoperatorio se ha identificado como un factor de riesgo de mortalidad inmediata y tardía en pacientes sometidos a cirugía vascular²⁰.

La TSA, pese a sus incuestionables indicaciones y beneficios en determinados casos, no es una medida exenta de riesgos. Sus efectos negativos sobre la morbimortalidad perioperatoria están sobradamente demostrados.

Por todo lo expuesto, actualmente se considera la anemia preoperatoria como un marcador de mala situación sistémica basal y exige por nuestra parte intentos de corrección de la misma tanto pre como postoperatorios para optimizar los resultados a corto y a largo plazo.

Etiología y fisiopatología de la anemia preoperatoria

La anemia, según los criterios de la OMS, se define como un valor de hemoglobina (Hb) inferior a 12 g/dl en mujeres y menor a 13 g/dl en varones. Aunque la anemia puede ser multifactorial y difícil de tipificar en algunos casos, sus causas más frecuentes son las deficiencias nutricionales (hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂) y la anemia por enfermedad crónica (también llamada anemia de la inflamación).

La ferropenia es la deficiencia nutricional más común en el mundo industrializado. Asimismo puede haber carencia de otros nutrientes eritropoyéticos —como vitamina B₁₂ y folatos—, especialmente en pacientes ancianos y en pacientes desnutridos²¹⁻²³. La mayor parte del hierro necesario para la eritropoyesis proviene del reciclado del grupo hem de los eritrocitos en las células del sistema fagocítico mononuclear (SFM). Cuando aumentan las demandas o las pérdidas o disminuye la absorción se ha de recurrir a los depósitos de hierro, que irán disminuyendo. El déficit de hierro presenta varios estadios, empezando por la depleción férrica, que es seguida por la eritropoyesis ferropénica y acaba originando una anemia ferropénica (típicamente microcítica e hipocrómica) cuando no se dispone del hierro suficiente para la síntesis de la hemoglobina (fig. 1).

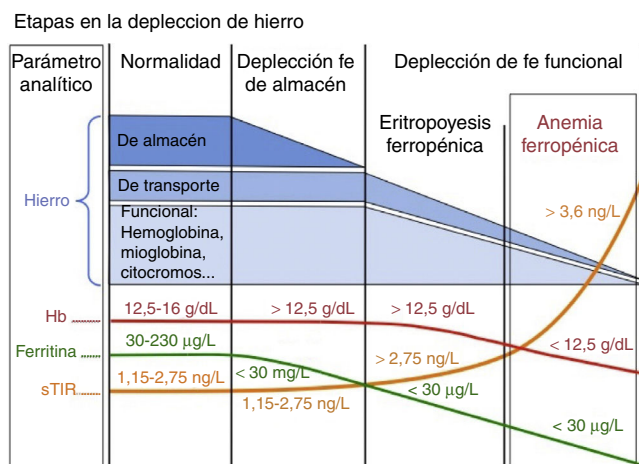


Figura 1 Estudio del metabolismo del hierro. Fe: hierro; Hb: hemoglobina; sTfR: receptor soluble de la transferrina.

La anemia de la inflamación es especialmente prevalente en los pacientes candidatos a cirugía vascular debido a la repercusión sistémica de la propia vasculopatía, a la cronicidad de la misma y a la florida comorbilidad acompañante. En muchas ocasiones también se asocia a ferropenia verdadera. Las principales características de la anemia de la inflamación son²⁴:

- Bloqueo de la absorción digestiva de hierro por aumento de la síntesis hepática de hepcidina.
- Secuestro de hierro en las células del SFM, lo que perpetúa la eritropoyesis ferropénica.
- Hipersecreción de mediadores inflamatorios con bloqueo de la producción y de la respuesta a la eritropoyetina endógena y alteración de los progenitores eritroides.

