



## Anemia after cardiac surgery: what is its link to outcomes?

Sharon L. McCartney, MD · Nadia B. Hensley, MD · Ian Welsby, MD

Received: 17 August 2023 / Revised: 17 August 2023 / Accepted: 22 August 2023 / Published online: 20 November 2023  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2023

Cardiac surgery encompasses multiple procedures on the heart and surrounding major vascular structures. In general, cardiac surgery has a higher risk than noncardiac surgery of major adverse postoperative outcomes, with specific procedural and patient characteristics that can individually or collectively elevate the risk. While preoperative anemia has been defined as one modifiable patient characteristic that can contribute to an increased risk of postoperative complications, the contribution of postoperative anemia is less clearly defined. In this issue of the *Journal*, Li *et al.*<sup>1</sup> summarize the available literature on postoperative anemia and its contribution to adverse outcomes after cardiac surgery.

Li *et al.* provide an extensive summary of the available literature on postoperative anemia and outcomes after cardiac surgery, and appropriately describe differences in characterization of anemia in the studies and differences in methodology. While comprehensive, this review shows the difficulties in assessing the contribution of postoperative anemia to postoperative outcomes. First, in these studies, the term cardiac surgery is all encompassing. While most of the studies specifically evaluate patients undergoing

coronary artery bypass grafting (CABG), some studies include valve replacement and major vascular procedures. The risk of major adverse outcomes varies among these procedures and are increased in valvular or major vascular procedures or with the addition of procedures (CABG plus valve replacement, for instance) compared with CABG alone. Additionally, adverse outcomes are associated with longer cardiopulmonary bypass (CPB) times, vascular complications, and when patients require re-exploration after surgery.<sup>2–4</sup> These procedural confounders lead to adverse outcomes and such adverse outcomes can also prolong hospitalization, which, in turn, can lead to postoperative anemia from frequent phlebotomy, poor nutrition, and blunted erythropoiesis due to acute illness. As such, procedural characteristics alone are not uniform in these studies, leading to a large confounder of the association between postoperative anemia and adverse postoperative outcomes.

Patient characteristics are also a major confounder in making conclusions about postoperative anemia and its contribution to adverse outcomes. Some studies considered preoperative anemia, a potentially modifiable characteristic, and its relation to adverse outcomes, either alone or in combination with postoperative anemia. This is important since preoperative anemia begets postoperative anemia, whereas postoperative anemia can be present in the absence of preoperative anemia. In fact, one study found that patients with preoperative anemia or a combination of preoperative and postoperative anemia had an increased risk of acute kidney injury (AKI) and mortality, whereas, postoperative anemia alone was not associated with AKI or mortality.<sup>5</sup> Lastly, some adverse outcomes may lead to postoperative anemia and further act as a confounder. For instance, three studies evaluated the association of postoperative anemia and AKI.

---

S. L. McCartney, MD (✉)  
Divisions of Cardiothoracic Anesthesiology and Critical Care  
Medicine, Department of Anesthesiology, Duke University  
Medical Center, Box 3094, Durham, NC 27710, USA

N. B. Hensley, MD  
Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA

I. Welsby, MD  
Division of Cardiothoracic Anesthesiology and Critical Care  
Medicine, Department of Anesthesiology, Duke University  
Medical Center, Durham, NC, USA

Nevertheless, development of AKI leads to prolonged hospital and intensive care unit (ICU) stay, which can beget postoperative anemia as noted above.<sup>6</sup> At its greatest severity, AKI can require hemodialysis, further lengthening both hospital and ICU stay and postoperative anemia. Additionally, erythropoiesis will be inadequate during AKI, as erythropoietin will not be released by the injured kidney, further contributing to postoperative anemia.

Patient outcomes, such as those involving neurologic injury or stroke, and their association with prebypass or postbypass hemoglobin levels are also problematic, again because of the risk of confounding. In one cited study (Bahrainwala *et al.*), neither preoperative hemoglobin nor the difference between prebypass and postbypass hemoglobin was associated with increased risk of stroke.<sup>7</sup> A greater association was seen with transfusion and stroke at an odds ratio of 2.79 (95% confidence interval, 1.27 to 6.17) per increasing quartile of red cell transfusion when postbypass hemoglobin level fell below the median.<sup>7</sup> Statistical models examining patient outcomes attempt to adjust for confounding by known covariates; however, unaccounted and unknown covariates remain and many of these variables express collinearity limiting true independence of covariates and, therefore, adjustability of outcomes.<sup>8</sup>

While Li *et al.* summarize the available literature well, we are still left with questions that must be answered via prospective studies. Is the association of postoperative anemia with worse adverse outcomes after cardiac surgery due to a causal relationship between postoperative anemia and adverse outcomes (i.e., due to inadequate delivery of oxygen to end organs), or might it simply reflect a marker of an inherently sicker population or the complicated journey the patient has taken to get to their postoperative state, including the effect of resulting transfusions?