Como hemos apuntado antes, la anemia acompaña a la senectud de manera frecuente. Conforme la edad avanza aumenta el tamaño de los hematíes y la viscosidad de la sangre. Paralelamente disminuye la vida media del eritrocito, el número de células eritropoyéticas, su respuesta a la eritropoyetina endógena y la producción de esta²⁵. Además, la participación de citoquinas (aun en ausencia de enfermedad crónica) y alteraciones en la función renal contribuyen a la alta prevalencia de anemia en los pacientes ancianos. En este rango de edad la etiología se reparte a partes iguales entre la anemia por déficit de nutrientes, la anemia de la inflamación y la anemia de causa desconocida²³.

Tipificación de la anemia preoperatoria

Pese a la ausencia de síntomas, la anemia en pacientes candidatos a cirugía vascular debe considerarse un signo de alerta y se ha de investigar y tratar para asegurar la mejor preparación perioperatoria.

La conducta clínica comienza por descartar la presencia de pérdidas sanguíneas (digestivas o ginecológicas). Complementaremos el cribado de la anemia con:

- Estudio del metabolismo del hierro (sideremia, ferritina, índice de saturación de la transferrina [IST] y receptor soluble de la transferrina [sTfR]).
- Determinación de otros nutrientes implicados en la eritropoyesis (vitamina B₁₂ y ácido fólico).
- Valoración del perfil inflamatorio sistémico (proteína C reactiva [PCR] y/o velocidad de sedimentación globular [VSG]).

Los índices eritrocitarios, especialmente el volumen corpuscular medio, solo se ven alterados ante deficiencias prolongadas. No debe esperarse a que aparezca una microcitosis para iniciar el tratamiento de corrección de la anemia, ya que se trata de un indicador tardío²⁶ que refleja una depleción de depósitos importante.

Se considera patológico un valor de ferritina < 15 ng/ml, aunque para aumentar la sensibilidad se suele incrementar este umbral a 30 ng/ml. Sin embargo, la ferritina es un reactante de fase aguda, y múltiples factores (inflamación, neoplasia, edad...) hacen aumentar sus niveles. Podríamos decir que una ferritina baja confirma una ferropenia, pero una elevación de la misma no la descarta. El valor umbral del IST es del 16%, o algo más alto (20%) en presencia de inflamación²⁶. Desafortunadamente es un valor muy cambiante debido a la variabilidad circadiana de la sideremia y de la transferrina, necesarias para su cálculo. El receptor soluble de la transferrina (sTfR) aumenta ante el déficit de hierro funcional y se ve inalterado en la inflamación y en la enfermedad crónica, lo que sirve de ayuda para discriminar casos de ferropenia con ferritina «falsamente» elevada²⁷ (tabla 1).

Tratamiento de la anemia en pacientes de cirugía vascular mayor

El tratamiento preoperatorio de la anemia en pacientes de cirugía vascular mayor debería realizarse con hierro intravenoso (i.v.) por 2 razones: por su rapidez de efecto y por la presencia de hepcidina circulante (que bloquea la absorción digestiva de hierro oral y la liberación de hierro intracelular del SFM).

Los preparados de hierro i.v. de uso actual en clínica son hierro sacarosa (Venofer®) y hierro carboximaltosa (Ferinject®). La eficacia de ambos preparados férricos y sus perfiles de seguridad han sido valorados en diferentes situaciones clínicas, tanto en pacientes médicos como quirúrgicos, encontrándose con hierro carboximaltosa una mayor rapidez de recuperación de la anemia (por permitir administrar dosis mayores y en menor tiempo), una mayor comodidad para el paciente y una reducción de recursos sanitarios²⁸⁻³⁰.

Existen estudios farmacoeconómicos (de coste-beneficio, de minimización de costes y análisis coste-utilidad) que demuestran que el hierro carboximaltosa tiene la mejor relación coste-efectividad de los preparados de hierro i.v. disponibles en la actualidad³¹⁻³⁴, tanto en el paciente ambulatorio como en el hospitalizado.

Cuando el paciente padece anemia inflamatoria, asociada o no a ferropenia, puede estar indicada la estimulación eritropoyética, con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO). Esta se ha utilizado ampliamente en la anemia

Tabla 1 Diferentes tipos de anemia y parámetros férricos

Parámetro	Anemia ferropénica	Anemia por enfermedad crónica o inflamatoria	Anemia mixta
Ferritina	Baja (a veces alta; ver texto)	Normal o alta	Normal
IST	Baja	Normal o baja	Baja
sTfR	Alta	Normal	Alta o normal

IST: índice de saturación de la transferrina; sTfR: receptor soluble de la transferrina.

asociada a la insuficiencia renal y en oncohematología, aunque en los últimos años se ha extendido su uso a otras indicaciones, como donación autóloga de sangre y trasplante alogénico de médula. El preparado comercial recomendado para el entorno quirúrgico es la eritropoyetina alfa. Sin embargo, no es un tratamiento exento de riesgos (se ha asociado a incremento de eventos tromboembólicos³⁵). Junto con el uso de rHuEPO, es imprescindible el tratamiento complementario con hierro para evitar el déficit funcional³⁶. Existen estudios de alta calidad metodológica que avalan la eficacia del tratamiento con hierro i.v. y eritropoyetina en pacientes candidatos a cirugía cardíaca y a cirugía oncológica colorrectal^{37,38}.

Mantener los parámetros hematológicos en rangos de normalidad es complicado durante el perioperatorio de la cirugía vascular mayor por la pérdida hemática intraoperatoria y por la vulnerabilidad sistémica posterior. En dicho escenario, la TSA es una medida rápida de corrección de la anemia aguda, especialmente en quirófano y en las horas siguientes. Actualmente se recomiendan esquemas transfusionales restrictivos. En el paciente vascular parece juicioso un umbral transfusional que esté en torno a 8 g/dl (más cerca de 9 g/dl si hay cardiopatía isquémica). Diversos estudios abogan por la utilización de la transfusión autóloga intraoperatoria con dispositivos tipo recuperador celular tanto en la cirugía programada como en la urgente de aneurisma de aorta abdominal³⁹.

Asimismo, tras la cirugía se debe garantizar la reposición de los depósitos de hierro deplecionados por el episodio quirúrgico. Con ello se puede conseguir un aumento significativo de la Hb a los 30 días de la intervención y mejorar algunos aspectos de la calidad de vida⁴⁰.

Aspectos prácticos en el manejo de la anemia en cirugía vascular

La **figura 2** representa de forma esquemática los diferentes tipos de pacientes en cirugía vascular y cuando se aconseja el estudio de anemia.

En la práctica clínica nos podemos encontrar con 3 escenarios para los que proponemos los siguientes algoritmos:

Algoritmo 1. Paciente programado para cirugía vascular (fig. 3)

En la visita preoperatoria de los pacientes programados para cirugía vascular (1-2 meses antes de la intervención quirúrgica) se realizará una analítica con hemograma, parámetros férricos y marcadores de inflamación (PCR o VSG) para diagnosticar el tipo de anemia que padece el paciente y cuál

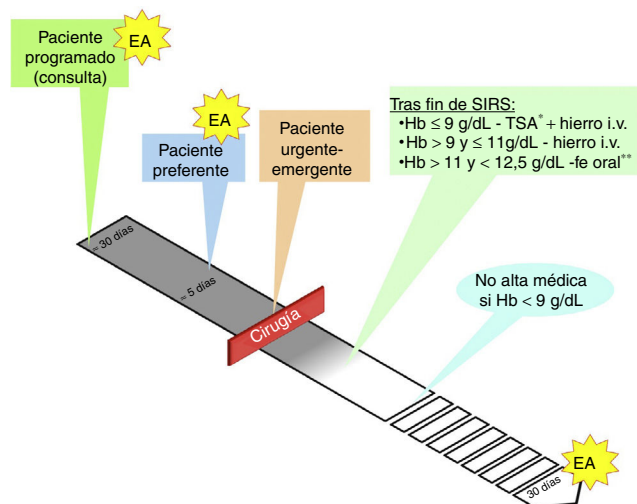


Figura 2 Manejo perioperatorio en cirugía vascular.