As with the extensive retrospective literature describing the benefit of fresh red cell units, well-designed, prospective, randomized studies were unable to confirm these widely held beliefs.<sup>9</sup> Does the controversy of association *vs* causation plague the relationship between postoperative anemia and outcome as well? It is not clear how future studies will determine whether correction of preoperative anemia and malnutrition, avoidance of acute blood loss anemia and associated physiologic perturbations, or continuation of these issues or their *de novo* development in the postoperative period will be the most favourable approach to improving outcomes. It seems logical that addressing all of the above under the umbrella of perioperative blood management continues to be a sensible approach to treating any hospitalized patient.

## L'anémie après une chirurgie cardiaque : en quoi a-t-elle rapport avec les devenir?

La chirurgie cardiaque englobe de multiples procédures sur le cœur et les principales structures vasculaires environnantes. En général, la chirurgie cardiaque présente un risque plus élevé que la chirurgie non cardiaque de devenir postopératoires indésirables majeurs, avec des caractéristiques procédurales et propres aux patient-es spécifiques qui peuvent individuellement ou collectivement augmenter le risque. Alors que l'anémie préopératoire a été définie comme une caractéristique patient-e modifiable qui peut contribuer à un risque accru de complications postopératoires, la contribution de l'anémie postopératoire est moins clairement définie. Dans ce numéro du *Journal*, Li *et coll.*<sup>1</sup> résumet la littérature disponible sur l'anémie postopératoire et sa contribution aux devenir indésirables après une chirurgie cardiaque.

Li *et coll.* proposent un résumé détaillé de la littérature disponible sur l'anémie postopératoire et les devenir après une chirurgie cardiaque, et décrivent de manière appropriée les différences dans la caractérisation de l'anémie et les différences de méthodologie dans les différentes études. Bien que très complète, cette revue de la littérature montre les difficultés à évaluer la contribution de l'anémie postopératoire aux devenir postopératoires. Tout d'abord, dans ces études, le terme 'chirurgie cardiaque' est extrêmement vaste. Alors que la plupart des études évaluent spécifiquement la patientèle bénéficiant de pontages aortocoronariens (PAC), certaines études incluent les remplacements valvulaires et les procédures vasculaires majeures. Le risque d'effets indésirables majeurs varie entre ces procédures et est accru dans les procédures valvulaires ou vasculaires majeures ou avec l'ajout de procédures (PAC plus remplacement valvulaire, par exemple) par rapport à un PAC seul. De plus, les devenir indésirables sont associés à des temps de circulation extracorporelle (CEC) plus longs, à des complications vasculaires et à des réexplorations nécessaires après la chirurgie.<sup>2-4</sup> Ces facteurs de confusion procéduraux entraînent des devenir indésirables et ces devenir indésirables peuvent également prolonger l'hospitalisation, ce qui, à son tour, peut entraîner une anémie postopératoire due à une phlébotomie fréquente, à une mauvaise nutrition et à une érythropoïèse émoussée due à une maladie aiguë. En tant que telles, les caractéristiques procédurales seules ne sont pas uniformes dans ces études, ce qui conduit à un grand

facteur de confusion de l'association entre l'anémie postopératoire et les devenir postopératoires indésirables.

Les caractéristiques des patient-es sont également un facteur de confusion majeur dans la formulation de conclusions sur l'anémie postopératoire et sa contribution aux devenir indésirables. Certaines études ont examiné l'anémie préopératoire, une caractéristique potentiellement modifiable, et sa relation avec les devenir indésirables, seule ou en combinaison avec l'anémie postopératoire. Il s'agit là d'une composante importante car l'anémie préopératoire engendre l'anémie postopératoire, alors que l'anémie postopératoire peut être présente en l'absence d'anémie préopératoire. En fait, une étude a révélé que les personnes atteintes d'anémie préopératoire ou d'une combinaison d'anémie préopératoire et postopératoire présentaient un risque accru d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et de mortalité, alors que l'anémie postopératoire seule n'était pas associée à une IRA ou à la mortalité.<sup>5</sup> Enfin, certains devenir indésirables peuvent entraîner une anémie postopératoire en plus d'agir comme un facteur de confusion. Par exemple, trois études ont évalué l'association entre l'anémie postopératoire et l'IRA. Néanmoins, l'apparition d'une IRA entraîne un séjour prolongé à l'hôpital et à l'unité de soins intensifs (USI), ce qui peut provoquer une anémie postopératoire, comme indiqué ci-dessus.<sup>6</sup> Lorsqu'elle est la plus aiguë, l'IRA peut nécessiter une hémodialyse, ce qui prolonge encore le séjour à l'hôpital et à l'USI et l'anémie postopératoire. De plus, l'érythropoïèse sera inadéquate pendant une IRA, car l'érythropoïétine ne sera pas libérée par le rein blessé, ce qui contribuera davantage à l'anémie postopératoire.