EA: estudio de anemia: Hb, ferritina, IST, sTfR, VSG/PCR, vitamina B₁₂, ácido fólico.

* Umbral transfusional en torno a 8 g/dl, más cerca de 9 g/dl si hay cardiopatía isquémica.

** Hierro i.v. si presenta intolerancia/ineficacia conocida a hierro oral, cardiopatía descompensada, FEVI < 40% o ERC.

ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturación de la transferrina; PCR: proteína C reactiva; SIRS: respuesta inflamatoria sistémica; sTfR: receptor soluble de la transferrina; VSG: velocidad de sedimentación globular.

es el tratamiento más adecuado. Si se confirma una anemia ferropénica, el tratamiento recomendado es el hierro i.v. En el caso de pacientes con anemia inflamatoria o con anemia mixta (ferropénica + enfermedad crónica), se recomienda hierro i.v. + rHuEPO.

Algoritmo 2. Paciente sometido a cirugía vascular urgente (diferenciamos la cirugía de emergencia de la diferible: menos de 5 días) (fig. 4)

En el paciente sometido a cirugía de emergencia, todos los esfuerzos se dirigirán a minimizar las pérdidas hemáticas, mejorar la tolerancia a la anemia y tratar las complicaciones del postoperatorio.

Cuando la intervención sea urgente pero diferible se valorará el tratamiento con hierro i.v. si su nivel de Hb es superior al umbral transfusional propuesto.

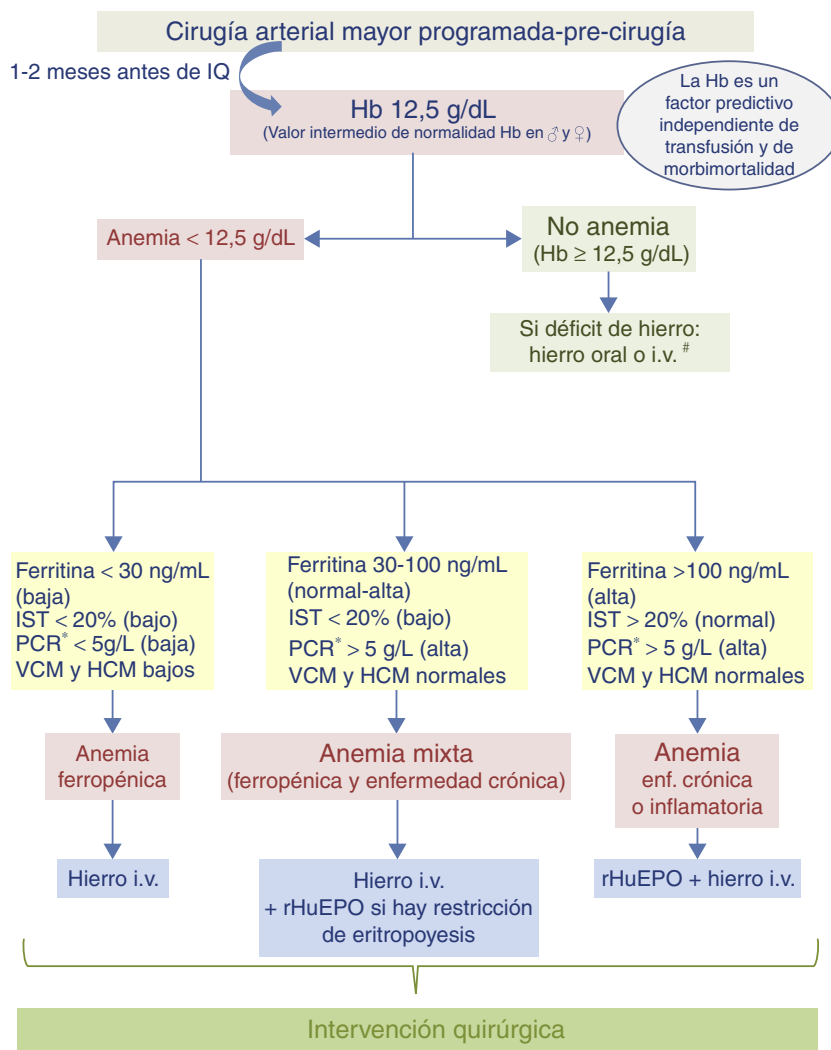


Figura 3 Algoritmo para el manejo de la anemia del paciente programado para cirugía vascular