Les devenir des patient-es, tels que ceux impliquant une lésion neurologique ou un accident vasculaire cérébral, et leur association avec les taux d'hémoglobine avant ou après pontage sont également problématiques, encore une fois en raison du risque de confusion. Dans une des études citées (Bahrainwala *et coll.*), ni l'hémoglobine préopératoire ni la différence entre l'hémoglobine préopératoire et post-opératoire n'étaient associées à un risque accru d'AVC.<sup>7</sup> Une association plus importante a été observée entre la transfusion et l'AVC, avec un rapport de cotes de 2,79 (intervalle de confiance à 95 %, 1,27 à 6,17) par quartile croissant de transfusion de globules rouges lorsque le taux d'hémoglobine post-opératoire tombait en dessous de la médiane.<sup>7</sup> Les modèles statistiques examinant les devenir des patient-es tentent de tenir compte des facteurs de confusion causés par des covariables connues; cependant, des covariables non prises en compte et inconnues subsistent et bon nombre de ces variables expriment une colinéarité limitant l'indépendance réelle des covariables et, par conséquent, l'ajustabilité des devenir.<sup>8</sup>

Alors que Li *et coll.* résumant bien la littérature disponible, il nous reste encore des questions auxquelles il faut répondre par des études prospectives. L'association de l'anémie postopératoire à des devenir indésirables pires après une chirurgie cardiaque est-elle due à une relation causale entre l'anémie postopératoire et les devenir indésirables (c.-à-d. en raison d'un apport insuffisant d'oxygène aux organes terminaux), ou pourrait-elle simplement refléter un marqueur d'une population intrinsèquement plus malade ou le parcours compliqué que le ou la patient-e a entrepris pour atteindre son état postopératoire, y compris l'effet des transfusions qui en résultent?

Comme pour la vaste littérature rétrospective décrivant les avantages des culots globulaires frais, des études randomisées prospectives bien conçues n'ont pas été en mesure de confirmer ces croyances largement répandues.<sup>9</sup> Est-ce que la controverse impliquant l'association vs la causalité afflige également la relation entre l'anémie postopératoire et les devenir? Nous ignorons comment les études futures détermineront si la correction de l'anémie et de la malnutrition préopératoires, la prévention de l'anémie hémato-logique aiguë et des perturbations physiologiques associées, ou la poursuite de ces problèmes ou de leur nouvelle apparition en période postopératoire sera l'approche la plus favorable pour améliorer les devenir. Il semble logique que le traitement de tout ce qui précède sous l'égide de la prise en charge du sang périopératoire continue de constituer une approche sensée pour traiter toute personne hospitalisée.

**Disclosures** None.

**Funding** None.

**Editorial responsibility** This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Deputy Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

**Déclaration** Aucune.

**Déclaration de financement** Aucune.

**Responsabilité éditoriale** Cet article a été traité par Dr Philip M. Jones, rédacteur en chef adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

## References

1. Li MM, Miles S, Callum J, Lin Y, Karkouti K, Bartoszko J. Postoperative anemia in cardiac surgery: a review of the literature. *Can J Anesth* 2024; <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02650-9>
2. Al-Attar N, Johnston S, Jamous N, et al. Impact of bleeding complications on length of stay and critical care utilization in cardiac surgery patients in England. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14: 64. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0881-3>

3. Fröjd V, Jeppsson A. Reexploration for bleeding and its association with mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 109–17. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.006>
4. Madhavan S, Chan SP, Tan WC, *et al.* Cardiopulmonary bypass time: every minute counts. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2018; 59: 274–81. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.17.09864-0>
5. Oprea AD, Del Rio JM, Cooter M, *et al.* Pre- and postoperative anemia, acute kidney injury, and mortality after coronary artery bypass grafting surgery: a retrospective observational study. *Can J Anesth* 2018; 65: 46–59. <https://doi.org/10.1007/s12630-017-0991-0>
6. Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, *et al.* Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119: 495–502. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.786913>
7. Bahrainwala ZS, Grega MA, Hogue CW, *et al.* Intraoperative hemoglobin levels and transfusion independently predict stroke after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1113–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.12.049>
8. Kock N, Lynn GS. Lateral collinearity and misleading results in variance-based SEM: an illustration and recommendations. *J Assoc Inf Syst* 2012; 13: 546–80.
9. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, *et al.* Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372: 997–1008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1403612>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.