Hierro i.v. si presenta intolerancia/ineficacia conocida a hierro oral, cardiopatía descompensada, FEVI \leq 40% o ERC.

* Determinación de la PCR o, en caso contrario, determinar la VSG.

ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; i.v.: intravenoso; IQ: intervención quirúrgica; IST: índice de saturación de la transferrina; PCR: proteína C reactiva; rHuEPO: eritropoyetina recombinante humana; VCM: volumen corpuscular medio; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Algoritmo 3. Paciente con anemia en el postoperatorio de cirugía vascular (fig. 5)

En el postoperatorio se recomienda reevaluar los valores de Hb cuando haya transcurrido el periodo inflamatorio asociado a la cirugía. Este momento variará en cada paciente y vendrá dado por una situación de estabilidad clínica en la que habrán desaparecido los signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)⁴¹. Un valor de Hb inferior al umbral transfusional comentado anteriormente nos obligará a realizar una TSA. Por encima de estos valores, ante anemias moderadas, el tratamiento de elección será el hierro i.v. (el hierro oral no resultará eficaz).

En pacientes con anemia leve (Hb > 11 g/dl) el tratamiento se realizará con hierro oral, excepto en aquellos con

intolerancia o no respondedores al mismo, cardiopatía descompensada, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 40% o enfermedad renal crónica (ERC). En estos casos se administrará hierro i.v.

Debemos tener en cuenta que normalmente, tras el alta hospitalaria, los depósitos férricos siguen descendiendo. Al mes del alta se realizará una analítica con hemograma y determinación de parámetros férricos y se procederá de la misma manera que la comentada previamente.

Mensajes clave

- La anemia preoperatoria es una entidad estrechamente relacionada con la necesidad de transfusiones sanguíneas perioperatorias que se asocia a un incremento de

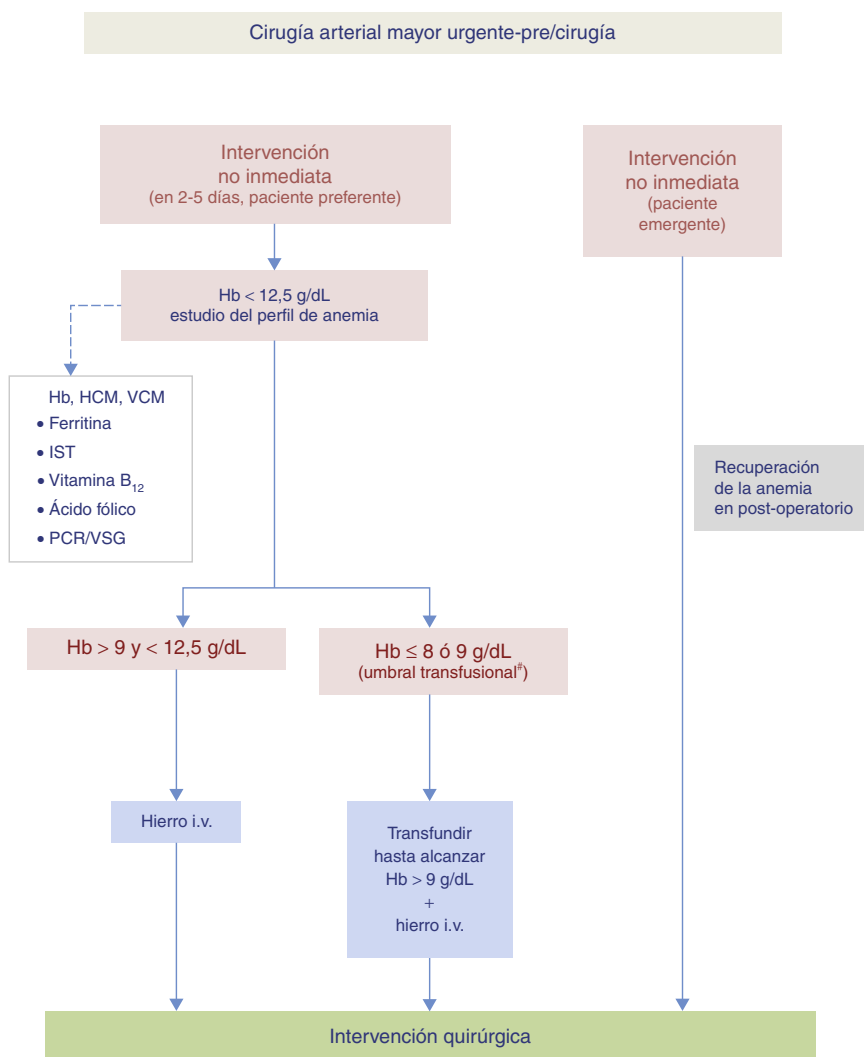


Figura 4 Algoritmo para el manejo de la anemia preoperatoria del paciente sometido a cirugía vascular urgente.

Umbral transfusional en torno a 8 g/dl, más cerca de 9 g/dl si hay cardiopatía isquémica.

Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; i.v.: intravenoso; IST: índice de saturación de la transferrina; PCR: proteína C reactiva; VCM: volumen corpuscular medio; VSG: velocidad de sedimentación globular.

la morbimortalidad, compromete la recuperación postoperatoria, los resultados quirúrgicos y la calidad de vida de los pacientes candidatos a cirugía vascular mayor.

- La anemia en el preoperatorio de cirugía vascular afecta alrededor del 50% de los pacientes.
- El 34% de los pacientes intervenidos de cirugía vascular mayor refieren anemia en los 3 meses previos a la cirugía⁴².
- Para mejorar la recuperación perioperatoria, los resultados quirúrgicos y la calidad de vida postoperatoria de los pacientes, el tratamiento de la anemia debe formar parte de los esquemas terapéuticos perioperatorios.
- No debería realizarse una intervención quirúrgica programada mayor (y por tanto con riesgo de sangrado importante) en pacientes con valores de $Hb < 12,5$ g/dl y en quienes no se haya investigado, y tratado, si es posible, la anemia preoperatoria.

- El tratamiento de recuperación de la anemia preoperatoria en los pacientes de cirugía mayor vascular debe hacerse con hierro i.v., añadiendo, cuando esté indicado, estimulantes de la eritropoyesis.
- La transfusión de sangre alogénica es el tratamiento de elección en pacientes con Hb inferior al umbral transfusional establecido y sin olvidar replecionar los depósitos de hierro con hierro i.v.
- Administrar en el postoperatorio hierro i.v. para reponer los depósitos de hierro deplecionados y corregir la anemia siempre que los signos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) inherente a la cirugía hayan desaparecido.
- No dejar de tratar cualquier valor de $Hb \leq 9$ g/dl aunque se dé el alta hospitalaria al paciente.
- Solicitar un estudio de anemia a los 30 días del alta hospitalaria por su médico de cabecera.

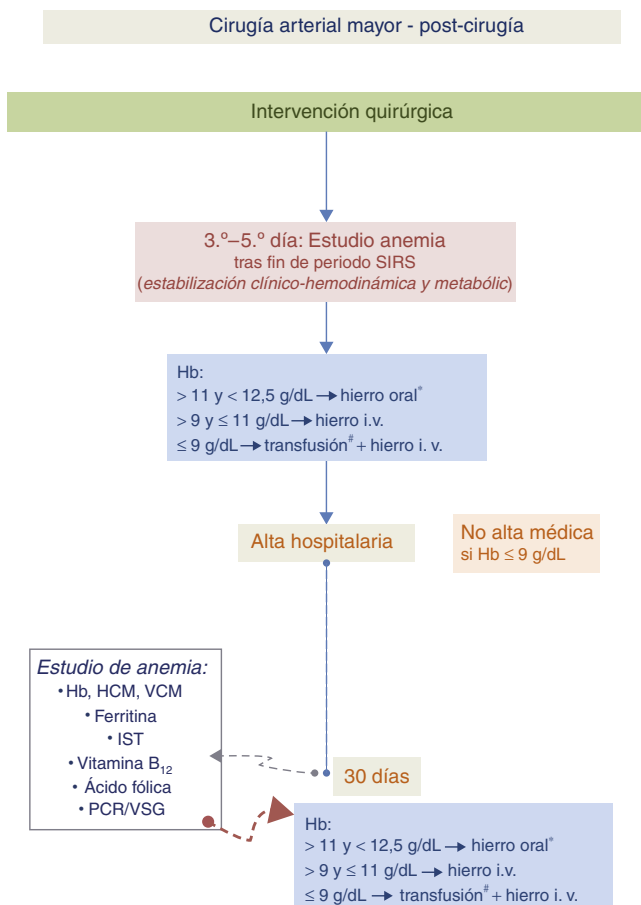


Figura 5 Algoritmo para el manejo de la anemia en el postoperatorio de cirugía vascular.

* Hierro i.v., si presenta intolerancia/ineficacia conocida a hierro oral, cardiopatía descompensada, FEVI \leq 40% o ERC.

Umbral transfusional en torno a 8 g/dl, más cerca de 9 g/dl si hay cardiopatía isquémica.

Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; i.v.: intravenoso; IST: índice de saturación de la transferrina; PCR: proteína C reactiva; VCM: volumen corpuscular medio; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No ha habido fuentes externas de financiación para la realización de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Busti F, Campostrini N, Martinelli N, Girelli D. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Front Pharmacol.* 2014;23:83.
- Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009;110:574–81.
- Sabaté S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non- cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107:879–90.
- Leal-Naval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2013;60, 263.e1-263.e25.
- Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011;106:13–22.
- Kotzé A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: A quality improvement cycle. *Br J Anaesth.* 2012;108:943–52.
- 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.* 2007;99:801–8.
- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery. *Circulation.* 2008;117:478–84.
- Westenbrink BD, Kleijn L, de Boer RA, Tijssen JG, Warnica WJ, Baillet R, et al. Sustained postoperative anaemia is associated with an impaired outcome after coronary artery bypass graft surgery: Insights from the IMAGINE trial. *Heart.* 2011;97:1590–6.
- Hogan M, Klein A, Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47:218–26.
- Cladellas M, Bruguera J, Comin-Colet J, Vila J, de Jaime E, Martí J, et al. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J.* 2006;27:1093–9.
- Cladellas M, Farré N, Comin-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;110:1021–6.
- Vega de Ceniga M, Bravo E, Izaguirre M, Casco C, Estallo L, Esteban M, et al. Anaemia, iron and vitamin deficits in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:828–30.
- Desormais I, Aboyans V, Bura A, Constans J, Cambou JP, Mesas E, et al. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease. *Eur J Vasc and Endovasc Surg.* 2014;48:202–7.
- 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.* 2013;258:1096–102.

16. Diehm N, Benenati JF, Becker GJ, Quesada R, Tsoukas AI, Katzen BT, et al. Anemia is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA) size and decreased long-term survival after endovascular AAA repair. *J Vasc Surg.* 2007;46:676–81.
17. Saratzis A, Melas N, Huter JP, Dixon H, Nightingale P, Kiskinis D, et al. Anemia is associated with mortality following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Vasc Endovascular Surg.* 2012;46:223–8.
18. Bursi F, Barbieri A, Politi L, di Girolamo A, Malagoli A, Grimaldi T, et al. Perioperative red blood cell transfusion and outcome in stable patients after elective major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:311–8.
19. Obi AT, Park YJ, Bove P, Cuff R, Kazmers A, Gurm HS, et al. The association of perioperative transfusion with 30-day morbidity and mortality in patients undergoing major vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2015;61:1000–9, e1.
20. Velescu A, Clará A, Cladellas M, Peñadiel J, Mateos E, Ibañez S, et al. Anemia increases mortality after open or endovascular treatment in patients with critical limb ischemia: A retrospective analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51:543–9.
21. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of anemia in older person: Systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;14:1–8.
22. Rajan S, Wallace JI, Beresford SA, Brodtkin KI, Allen RA, Stabler SP. Screening for cobalamin deficiency in geriatric outpatients: Prevalence and influence of synthetic cobalamin intake. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:624–30.
23. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B₁₂ deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics.* 2003;58:30–4, 37–38.
24. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011–23.
25. Bisbe E, Lamsfus JA, Castillo J, Ruiz A, Santiveri X, Escolano F. Prevalencia de anemia y de alteraciones de los parámetros hematológicos en pacientes ancianos programados para cirugía ortopédica mayor. *Anemia.* 2008;1:22–30.
26. López A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387:907–16.
27. Basora M, Deulofeu R, Salazar F, Quinto L, Gomar C. Improved preoperative iron status assessment by soluble transferrin receptor in elderly patients undergoing knee and hip replacement. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:370–5.
28. Keating GM. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron deficiency. *Drugs.* 2015;75:101–27.
29. Beguin Y, Jaspers A. Iron sucrose-characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutic areas. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:2087–103.
30. Bisbe E, Garcia-Erce JA, Diez-Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107:477–8.
31. Fragoulakis V, Kourbala G, Goumenos D, Konstantoulakis M, Maniadakis N. Economic evaluation of intravenous iron treatments in the management of anemia patients in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:127–34.
32. Wilson PD, Hutchings A, Jeans A, Macdougall IC. An analysis of the health service efficiency and patient experience with two different intravenous iron preparations in a UK anaemia clinic. *J Med Econ.* 2013;16:108–14.
33. Calvet X, Ruiz MA, Dosal A, Moreno L, López M, Figuerola A, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One.* 2012;7:e45604.
34. Comin-Colet J, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C, Enjuanes-Grau C, Gutzwiller FS, Anker SD, et al. Evaluación económica de la utilización de hierro carboximaltosa en pacientes con deficiencia de hierro e insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:846–51.
35. Cabrera L, Ruiz B, Sancho A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2009;33:3–9.
36. Ralley FE. Erythropoietin and intravenous iron in PBM. *Transfus Apher Sci.* 2014;50:16–9.
37. Enko D, Wallner F, von-Goedecke A, Hirschmugl C, Auersperg V, Halwachs-Baumann G. The impact of an algorithm-guided management of preoperative anemia in perioperative hemoglobin level and transfusion of major orthopedic surgery patients. *Anemia.* 2013;2013:641876.
38. Yoo YCh, Shim JK, Kim JCh, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing heart surgery. *Anesthesiology.* 2011;115:929–37.
39. Shantikumar S, Patel S, Handa A. The role of cell salvage autotransfusion in abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Endovasc Surg.* 2011;42:577–84.
40. Bisbe E, Molto L, Arroyo R, Muniesa J, Tejero M. Randomised trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia treatment after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2014;113:402–9.
41. Norwood MG, Brown MJ, Lloyd G, Bell PR, Sayers RD. The clinical value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in abdominal aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27:292–8.
42. Esteban C, Escudero JR, Preciado MJ, Moral V, Rodríguez P, Clará A, et al. Prevalencia de anemia en pacientes sometidos a cirugía vascular electiva y su influencia en el postoperatorio. *Angiología.* 2016;68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2016.01.015> [Epub ahead of print].